НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ
лекарственных средств и медицинских изделий

ISSN 2310-6115

ФАРМАЦИЯ КАЗАХСТАНА

#2 АПРЕЛЬ 2023 Г.

ҚАЗАҚСТАН ФАРМАЦИЯСЫ
PHARMACY OF KAZAKHSTAN

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ, ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ФАРМАЦИИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ
лекарственных средств и медицинских изделий

ФАРМАЦИЯ КАЗАХСТАНА

НАУЧНЫЙ И ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Издание для работников органов управления здравоохранением, в том числе фармацией, 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) -	**29 957 ТЕНГЕ**
Размещение рекламных материалов на обложке -	**84 462 ТЕНГЕ**
Размещение рекламных материалов на внутренних страницах -	**77 598 ТЕНГЕ**
Размещение рекламных материалов в формате социальной рекламы (коллаж) -	**35 922 ТЕНГЕ**

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

+7 (727) 273 03 73, +7 (747) 373 16 17
PHARMKAZ@DARI.KZ
WWW.PHARMKAZ.KZ

Журнал о рынке лекарственных средств и медицинских изделий

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

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 НАНРК. 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, Азиато-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 Еркын 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 Аманулловна - 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, заместитель руководителя Учебного центра Национального научного центра фтизиопульмонологии РК

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.

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

ФАРМАЦИЯ КАЗАХСТАНА

№2 апрель 2023 г. Издается с 2001 г.

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ

G.I. ALTYNBEKOVA, K.S. ALTYNBEKOV. The relationship between the level of psychological health and the consumption of psychoactive substances.....**7**

С.Ж. ӘШІМБЕКОВ, Ж.Ж. ЖОЛДЫБАЙ, Ж.К. ЖАКЕНОВА, Е.В. ФИЛИППЕНКО, А.С. АЙНАКУЛОВА, А.К. АБДРАХМАНОВА. Компьютерная томография в диагностике COVID-19 ассоциированной пневмонии.....**15**

М.З. АШИРОВА, Г.Н. АБУОВА, С.Ж. СЕРИКБАЕВА. Факторы риска тяжести и смертности у пациентов с COVID-19 с артериальной гипертензией (оригинальная статья).....**26**

Д.Б. ДАДАНБЕКОВА, А.Т. КОДАСБАЕВ, Ш.А. ТЫНАЛИЕВА, К.С. ЖАКИПБЕКОВ, Б.К. МАХАТОВ. Оценка состояния пациентов с хронической сердечной недостаточностью при COVID-19 индуцированной кардиомиопатии.....**32**

А.Д. КАБИРОВА, А.М. КУРМАНОВА, А.Ю. АКПАРОВА. Поражения кожи у пациентов с SARS-COV-2-ассоциированной патологией.....**48**

Қ.Р. КҮНЕШОВ, М.М. МАРАТҰЛЫ, Г.А.ТУРСЫНБАЕВА, С.Б.ТАНИРБЕРГЕНОВА, Ш.А. АЛДАБЕРГЕНОВА. Түркістан облысы балаларының аталық ұрық безі ауруларының эпидемиологиясы және себептері.....**58**

M.B. ABU, A.A. IMAMUSSENOVA, L.K. KUDREYEVA, N.ZH. ZHUMASHEVA, A.M. SARSENBAYEVA, K.M. KEDELBAYEVA. Application of molybdenum-based biosensors in the diagnosis of diseases.....**64**

Г.Н. КЫЛЫШБЕКОВА, Г.М. КАЛМЕНОВА, А.М. БИСЕМБИНА, Л.С.МУКАШЕВА. Трудности верификации диагноза при болях в тазобедренном суставе у детей и подростков. Описание клинического случая.....**71**

Г.Н.НУРЛАНОВА, А.Н. ИСКАКОВА, А.Б. БАЙҒУЛИЕВА, Ә.Р. АСТРАХАНОВ, А.А. АМАНЖАНОВА, Г.Д. ЖУМАГАЛИЕВА. Роль полиморфизма TLR3 в развитии хронических вирусных гепатитов В и С.....**77**

В.А. КИМ, П.Е.КАЛМЕНОВА, В.М. РАШИМБЕТОВА, А.Ж. ДҮЙСЕНБАЕВА. Жыныс бездерінің толық дисгенезінің клиникалық жағдайы.....**86**

Ж.Д. ЕРСАРИЕВА, Б.О. СУЛЕЕВА, Б.С. ТУРДАЛИЕВА, К.Т. КАЙНАЗАРОВА, А.А.АКАНОВА. Взаимосвязь постковидной сосудистой патологии организма и органа зрения.....**91**

СОДЕРЖАНИЕ

Г.И.НУКУСБЕКОВА, Д.Е.ТОГУЗБАЕВА, С.А.ТАУКЕЛЕВА, А.Р.МЕДЕУЛОВА, Р.П.СУАТБАЕВА. Диагностическая значимость акустического анализа голоса у лиц голосовой профессий с ларингофарингеальным рефлюксом.....**97**

S.B. KAYDAROVA, T.B. KADYSSOV, N.M. URAZALINA, S.O. RAKHYZHANOVA, G.M. MUFTIYEVA, A.A. ABENOV, ZH.U. KOZYKENOVA. Histological and molecular genetic characteristics of clinically aggressive variants of papillary thyroid carcinoma: a literature review.....**102**

К.Ж. АШИРБЕКОВА, С.Е. ЕЛШИЕВА, Н.Р. АБИЕВА, Г.К. АШИРБЕКОВ, Н.К. ХОДЖАЕВ. Эффективность лечения тивортина аспартатом лиц пожилого и старческого возраста.....**108**

Г. БАХЫТКЫЗЫ, Б.С. ЙАКОБ, С.К. ОРДАБАЕВА, А.Д. СЕРИКБАЕВА, М.А. МИРСОАТОВА. Разработка валидированной методики жидкостной хроматографии для исследования сантонина.....**112**

А.М.МАҚСАТОВА, Г.С.АХМЕТОВА, Қ.Ж.ПІРӘЛИЕВ, У.М.ДАТХАЕВ, М.Т.ОМЫРЗАКОВ, Т.М.СЕЙЛХАНОВ. Микробқа қарсы тиімділігі жоғары AIP-2 препаратыныңтехнологиясы және оның өткір уыттылығы **120**

А.М. МАҚСАТОВА, Г.С. АХМЕТОВА, Қ.Ж. ПІРӘЛИЕВ, У.М. ДАТХАЕВ, М.Т. ОМЫРЗАКОВ, А.Б. ДЖУМАГАЗИЕВА, Ж.А. ИСКАКБАЕВА, Т.М. СЕЙЛХАНОВ. 1-(2-ФЕНИЛЭТИЛ-)-ПИПЕРИДИН-4-ОН спирттерінің күрделі эфирлері қатарынан микробқа қарсы препараттар іздеу.....**126**

А.С. СОКОЛЕНКО, Г.Д. ДАУЛЕТ, Е. СЫЧЕВА, Л.К. БАКТЫБАЕВА, А.Е. МАЛМАКОВА, В.К. Ю3. Лейкопоэзстимулирующие свойства пиперазинсодержащих соединений.....**135**

А.М.ШУКИМБАЕВА, М.В.ПРИЛУЦКАЯ, Д.А.МАНСУРОВА, В.Г.СЕНЦОВ, Г.Н.БАШИНСКАЯ. Острые кардиальные проявления синтетических катинонов.....**143**

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

С.К.ҚАРАБАЛИН, Л.Ж. ОРАҚБАЙ, А.Н.АДИЛХАНОВА, М.М.ҚАЛИМОЛДИН, Ә.Б.СЫЗДЫҚОВА. Алғаш рет анықталған кәсіби сырқаттанушылықтың өзекті мәселелері.....**149**

Г.М. АДЕНОВА. Комплексная оценка организации лучевой диагностики больным с онмк.....**154**

Г.И. АЛТЫНБЕКОВА, Г.А. САДВАКАСОВА. Опыт внедрения инструмента контроля качества, основанного на международных стандартах УНП ООН/ВОЗ по лечению расстройств, вызванных употреблением наркотиков в Республике Казахстан.....**161**

Ж.З. АРЫНТАЙ, С.Н. УРАЗОВА, К.А. ГАРКАЛОВ, И.Б. АШИРМАТОВА. Демікпемен ауыратын науқастарды қашықтықтан басқару процестерінде жаңа технологияларды қолдану.....**167**

СОДЕРЖАНИЕ

Е.Б. БУХАРБАЕВ, М.М. БАЯХМЕТОВА, Г.Н. АБУОВА, Г.С. ЖАКИПБЕКОВА, Г.Д. ЖАБИКЕНОВА. Әлемде және Қазақстан Республикасындағы эмерджентті табиғи-ошақты инфекциялардың алдын алу (әдеби шолу).....**177**

Е.И. ДУЙСЕБАЕВ, У.Р. МИРЗАКУЛОВА, Д.А. ОСПАНОВА, Ж.А. КОЖЕКЕНОВА, Г.Е. АИМБЕТОВА, М.А. РАМАЗАНОВА, Ф.А. БАГИЯРОВА. Модели оценки стоматологической помощи в США и Канаде: литературный обзор.....**188**

Е.И. ДУЙСЕБАЕВ, У.Р. МИРЗАКУЛОВА, Д.А. ОСПАНОВА, Ж.А. КОЖЕКЕНОВА, Г.Е. АИМБЕТОВА, М.А. РАМАЗАНОВА, А.Е. ТУРСЫНБЕКОВА. Оценка качества и безопасности стоматологической помощи на примере европейских стран: литературный обзор.....**195**

С.И.ИБРАГИМОВА, Г.О.НУСКАБАЕВА, К.Ж.САДЫКОВА, М.Б.ЖУНИСОВА, С.А.РУСТЕМОВА, Л.Н.КАЛМАТАЕВА. Сравнительная оценка динамики распространенности предиабета и сахарного диабета 2 типа в Туркестанской области.....**200**

Х.Б.КУЛАХМЕТОВА, Г.О.НУСКАБАЕВА, К.Ж.САДЫКОВА, Д.М.ШАЛАПОВ. COVID-19 бен ауырған науқастардың өмір сүру сапасын SF-36 сауалнамасының көмегімен бағалау.....**206**

Ш.С. КАЛИЕВА, С.К. ЖАУГАШЕВА, Л.И. ПИВЕНЬ, Т.В. КИМ, Т.Л. НИКОЛАЕВА. Особенности модели дистанционного обучения в медицинском ВУЗе.....**212**

Э.Ж. КАБДЫЛКАНОВА, Д.К. САТМБЕКОВА, С.А. АБЗАЛИЕВА, Л.К. САРСЕНОВА, А.А. ТУРГУМБАЕВА, М.А. МАДЖИТОВА, Б.С. БАЛТАБАЙ, Г.Т. ОМАР, К.О. ОРАЗБЕК. Применение ABC/VEN анализа на примере лекарственного обеспечения городской поликлиники города Алматы.....**217**

З.С.ТОБЫЛБАЕВА, М.А.БАЙМУРАТОВА, К.К. КУРАКБАЕВ, А.Р.РЫСКУЛОВА, А.А. КАУЫШЕВА, Т.Е. ИБРАЕВ. К вопросу поиска путей улучшения организации качества оказания медицинской помощи в детской анестезиологии и реаниматологии.....**223**

ТЕХНОЛОГИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА

А.К. АСЫЛБАЕВА, Т.С. БЕКЕЖАНОВА, К.К. КОЖАНОВА. Тюринген үлбірегі (Lavatera Thuringiaca L.) сығындысы қосылған дәрілік заттың оңтайлы құрамын таңдау.....**230**

Р.М. АНАРБАЕВА, П.М. МАХМУДОВА. Құрамында зығыр дәні майы бар жағар майдың биожетімділігін зерттеу (in vitro).....**235**

ШИЛОВ С.В., УСТЕНОВА Г.О., КОРОТЕЦКИЙ И.С., КИЕКБАЕВА Л.Н., АЗИМХАНОВА Б.Б., ЗУБЕНКО Н.В., ИВАНОВА Л.Н. Разработка состава и технологии получения мази с сухим экстрактом корня Onosma Gmelinii.....**239**

СОДЕРЖАНИЕ

ШИЛОВ С.В., УСТЕНОВА Г.О., КИЕКБАЕВА Л.Н., КОРОТЕЦКИЙ И.С., ЗУБЕНКО Н.В., КУЗНЕЦОВА Т.В., ПАРЕНОВА Р.А. Изучение стабильности и реологических свойств мази с сухим экстрактом корня Onosma Gmelinii.....**245**

ФАРМАЦИЯ

М.О. БЕКЕБАЕВА, С.Т. НАЗАРБЕКОВА. Сайрам-өгем мемлекеттік ұлттық табиғи паркі аумағында кездесетін дәрілік өсімдік жіңішке сасыр (Ferula Tenuisecta Korovin.) Және оның серіктес түрлеріне геоботаникалық сипаттама.....**251**

Г.М. ҒАНИ, А.Т. МАМУРОВА, К.С. ЖАКИПБЕКОВ, С.Е. МОМБЕКОВ, У.М. ДАТХАЕВ, З.А. ДАТХАЕВА. «Жатаған сүттіген (Euphorbia Humifusa Willd.) Шөбінің макро- және микроскопиялық белгілері мен диагностикалық ерекшеліктері».....**258**

Н.Б.ЖУМАДИЛЬДА, А.О. САПИЕВА, Н.Г. ГЕМЕДЖИЕВА, Ж.Ж. КАРЖАУБЕКОВА, А.М. ГАББАСОВА, Ш.А. МАДИЕВА, Н.А. СУЛТАНОВА. Фенольные соединения надземной Массы Hedysarum Songoricum Bong. и их антиоксидантная активность.....**264**

А.Т. МАМУРОВА, Л.Н. КИЕКБАЕВА, Н.З. АХТАЕВА, А.Б. АХМЕТОВА, Қ.М. МУСИНА, О.Б.ТЛЕУБЕРЛИНА. Linaria Vulgaris Mill. перспективті дәрілік өсімдік шикізаты түрінің ерекшеліктері және таралуы.....**271**

Б.Б.СКАКОВА, А.Б.ШУКИРБЕКОВА, А.АТИМТАЙҚЫЗЫ, Н.С.ІЗТІЛЕУ, Н.Р.РАХЫМ, Н.С.ТОЙШУБЕКОВА. Pulsatilla түрінің биологиялық белсенді заттары және олардың халық медицинасында қолданылуы.....**278**

ОРГАНИЗАЦИЯ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ДЕЛА

Г.М. ЖАЛБИРОВА, Ж.М. АРЫСТАНОВ, А.Е. ХАММЕТОВА, А.М. ИСЕНБАЕВА. Фармацевтическая логистика в системе здравоохранения Республики Казахстан.....**286**

Received: 25 january 2023 / Accepted: 13 march 2023 / Published online: 30 april 2023
УДК 616.89-008.441.33
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.85.48.001

G.I. Altynbekova[1], K.S. Altynbekov[2]
[1]Kazakh-Russian Medical University, Almaty, Kazakhstan
[2] Asfendiyarov Kazakh National Medical Universiyt, Almaty, Kazakhstan

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE LEVEL OF PSYCHOLOGICAL HEALTH AND THE CONSUMPTION OF PSYCHOACTIVE SUBSTANCES

Resume: *The existing system of primary prevention of the spread of drug addiction is based on informing the population about the inevitable negative consequences of the use of psychoactive substances and (to a lesser extent) the basics of safe behavior that prevents involvement in the consumption of psychoactive substances (surfactants). In this article, a study was conducted on the relationship between the level of psychological health and the consumption of psychoactive substances. The following psychological factors – goals are defined, dividing them into a constructive vector and a destructive vector: factors of basic trust-distrust, factors of autonomy – dependence, confidence factor – doubts (guilt, shame), initiative factor – feelings of inferiority, stiffness, diligence factor – avoiding loads and difficulties, responsibility – irresponsibility factor, factor of sociability – closeness. The study was conducted in three major cities using a sociological survey method. In general, 623 respondents aged 14-17 years, who are students of secondary educational institutions, took part in the study.*
The data obtained suggest that the higher the level of psychological health development of an individual student, the lower the probability that he/she will start using alcohol or drugs.
Keywords: *relationship, level, psychology, health, consumption, psychoactive, substances*

Г. И. Алтынбекова[1], К. С. Алтынбеков[2]
[1] Қазақ-Ресей медициналық университеті, Алматы, Қазақстан
[2] Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан

ПСИХОЛОГИЯЛЫҚ ДЕНСАУЛЫҚ ДЕҢГЕЙІ МЕН ЗАТТАРДЫ ТҰТЫНУ АРАСЫНДАҒЫ БАЙЛАНЫС

Түйін: Нашақорлықтың таралуының бастапқы профилактикасының қолданыстағы жүйесі халықты психоактивті заттарды қолданудың сөзсіз жағымсыз салдары және (аз дәрежеде) тұтынуға психоактивті заттардың (беттік-белсенді заттардың) тартылуын болдырмайтын қауіпсіз мінез-құлық негіздері туралы хабардар етуге негізделген.
Материалдар мен әдістер. Зерттеу социологиялық сауалнама әдісін қолдана отырып, үш ірі қалада жүргізілді. Жалпы, зерттеуге 14-17 жас аралығындағы 623 респондент қатысты, олар орта оқу орындарының оқушылары.
Нәтижелер. Бұл мақалада психологиялық денсаулық деңгейі мен заттарды тұтыну арасындағы байланысты зерттеу жүргізілді. Келесі психологиялық факторлар анықталды-мақсаттар, оларды сындарлы векторға және деструктивті векторға бөлу: негізгі сенім факторлары-сенімсіздік, автономия факторлары-тәуелділік, сенімділік факторы – күмән (кінә, ұят), бастама факторы-төмендік сезімдері, қаттылық, еңбекқорлық факторы-жүктемелер мен қиындықтардан аулақ болу, жауапкершілік-жауапсыздық факторы, қарым-қатынас факторы - жабықтық.
Тұжырымдар. Нәтижелер жеке студенттің психологиялық денсаулығының даму деңгейі неғұрлым жоғары болса, олардың ал-

Г.И. Алтынбекова[1], К.С. Алтынбеков[2]
[1] Казахстанко-Российский медицинский университет, Алматы, Казахстан
[2] Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ УРОВНЕМ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ И ПОТРЕБЛЕНИЕМ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Резюме: Существующая система первичной профилактики распространения наркомании основана на информировании населения о неизбежных негативных последствиях употребления психоактивных веществ и (в меньшей степени) основах безопасного поведения, предотвращающего вовлечение в потребление психоактивных веществ (поверхностно-активных веществ).
Материалы и методы. Исследование проводилось в трех крупных городах с использованием метода социологического опроса. В целом в исследовании приняли участие 623 респондента в возрасте 14-17 лет, которые являются учащимися средних учебных заведений.
Результаты. В этой статье было проведено исследование взаимосвязи между уровнем психологического здоровья и потреблением психоактивных веществ. Определены следующие психологические факторы – цели, разделив их на конструктивный вектор и деструктивный вектор: факторы базового доверия-недоверие, факторы автономии – зависимость, фактор уверенности – сомнения (вина, стыд), фактор инициативы – чувства неполноценности, скованности, фактор трудолюбия – избегание

когольді немесе есірткіні қолдану ықтималдығы соғұрлым төмен болатынын көрсетеді.

Түйін сөздер: қарым-қатынас, деңгей, психология, Денсаулық, тұтыну, психоактивті заттар.

нагрузок и трудностей, ответственность – фактор безответственности, фактор общительности – закрытость.
Вывод. Полученные данные свидетельствуют о том, что чем выше уровень развития психологического здоровья отдельного студента, тем ниже вероятность того, что он начнет употреблять алкоголь или наркотики.

Ключевые слова: отношения, уровень, психология, здоровье, потребление, психоактивные вещества

Introduction. The existing system of primary prevention of the spread of drug addiction is based on informing the population about the inevitable negative consequences of the use of psychoactive substances and (to a lesser extent) the basics of safe behavior that prevents involvement in the consumption of psychoactive substances (surfactants). In recent years, the efforts of the social sphere in the field of providing active leisure for teenagers (resuscitation of youth movements, club work, sports sections) have been noticeable. Also, the Republic of Kazakhstan is actively working to limit the consumption of various surfactants in public places; significant progress has been achieved in limiting various kinds of advertising of tobacco and alcohol products. It should be noted the increased anti-drug activity of the media. The State takes and finances significant measures to develop and implement media plans related to the coverage of various issues related to the problem of surfactant consumption and dependence on surfactants. This is evidenced by the fact that 62% of the population of the Republic receives the necessary information on this problem using TV channels and, to a lesser extent, other sources. The program of secondary specialized secondary and higher education includes courses of preventive anti-drug orientation. They are implemented by teachers - valeologists, teachers - psychologists, social educators within the framework of special valeological training programs. The result of such efforts is the fact that up to 70% of the population of the Republic of Kazakhstan are aware of the harmful effects of drug use, which, of course, is a factor constraining the spread of drug addiction. However, another indisputable fact is the fact that awareness of the negative consequences of drug use by itself can change the behavior of a person or group of people to a safer one only if they have the phenomenon of anti-drug resistance. Most of the young people and adolescents who are newly involved in the consumption of surfactants are somehow aware of the possible consequences of this step, but this does not stop them. Taking into account the above, it can be assumed that measures ensuring a significant increase in the effectiveness of primary prevention of the spread of dependence on psychoactive substances should consist of: - the development of new, adequate to the current state of society, concepts of individual and social health, where the idea of active formation, rather than protection of this most important phenomenon, will play a dominant role; - from the development and implementation of measures that effectively compensate for the existing institutional deficit in the field of active health formation; At the same time, the main characteristic of the modern understanding of the category of health in this concept should be the phenomenon of resistance to involvement in the consumption of surfactants (or the phenomenon of anti-drug resistance), broadly speaking, acting as resistance to aggressive external influences (including informational) Wednesday. The common points forming the modern concept of individual and social health are the following: - in the conditions of degradation of natural sanogenic mechanisms, the category of «health» no longer acts as a state that needs to be preserved (protected, strengthened), but as a state that should be achieved; - therefore, the most appropriate term in relation to the category of «health» is "development", not «protection»; - the essence of the category of health in the modern functionally understandable meaning of this term appears as the fundamental ability of a person and society to self-organization, self-development. Various, conditionally distinguished aspects of integral health: somatic, mental, psychological (interdependent, interdependent, complementary) are deciphered as fundamental abilities, as follows: - the ability to be present in reality as an active object (somatic health); - ability to interact with reality as a full-fledged subject (mental health); - the ability to process, assimilate and generate information that adequately adapts the individual and society to a rapidly changing environment (psychological health). Hence follows the natural priority of the mental (in a broad sense, including psychological) component of the category "health", which determines its quality and represents an objective, in essence, the only value in the information society. With the relative sufficiency of information explaining the negative consequences of the consumption of psychoactive substances, the need for active formation of psychological health is ignored in society.

Katkov A.L. considers psychological health as a fundamental ability of a person and society to adequately assimilate, process and generate new information that allows flexibly, mobile to build constructive life scenarios and successfully implement them in a rapidly changing, aggressive environment. Psychological health is a condition for a person to adequately fulfill his age, social and cultural roles, and also provides a person with the opportunity for continuous development throughout his life. Khukhlaeva O. V. indicates that the norm for psychological health is the presence of certain personal characteristics that allow not only to adapt to so-

ciety, but also, developing yourself, to contribute to its development. The alternative to the norm in the case of psychological health is not a disease at all, but the lack of the possibility of development in the process of vital activity, inability to fulfill one's life task. The highest level of psychological health - creative can be attributed to people with a stable adaptation to the environment, the presence of a reserve of strength to overcome stressful situations and an active creative attitude to reality, the presence of a creative position. Such people do not need psychological help. The average level - adaptive - includes people who are generally adapted to society, but have a number of psychological problems. Such people can be classified as a risk group because they do not have a safety margin of psychological health and can be included in group work of a preventive and developmental orientation. The lowest level is maladaptive, or assimilative-accommodative. It can include people with a violation of the balance of assimilation and accommodation processes and using either assimilative or accommodative means to resolve internal conflict. The assimilative style of behavior is characterized, first of all, by a person's desire to adapt to external circumstances to the detriment of their desires and capabilities. A person who has chosen an accommodative style of behavior, on the contrary, uses an actively offensive position, seeks to adjust the environment to his needs. The unconstructiveness of such a position lies in the inflexibility of behavioral stereotypes, the predominance of the external locus of control, insufficient criticality. Our own research has allowed us to identify the most significant psychological factors that determine the levels of psychological health of anti-drug resistance in adolescence. These factors carry a dual functional load. Firstly, they are diagnostic guidelines that allow us to accurately determine the degree of risk of involvement in dependence on surfactants in a teenager with appropriate psychological testing. Secondly, these factors are the main targets at various stages of group psychotherapy used for preventive purposes. The main properties characterizing the phenomenon of anti-drug resistance are formed in the period of 12-18 years, that is, it is in adolescence. At the same time, the main vector of the process of formation of these properties (constructive or destructive), as well as its pace, to a large extent, depend on the nature of the basic acquisitions of the individual in the previous period of development. Thus, according to the section of basic acquisitions, we distinguish the following psychological factors - targets:

Constructive vector	Destructive vector
The factor of basic trust-distrust	
a fairly stable resource state of the subject with a sense of comfort and confidence when communicating with others and in difficult situations	a stable state of the subject with a sense of insecurity, uselessness, restlessness, coming to the fore when communicating with others and in subjectively difficult situations
The factor of autonomy - dependence	
sufficiently expressed independence of the subject, the desire to do everything and reach everything by himself, experiencing under difficult circumstances and tasks a sense of uplift and self-confidence	typical states of discomfort, helplessness and confusion when it is necessary to make independent decisions or act independently, as well as the constant search for living conditions and circumstances accompanied by the least responsibility
Confidence factor – doubts (guilt, shame)	
stable, objectively determined, high self-esteem, positive attitude to events and people, active life position of the subject	chronic guilt, passive metaposition of the subject, low self-esteem
The initiative factor – feelings of inferiority, stiffness	
high degree of initiative activity of the subject, good communication skills, leadership qualities	timidity, subordination, stiffness in situations, especially when it is required to take the initiative in their own hands
The diligence factor – avoiding loads and difficulties	
constant, steady interest in certain types of developmental activities (study, work), a sense of satisfaction from the results achieved within the framework of this activity	constant avoidance of any physical or intellectual exertion, frequent reactions of fatigue and irritation when you have to engage in any particular activity
The responsibility – irresponsibility factor	
A natural sense of responsibility for any business or circumstances of life, with a corresponding self-perception of the subject as a reliable and responsible person	the desire to shift responsibility to others, a heavy feeling of discomfort when it is necessary to make independent decisions in desperate situations
The factor of sociability - closeness	
communication with others is easy, with a sense of pleasure and activity satisfaction	feelings of awkwardness and stiffness when it is necessary to communicate with other people, the tendency to actively avoid situations related to the need for communication

Along with the assessment of the degree of constructiveness or destructiveness in the development of the basic acquisitions of a teenager, which has an undoubted diagnostic value, the main emphasis should be placed on the assessment of central neoplasms of age, which, in fact, determines the degree of risk of involving the subject in dependence on surfactants. In particular, it is based on the assessment of the pace and the main vector (constructiveness - destructiveness) of the process of formation of the basic properties of psychological health - anti-drug resistance. At the same time, it is clear that the low rates and destructive vector of the formation of these properties will be the main targets in the corresponding preventive programs. The main central neoplasms of adolescence that are directly related to the topic under discussion are:

Constructive vector	Destructive vector
The degree of completeness of personal identification	
certainty regarding vital interests and plans, a fairly clear distinction as to which of these plans is related to one's own interests and which is imposed from the outside, a well-formed image and feeling of oneself	a constant feeling of uncertainty, loss and discontent when thinking about yourself and the corresponding introspection
The degree of formation of a constructive life (identification) scenario	
the presence of an active search for one's life path, a steady interest accompanying this activity, the presence of sufficiently clear ideas about what one would like to achieve in life, as well as about ways to implement one's own life plans	the complete absence of any meaningful life plans, or the presence of their ineffective equivalents in the form of unstable and uncertain intentions, which, as a rule, do not entail concrete actions
The degree of formation of responsible choice skills	
a certain propensity for independent decision-making and responsibility for the consequences of one's own choice	a constant feeling of anxiety, discomfort in the situation of choice, doubts about the correctness of one's own decision, a constant desire to delegate this right to others, as well as responsibility for the consequences of the choice made
The degree of formation of the internal locus of control	
a positive attitude to the ability to control one's own destiny and a constant desire to develop in this direction, taking responsibility for circumstances and events in one's life, the ability to defend one's own position and protect one's interests in front of other people, including in the circle of relatives and friends	a constant feeling of dependence on or real steps towards changing the situation, as well as a quite natural desire for these individuals to shift responsibility for everything that happens to them to significant others
Full awareness of the negative consequences of drug use	
full awareness of surfactants, the formation of mental and physical dependence during their consumption, the risks of HIV/AIDS infection, other health-related problems arising from consumers; possible criminal prosecution in connection with the possession and distribution of drugs, etc.	the absence or presence of false, distorted information about surfactants, the formation of mental and physical dependence during their consumption, the risks of HIV/AIDS infection, other health-related problems arising from consumers; possible criminal prosecution in connection with the possession and distribution of drugs, etc.

Another significant factor determining the level of development of psychological health is the degree of formation of personal resources. This group of resources, quite voluminous, is extremely important in the general spectrum of properties that provide high levels of resistance of a teenager to involvement in dependence on surfactants. In this connection, it is necessary to consider in more detail the options for the deficit or destructive formation of all the main components of this group, which, in turn, are the main targets in the corresponding correctional programs: a) intellectual resources - scarcity in the formation of intellectual abilities is relatively easily determined by appropriate psychological techniques, and is usually well identified by adolescents themselves (experiencing difficulties in assimilating the usual amount of school or any other information), and their environment; b) differentiated sensitivity - the destructive vector of the formation of this group of personal resources is accompanied by the lack of adequate sensory resonance to the corresponding emotional states of others; inability or difficulties in showing empathy, empathy; c) communication skills - the destructive vector of the formation of the group of personal resources in question is accompanied by constant difficulties in communicating with others, especially older people, and significant persons; the rooting of such a communicative self-esteem as "awkward, clumsy, constrained in contacts"; d) assertiveness skills - for teenagers with a destructive vector of formation of this property, either inability to defend themselves or their point of view is characteristic, or, conversely, excessively aggressive defending of their point of view, naturally leading to retaliatory aggression and loss of constructive contact with by others; e) creativity - a destructive vector of the formation of this resource characteristic implies difficulty in generating any new information, a tendency to use cliches and stereotypes in intellectual activity, behavior, com-

munication, everyday life; f) productive coping strategies - adolescents with a destructive vector of development of this property mainly use unproductive emotional, intellectual and behavioral coping strategies, fixed with appropriate experimental psychological research, with a natural result in the form of constant discomfort, feelings of frustration and dissatisfaction with their own activities, especially in difficult situations; g) the dominance of a synergetic strategy of behavior with a metaposition of an open, trusting and constructive relationship of a teenager with the main significant agents of co-existence-the destructive vector of the formation of this property assumes, on the contrary, a closed, confrontational metaposition, a conflict system of relations in a significant environment and an appropriate behavior strategy that leaves little chance for the full development of the properties of psychological health, — stability aggressive environmental factors; h) skills of self–organization and structuring (planning) of time - the destructive vector of the formation of this resource property implies either the lack of appropriate skills, or great difficulties in the independent organization of any sufficiently long constructive activity, the presence of a constant feeling of discomfort (confusion, fussiness, "everything falls out of hand") if necessary, proactive planning; All the named variants of the deficit or destructive formation of central age-related neoplasms in adolescence are the main targets of exposure used in preventive anti-drug programs. All of the above components of psychological health can be determined using specially developed diagnostic technologies. Aim: the study of the relationship between the level of psychological health and the consumption of psychoactive substances.

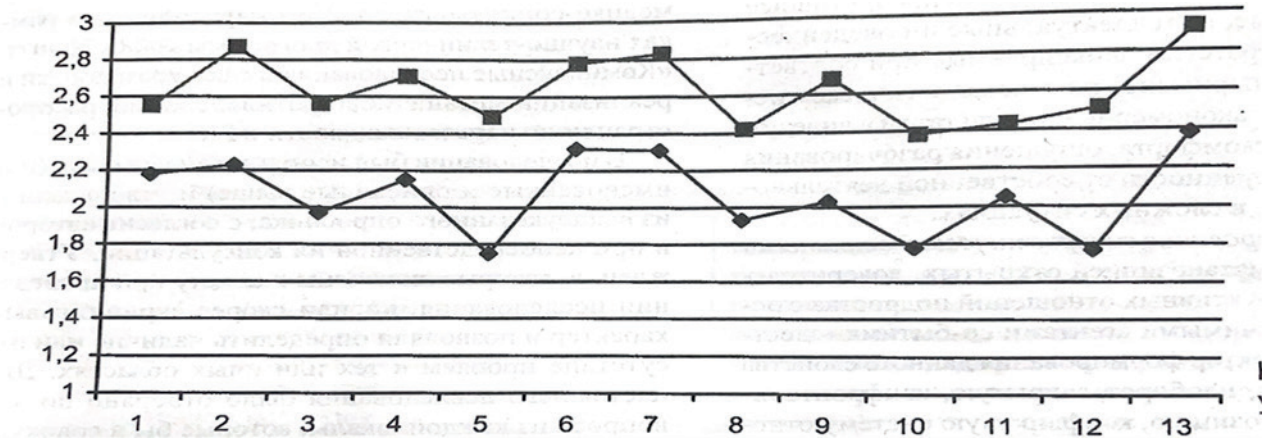
Materials and methods. A team of Kazakhstani scientists, supported by the Institute of Crisis Management (Pavlodar), developed an original method (questionnaire) for determining the level of psychological health - anti-drug resistance. This questionnaire makes it possible to determine not only the presence or absence of risks of involvement in the consumption of surfactants among different age groups, but also, based on the data obtained, to determine the targets of preventive and correctional work with risk groups. To substantiate the extent to which the level of psychological health development affects the risks of becoming addicted to surfactants, as well as social adaptation, we used data from a study of the prevalence of cases and characteristics of the use of surfactants among students of urban schools in three cities of the Republic of Kazakhstan. The study used a number of scales (named and described above) and statements from the above questionnaire, with the consent of the authors and with their direct consultation. The statements included in the questionnaire during the study were rather screening in nature and allowed to determine the presence or absence of problems in certain areas. For this study, two questions from each scale were selected, which together would determine the level of development of students' psychological health. In general, 623 respondents aged 14-17 years, who are students of secondary educational institutions, took part in the study. Two groups were selected for comparative analysis: a group with a low level of psychological health development (n=88) and a group with a high level of psychological health development (n=74). The groups were selected by calculating the average values on the scales. In this section, students were offered three answers to each statement, respectively; each of the answers was assigned a score: 1 point, indicating a low level of development, 2 points - for average and 3 points for a high level of development of the studied components of psychological health. Thus, it was certain that the group with a low level of development would include students whose average score ranged from 1.0 to 2.2 points (n=88), and the group with a high level of psychological health development included respondents whose average score ranged from 2.6 to 3.0 (n=74). Accordingly, the group with an average level (scored from 2.3 to 2.5 points) of psychological health development included 157 students and 304 did not answer or partially answered the questions of the section under consideration. These groups were not included in the comparative analysis.

Results. In general, we can say that the selected groups are comparable by gender and age (Table 1).

Figure 1 shows the profile of two study groups (group 1 – students with a low level of development of psychological health (n=88) and group 2 – students with a high level of development of psychological health (n=74)), which clearly shows the level of development of certain components of psychological health in each of the groups. At the same time, there are significant differences between the groups on almost all scales. The following differences were obtained in relation to alcohol consumption between the groups. In the group of students with a low level of psychological health development, the consumption of any alcoholic beverages was significantly more frequent. The age of the first alcohol samples in group 1 (12.4 years) is lower, compared with the group of students with a high level of psychological health (13.5 years). Reg-

Table 1 - Characteristics of the studied groups by gender and age

Specifications	Low level of psychological health (n=88)			High level of psychological health (n=74)			P
	positive outcomes	average value	confidence interval average	positive outcomes	average value	confidence interval average	
men	48	54,5%	±10,4%	41	55,4%	±11,3%	
Women	40	45,5%	±10,4%	33	44,6%	±11,3%	
age		15,3	±0,3		15,6	±0,3%	



trust/distrust autonomy confidence initiative diligence responsibility openness	self-identification positive life scenario responsible choice skills internal locus of control internal resources awareness

Figure 1 - Profile of two study groups with the development of certain components of psychological health

ular alcohol consumption was noted by 43.2% of students in the first group and 31.1% of students in the second group (see Table 2)

Thus, it can be concluded that students with a high level of psychological health are less likely to be involved in alcohol consumption, and they initiate the consumption of alcoholic beverages at a later age, compared with a group of students with a low level of psychological health. In relation to the consumption of narcotic and toxic substances, the following differences were found between the groups. In group 1 (students with a low level of psychological health development), the use of any narcotic or toxic substances is more common, 8% of students in this group indicated regular drug use. At the same time, the age of the first sample of narcotic substances in this group was 11.3 years. In turn, in group 2 (students with a high level of psychological health development), the consumption of any narcotic or toxic substances is less common, 1.4% of students in this group indicated regular drug use. The age of the first sample of narcotic substances in the second group was 14.2 years (Table 3)

Thus, from the data presented above, we can conclude. Students with a high level of psychological health are less likely to be involved in the consumption of narcotic or toxic substances, and the initiation of drug use occurs at a later age, compared with a group of students with a low level of psychological health. A number of social characteristics were also used for comparative analysis. It will be determined that students in group 2 (high level of development of psychological health) more often noted that they have something to occupy their free time, and they also more often expressed satisfaction with spending free time. Among the main activities in this group are sports, watching TV, listening to music, hobbies, as well as computer games and the Internet (Table 4). In group 1 (low level of psychological health development), they were more likely to note the lack of employment in their free time, and they also less often expressed satisfaction with spending free time. Among the main activities in this group are watching TV, listening to music, computer games and the Internet, as well as sports.

With regard to social adaptation and social well-being, the following significant differences between groups can be noted. Thus, in the group of students with a high level of psychological health development, students were much more likely to indicate the presence of good relationships with teachers and peers, as well as a sense of security and comfort in the family. They were significantly more likely, compared with the group of students with a low level of psychological health, to discuss their problems with their parents (Table 5). Thus, summing up this section, we can say that students with a high level of psychological health development are significantly more likely to have signs of social adaptation / well-being, compared with a group of students with a low level of psychological health development.

Discussion and conclusion. In conclusion, summarizing the data obtained, the following should be noted. The data obtained suggest that the higher the level of psychological health development of an individual student, the lower the probability that he/she will start using alcohol or drugs. That is, students with a low level of psychological health development are more often involved in the consumption of surfactants. It is necessary to highlight a positive relationship between the level of social well-being / adaptation and the level of development of psychological health; however, the study does not allow us to say which of these factors the leading one is. That is, we can say that the higher the level of social well-being / adaptation, the higher the level of development

of psychological health, and vice versa. However, it should be remembered that the dynamics of changes in the level of development of psychological health is higher than that of a number of social factors, respectively; this should be taken into account when developing and implementing preventive programs among students. With regard to improving the effectiveness of primary prevention and the prospects for localization of the spread of surfactant consumption among the population, it can be said that the success and effectiveness of preventive measures are to a certain extent associated with the possibility and necessity of actively forming the phenomenon of anti-drug resistance (development of psychological health) among the population of the country. A prerequisite for the implementation of these measures is the elimination of the existing institutional deficit in the field of active formation of psychoactive resistance in villages to aggressive influences of the external (including informational) environment.

Table 2 - Alcohol consumption in the study groups

linvestigated characteristics	Low level of psychological health (n=88)			High level of psychological health (n=74)			P
	positive outcomes	average value	confidence interval average	positive outcomes	average value	confidence interval average	
No alcohol consumption	16	18,2%	±8,1%	30	40,5%	±11,2%	<0,01
Age of the first alcohol sample		12,4	±1,0		13,5	±0,8	
Regular alcohol consumption	38	43,2%	±10,3%	23	31,1%	±10,5%	

Table 3 - Consumption of narcotic or toxic substances in the study groups

linvestigated characteristics	Low level of psychological health (n=88)			High level of psychological health (n=74)			P
	positive outcomes	average value	confidence interval average	positive outcomes	average value	confidence interval average	
No consumption of narcotic substances	65	73,9%	±9,2%	64	86,5%	±7,8%	
Age of the first sample of narcotic substances		11,3	±3,8		14,2	±1,5	
Regular consumption of narcotic substances	7	8%	±5,7%	1	1,4%	0,5<>7,5%	

Table 4 - Features of spending free time in the study groups

The studied features of spending free time	Low level of psychological health (n=88)			High level of psychological health (n=74)			P
	positive outcomes	average value	confidence interval average	positive outcomes	average value	confidence interval average	
Availability of any classes in your free time	35	39,8%	±10,2%	52	70,3%	±10,4%	<0,01
Watching TV, listening to music	34	38,6%	±10,2%	27	36,5%	±11%	
Computer games	27	30,7%	±9,6%	15	20,3%	±9,2%	
The Internet	15	17%	±7,9%	14	18,9%	±8,9%	
Sport	18	20,5%	±8,4%	35	47,3%	±11,4%	<0,01
Part-time job	8	9,1%	±6%	3	4,1%	1,6<>11,4%	
Reading books	9	10,2%	±6,3%	9	12,2%	±7,4%	
Visiting discos, clubs	9	10,2%	±6,3%	12	16,2%	±8,4%	
Hobby classes	13	14,8%	±7,4%	20	27%	±10,1%	
Satisfaction with spending free time	53	60,2%	±10,2%	65	87,8%	±7,4%	<0,01

Table 5 - Indicators of social adaptation and social well-being of groups

Signs of social adaptation	Low level of psychological health (n=88)			High level of psychological health (n=74)			P
	positive outcomes	average value	confidence interval average	positive outcomes	average value	confidence interval average	
Good relations with teachers	41	46,6%	±10,4%	57	77%	±9,6%	<0,01
Good relations with classmates	59	67%	±9,8%	63	85,1%	±8,1%	<0,05
Feeling of safety and comfort at home	55	62,5%	±10,1%	64	86,5%	±7,8%	<0,01
Discussing problems with parents	40	45,5%	±10,4%	54	73%	±10,1%	<0,01

REFERENCES

1. Borisova M.N. On the problem of dependence on psychoactive substances. - Proceedings of the Southern Federal University. Technical sciences, 2013, №7 (54).
2. Kislitsyna Olga Anatolyevna. The consumption of psychoactive substances by adolescents. - Population, 2012, No. 3.
3. Redyanova N.V. Psychological dependence on psychoactive substances. - Socio-economic research, Humanities and Jurisprudence: theory and Practice, 2016.
4. Kuytunen-Paul S., Rekke M. Test for the detection of alcohol use disorders (AUDIT) and mortality risk: a systematic review and meta-analysis. Journal of Epidemiology and Public Health. 2018; № 72(9): 856-63.
5. Cornett J.K., Kirn T.J. Laboratory diagnosis of HIV in adults: a review of modern methods. Clinical Infectious diseases. No. 57, Issue 5, September 1, 2013, Pages 712-718,
6. Chou R., Dana T., Bugatsos S., Blazina I., Sacher B., Hangura J. Screening for hepatitis B viral infection in non-pregnant adolescents and adults: A systematic review to update the 2004 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Generalization of evidence No. 110. AHRQ Publication No. 12-05172-EF-1. Rockville, Maryland, Agency for Medical Research and Quality; 2014.

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.

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.

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
Altynbekova Gulnara Ivanovna – doctor of medical Sciences, senior lecturer of the department of psychiatry and narcology of KRMU, Almaty city, Republic of Kazakhstan, e-mail: profi.21@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6642-4602
Altynbekov Kuanysh Sagatovich – General Director of the RSE on PCV «Republican Scientific and Practical Center of Mental Health» of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, doctor of medical sciences, head of the department of psychiatry and narcology of KazNMU named after S.D.Asfendiyarov, Almaty city, Kazakhstan, e-mail: kuanysh_altyn@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3755-0914

Получена: 21 января 2023 / Принята: 03 апреля 2023 / Опубликована online: 30 апреля 2023 г.
УДК 616.5-002
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.17.65.002

С.Ж. Әшімбеков[1], Ж.Ж. Жолдыбай[1], Ж.К. Жакенова[1], Е.В. Филиппенко[1], А.С. Айнакулова[1], А.К. Абдрахманова[2]
[1]Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан
[2]Городская клиническая инфекционная больница им. И.С Жекеновой, Алматы, Казахстан

КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ COVID-19 АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИИ

Резюме: *После первого случая пневмонии, вызванной новым коронавирусом в декабре 2019 года в Ухане (провинция Хубэй, Китай), болезнь продемонстрировала быстрое распространение и огромную агрессивность. 30 января 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила заболевание, вызывающее коронавирус-2019 (COVID-19), как общественную международную проблему, а 12 марта, вследствие увеличения числа случаев заболевания, ВОЗ объявил COVID-19 пандемическим заболеванием. Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 и вызываемое ею заболевание COVID-19 стали серьезным вызовом медицинскому сообществу. По состоянию на 16 ноября 2022 года в Казахстане зарегистрировано около 1,5 миллионов инфицированных пациентов, при этом заболевание послужило причиной 19053 смертей.*
В диагностическом алгоритме COVID-19 важное значение имеют лучевые методы исследования органов грудной клетки. Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки имеет высокую чувствительность при подозрении на COVID-19 (97%, 95% ДИ, 95-98%, на основании положительных результатов ОТ-ПЦР).
Цель исследования. *изучить возможности компьютерной томографии органов грудной клетки в диагностике COVID-19 ассоциированной пневмонии.*
Материалы и методы. *В данное исследование включены 357 пациентов (234 женщин, 123 мужчин в возрасте от 18 до 91 года; средний возраст 62.5 лет). Все пациенты находились на стационарном лечении с диагнозом «COVID-19, вирус идентифицирован», у всех пациентов диагноз был подтвержден с помощью полимеразной цепной реакции на вирус SARS-CoV-2.*
Результаты. *Всем пациентам с положительным результатом ПЦР на вирус SARS-CoV-2 была проведена компьютерная томография органов грудной клетки: в 48% и 31% случаев диагностирован объем поражения легких – КТ 2 и КТ 3 соответственно. Реже наблюдались КТ 1 (15%) и КТ 4 (6%). Наиболее частыми КТ признаками COVID-19 ассоциированной пневмонии были мультифокальные уплотнения паренхимы по типу «матового стекла» с двусторонней, периферической и нижнедолевой локализацией. Изолированные зоны «матового стекла» были обнаружен в 52,4% случаев и были связаны с молодыми возрастными группами, в то время как симптом «матового стекла» в сочетании с консолидацией наблюдался у пожилых пациентов. Расширение легочных сосудов, утолщение междольковых перегородок, симптом «булыжной мостовой» и симптом «обратного гало» были выявлены в 78%, 62%, 47% и 31% случаев соответственно. Внелегочные проявления были редкими и включали: плевральный выпот, перикардит и лимфаденопатию (9,4%, 3,4% и 5,7% соответственно).*
Выводы. *Таким образом, компьютерная томография является наиболее чувствительным методом диагностики патологии легких, в том числе вирусных пневмоний. При выявлении изменений легких на компьютерных томограммах органов грудной клетки возможна оценка объема поражения легких, локализации и распространенности процесса, изменений легких в динамике.*
Ключевые слова: *компьютерная томография, COVID-19, вирусная пневмония.*

С.Ж. Ашимбеков[1], Ж.Ж. Жолдыбай[1], Ж.К. Жакенова[1], Е.В. Филиппенко[1], А.С. Айнакулова[1], А.К. Абдрахманова[2]
[1]С.Д. атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті. Асфендияров, Алматы, Қазақстан
[2]Қалалық клиникалық жұқпалы аурулар ауруханасы Жекенова И.С., Алматы, Қазақстан

COVID -19 АССОЦИИРЛЕНГЕН ПНЕВМОНИЯ ДИАГНОСТИКАСЫНДАҒЫ КОМПЬЮТЕРЛІК ТОМОГРАФИЯ

Түйін: 2019 жылдың желтоқсан айында Қытайдың Хубэй провинциясының Ухань қаласында жаңа коронавирус тудырған пневмонияның алғашқы оқиғасынан бері ауру тез таралып, үлкен агрессивтілік танытты. 2020 жылдың 30 қаңтарында Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы (ДДСҰ) 2019 коронавирусын (COVID-19) тудыратын ауруды халықаралық қоғамдық проблема деп жариялады, ал 12 наурызда ауру санының артуына байланысты ДДСҰ COVID-19-ды пандемиялық ауру деп жариялады. SARS-CoV-2 жаңа коронавирустық инфекциясы және ол тудыратын ауру COVID-19 медицина қауымдастығы үшін күрделі сынаққа айналды. 2022 жылғы 16 қарашадағы жағдай бойынша Қазақстанда індетті жұқтырған 1,5 миллионға жуық науқас тіркелді, бұл аурудан 19 053 адам қайтыс болды.
COVID-19 диагностикалық алгоритмінде кеуде мүшелерін зерттеудің радиациялық әдістері маңызды. Кеуде қуысының компьютерлік томографиясы (КТ) COVID-19-ға күдікке жоғары сезімталдыққа ие (97%, 95% CA, 95-98%, КТ-ПТР нәтижелеріне негізделген).
Зерттеу мақсаты. COVID-19 байланысты пневмонияны диагностикалауда кеуде қуысы мүшелерінің компьютерлік томографиясының мүмкіндіктерін зерттеу.
Материалдар мен тәсілдер. Бұл зерттеуге 357 пациент (234 әйел, 123 ер адам 18 бен 91 жас; орташа жасы 62,5 жас) қатысты. Барлық пациенттер «COVID-19, вирус анықталды» диагнозымен ауруханаға жатқызылды, барлық науқастарда диагноз SARS-CoV-2 вирусына полимеразды тізбекті реакцияны қолдану арқылы расталды.
Нәтижелер. SARS-CoV-2 вирусы үшін КТ-ПТР нәтижесі бар барлық пациенттерге кеуде мүшелерінің компьютерлік томографиясы жүргізілді: 48% және 31% жағдайда өкпенің зақымдану көлемі диагностикаланды - сәйкесінше КТ 2 және КТ 3. КТ 1 (15%) және КТ 4 (6%) сирек байқалды. COVID-19-мен байланысты пневмонияның ең көп таралған КТ белгілері екі жақты, перифериялық және төменгі бөліктің локализациясы бар шыны тәрізді көп ошақты паренхималық тығыздық болды. Оқшауланған ұнтақталған әйнек аймақтары 52,4% жағдайда табылды және олар жас топтармен байланысты болды, ал егде жастағы науқастарда біріктірілген ұнтақталған шыны симптомы байқалды. 78%, 62%, 47% және 31% сәйкесінше өкпе тамырларының кеңеюі, аралық аралық қалқанның қалыңдауы, тасты белгі және кері гало белгісі болды. Өкпеден тыс көріністер сирек болды және олар мыналарды қамтиды: плевралық эффузия, перикардит және лимфаденопатия (тиісінше 9,4%, 3,4% және 5,7%).
Қорытындылар. Осылайша, компьютерлік томография өкпе патологиясын, соның ішінде вирустық пневмонияны диагностикалаудың ең сезімтал әдісі болып табылады. Кеуде қуысы мүшелерінің компьютерлік томограммаларында өкпе өзгерістері

S.Zh. Ashimbekov[1], Zh.Zh. Zholdybay[1], Zh.K. Zhakenova[1], E.V. Filippenko[1], A.S. Ainakulova[1], A.K. Abdrakhmanova[2]
[1]Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty, Kazakhstan
[2]City Clinical Infectious Diseases Hospital named after I.S. Zhekenova, Almaty, Kazakhstan

COMPUTED TOMOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF COVID-19 ASSOCIATED PNEUMONIA

Resume: Since the first case of pneumonia caused by the novel coronavirus in December 2019 in Wuhan, Hubei Province, China, the disease has shown rapid spread and great aggressiveness. On January 30, 2020, the World Health Organization (WHO) declared the disease causing coronavirus 2019 (COVID-19) as a public international problem, and on March 12, due to an increase in cases, WHO declared COVID-19 a pandemic disease. The novel coronavirus infection SARS-CoV-2 and the disease it causes, COVID-19, have become a serious challenge to the medical community. As of November 16, 2022, about 1.5 million infected patients were registered in Kazakhstan, while the disease caused 19,053 deaths.
In the diagnostic algorithm of COVID-19, radiation methods for examining chest organs are important. Computed tomography (CT) of the chest has high sensitivity for suspected COVID-19 (97%, 95% CI, 95-98%, based on positive RT-PCR results).
Purpose. to study the possibilities of computed tomography of the chest organs in the diagnosis of COVID-19 associated pneumonia.
Materials and methods. This study included 357 patients (234 women, 123 men aged 18 to 91; mean age 62.5 years). All patients were hospitalized with a diagnosis of "COVID-19, virus identified", in all patients the diagnosis was confirmed using a polymerase chain reaction for the SARS-CoV-2 virus.
Results. All patients with a positive PCR result for the SARS-CoV-2 virus underwent computed tomography of the chest organs: in 48% and 31% of cases, the volume of lung damage was diagnosed - CT 2 and CT 3, respectively. CT 1 (15%) and CT 4 (6%) were observed less frequently. The most common CT features of COVID-19 associated pneumonia were ground-glass multifocal parenchymal densities with bilateral, peripheral, and lower lobe localization. Isolated ground glass areas were found in 52.4% of cases and were associated with younger age groups, while ground glass symptom combined with consolidation was observed in older patients. Pulmonary vasodilation, interlobular septal thickening, cobblestone sign, and reverse halo sign were present in 78%, 62%, 47%, and 31%, respectively. Extrapulmonary manifestations were rare and included: pleural effusion, pericarditis, and lymphadenopathy (9.4%, 3.4%, and 5.7%, respectively).
Conclusions. Thus, computed tomography is the most sensitive method for diagnosing lung pathology, including viral pneumonia. When lung changes are detected on computed tomograms of the chest organs, it is possible to assess the volume of lung damage, the localization and prevalence of the process, and lung changes in dynamics.
Keywords: computed tomography, COVID-19, viral pneumonia.

анықталған кезде, өкпенің зақымдану көлемін, процестің локализациясы мен таралуын, динамикадағы өкпе өзгерістерін бағалауға болады.

Түйінді сөздер: компьютерлік томография, COVID-19, вирустық пневмония.

Введение. Коронавирусная инфекция 2019 года – COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) – острое инфекционное заболевание, вызываемое новым штаммом коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома 2 - SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) [1]. По данным ВОЗ, наиболее часто у инфицированных COVID-19 заболевание протекает в легкой форме и без осложнений, однако в 14% случаев заболевание переходит в тяжелую форму, требующую стационарного лечения, а в 5% случаев имеется необходимость в интенсивной терапии. COVID-19 с тяжелым течением может вызвать ряд осложнений: острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), сепсис, септический шок, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), полиорганная недостаточность, включая острую почечную недостаточность и повреждение миокарда [2].

Диагностика COVID-19 основана на лабораторных методах исследования, на выявлении вирусной рибонуклеиновой кислоты (РНК) методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). В диагностическом алгоритме COVID-19 важное значение имеют лучевые методы исследования органов грудной клетки: при вероятном диагнозе COVID-19 и невозможности проведения исследования методом ОТ-ПЦР; при задержке получения результатов теста; при наличии клинических симптомов COVID-19 с отрицательными результатами теста; для определения тактики ведения [3].

Основным органом мишенью SARS-CoV-2 являются легкие. Изменения легких, вызываемые непосредственно SARS-CoV-2, определяются термином «COVID-19-ассоциированная пневмония» (COVID-19-пневмония) [1]. Роль лучевых методов исследования в диагностике COVID-19 оценивалась с момента вспышки SARS-CoV-2 в Китае. В доступной литературе описаны результаты применения лучевых методов исследования в диагностике изменений легких при коронавирусной инфекции в разных странах мира. Описаны компьютерно-томографические и рентгенологические признаки COVID-19-пневмонии [4-17]. Международными радиологическими научными сообществами опубликовано экспертное консенсусное решение по КТ- признакам COVID-19-пневмонии [18]. Опубликованы результаты проведенных исследований по дифференциальной диагностике патологии легких [19-27].

Однако, диагностика и дифференциальная диагностика изменений легких при COVID-19 и его осложнениях вызывает определенные трудности.

Для диагностики COVID-19 пневмонии применяются: рентгенография органов грудной клетки (ОГК) и компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК). Применение лучевых методов исследования должно быть обоснованным, учитывая воздействие ионизирующего излучения на организм пациента.

Компьютерная томография имеет более высокую чувствительность по сравнению с рентгенографией в диагностике ранних паренхиматозных изменений легких, в оценке прогрессирования процесса и в дифференциальной диагностике [28,31,32].

При интерпретации результатов компьютерной томографии органов грудной клетки важное значение имеет правильная оценка выявленных изменений паренхимы легких, определение локализации и распространенности процесса, а также выявление осложнений [31-33].

В связи с вышеизложенным, нами проведен анализ результатов компьютерно-томографических исследований легких с изучением симптомов и синдромов патологии легких.

Цель исследования. Изучить возможности компьютерной томографии органов грудной клетки в диагностике COVID-19 ассоциированной пневмонии.

Материал и методы. Это проспективное исследование было проведено в городской инфекционной больнице города Алматы, Казахстан, и было одобрено локальным этическим комитетом. В анализ вошли данные 357 больных, которые в период с 30 марта по 25 мая 2021г. находились на стационарном лечении с диагнозом «COVID-19, вирус идентифицирован» (код U07.1 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10)). Среди 357 пациентов женщин было 65,6%, мужчин – 34,4%, средний возраст составил 62,5±13,3лет (М, медиана 64 (18; 91 лет)). У всех пациентов диагноз COVID-19 был подтвержден с помощью полимеразной цепной реакции на вирус SARS-CoV-2, материал получен с помощью мазка из носоглотки и ротоглотки.

При выборе КТ грудной клетки для анализа нашими критериями исключения были: а) пациент без мазка из носоглотки или отрицательным результатом ПЦР; б) отрицательные результаты и сильные артефакты движения на КТ грудной клетки; с) пациент с положительным результатом любого другого лабораторного теста на другую вирусную или бактериальную инфекцию. Критерии включения: а) возраст пациентов старше 18 лет; б) положительный результат ПЦР на вирус SARS-CoV-2; в) наличие изменений в легких по данным КТ.

Компьютерная томография проводилась с применением стандартного протокола исследования органов грудной клетки, с толщиной среза менее 1,5 мм: обычно 1 мм, в диапазоне 0,625 до 1,25 мм. Исследование проводилось в положении пациента лежа на спине, с уровнем дыха-

ния – полный вдох.

Для диагностики тромбоэмболии легочных артерий проведено КТ-исследования с болюсным контрастированием по протоколу ТЭЛА.

Результаты и обсуждение. Широкое использование КТ ОГК в клинической практике позволило определить характерные КТ-признаки COVID-19 пневмонии, которые подразделяются на ранние и поздние признаки в зависимости от сроков появления изменений паренхимы легких.

Основные компьютерно-томографические симптомы COVID-19 пневмонии подразделялись на изменения в легких, изменения в бронхах и изменения в плевре. К изменениям в легких относятся симптомы: «матовое стекло», «консолидация», «булыжная мостовая» («матовое стекло» в сочетании с ретикулярными изменениями, которые проявляются утолщением междольковых и внутридольковых перегородок), симптом «обратного гало», симптом «локально расширенного сосуда», признак микрососудистого расширения, фиброзные тяжи, субплевральные линии, субплевральная прозрачная линия. К изменениям бронхов относятся «воздушная бронхограмма», деформация бронха, симптом «воздушной ловушки» (вакуумный признак). К изменениям плевры относятся утолщение плевры, признак локальной ретракции плевры, плевральный выпот.

Нами был проведен анализ результатов КТ исследования органов грудной клетки 357 пациентов. Наиболее частыми признаками КТ были мультифокальные уплотнения паренхимы по типу «матового стекла» с двусторонней, периферической и нижнедолевой локализацией (рисунок 1). Изолированные зоны «матового стекла» были обнаружены у 187 пациентов, что составило 52,4% случаев и оценивались как ранние КТ признаки COVID-19 пневмонии, в то время как симптом «матового стекла» сливного характера и в сочетании с консолидацией расценивались как поздние признаки КТ COVID-19 пневмонии (рисунок 2). Как показано на рисунке 3 расширение легочных сосудов в зоне «матового стекла» встречалось у 278 (78%) пациентов. Симптом «булыжной мостовой» (рисунок 4) и симптом «обратного гало» (рисунок 5) были выявлены у 168 и 110 пациентов, что составило 47% и 31% случаев соответственно, что также относится к поздним признакам КТ COVID-19 пневмонии. Еще одним частым признаком КТ было утолщение междольковых перегородок, которое встречалось в 62% случаев (221/357). Внелегочные проявления были редкими и включали: плевральный выпот, перикардит и лимфаденопатию (9,4%, 3,4% и 5,7% соответственно).

COVID-19 пневмония имеет несколько стадий развития патологического процесса в легких: ранняя стадия, стадия прогрессирования, пиковая стадия, стадия разрешения. Каждая стадия характеризуется определенными изменениями в легких на КТ-сканах. Нередко можно наблюдать КТ-признаки, характерные двум, трем или всем вышеописанным стадиям, которые отражают неравномерный процесс эволюции пневмонии на разных участках.

Ранняя стадия – характеризуется продолжительностью от

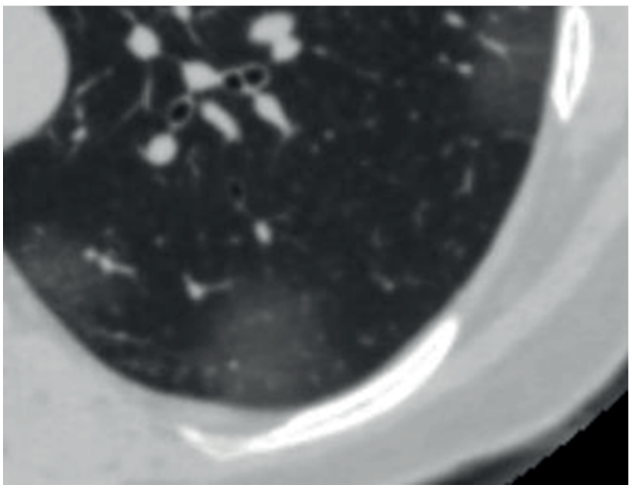


Рисунок 1 - КТ ОГК в аксиальной плоскости, легочное окно (зона интереса). Симптом «матового стекла» периферической локализации

Рисунок 2 - КТ ОГК в аксиальной плоскости, легочное окно. Симптом «матового стекла» сливного характера

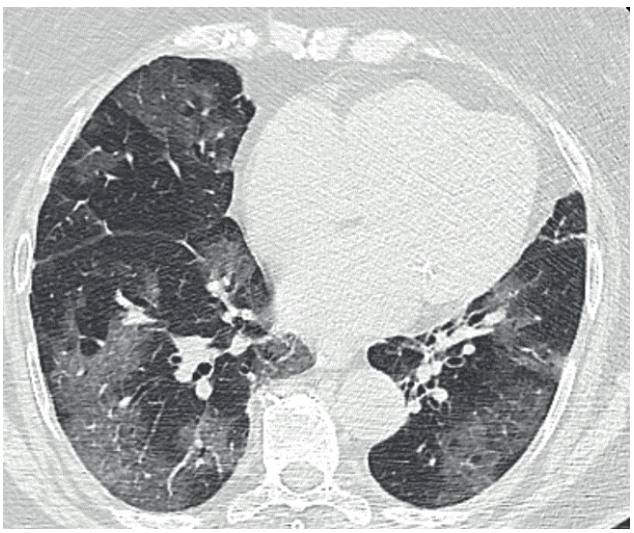


Рисунок 3 - КТ ОГК в аксиальной плоскости, легочное окно. Расширение легочных сосудов в зоне «матового стекла»

начала заболевания до 4 дней. В данной стадии, на КТ-сканах легких изменения могут отсутствовать или определяться небольшие по количеству и распространенности фокусы потери воздушности легочной паренхимы по типу «матового стекла». Локальное расширение мелких легочных сосудов в измененной паренхиме является одним из сопутствующих изменений в ряде случаев (рисунок 6).
Стадия прогрессирования – по продолжительности примерно 5-8 день заболевания. Компьютерно-томографическая картина (КТ-картина) легких характеризуется увеличением количества очагов уплотнения паренхимы легких по типу «матового стекла», с частичной консолидацией в структуре, утолщением междолькового и внутридолькового интерстиция (рисунок 7).

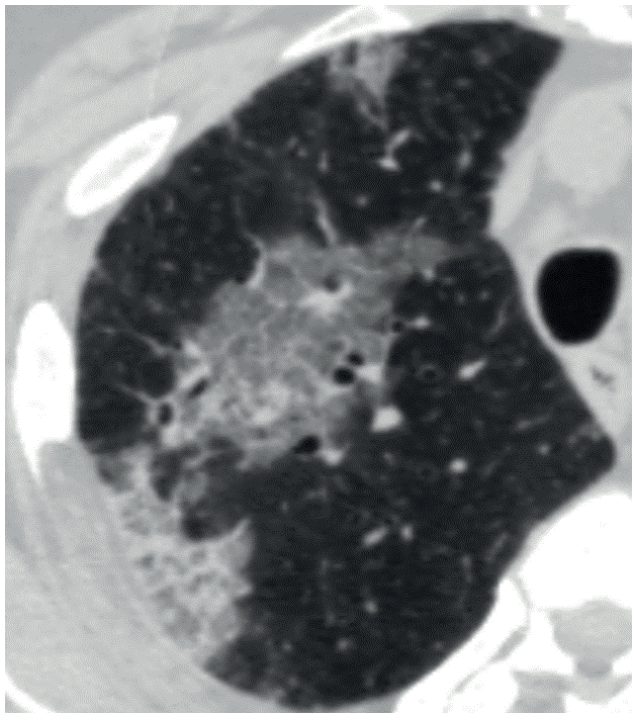


Рисунок 4 - КТ ОГК в аксиальной плоскости, легочное окно (зона интереса).
Симптом «булыжная мостовая»

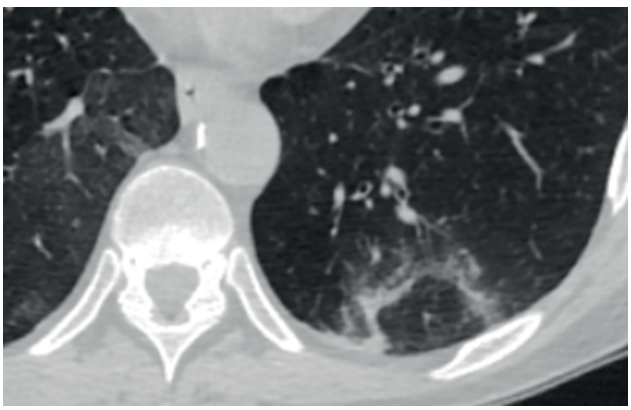


Рисунок 5 - КТ ОГК в аксиальной плоскости, легочное окно (зона интереса).
Симптом «обратного гало»
Симптом «булыжная мостовая»

Пиковая стадия – 10-13 день заболевания. КТ-картина характеризуется увеличением количества и размеров относительно очерченных очагов уплотнения паренхимы легких по типу симптома «консолидации» сливного характера, может наблюдаться наличие небольшого количества плеврального выпота (рисунок 8).
Стадия разрешения – обычно наступает через 14-21 день от начала заболевания. КТ-картина характеризуется уменьшением количества очагов уплотнения паренхимы по смешанному типу или остаточных очагов малого размера по типу «матовое стекло»/«булыжная мостовая», нарастанием ретикулярных изменений в виде паренхиматозных линейных фиброзных тяжей, субплевральных изогнутых линий (рисунок 9), субплевральной прозрачной линии (рисунок 10), деформации бронха.

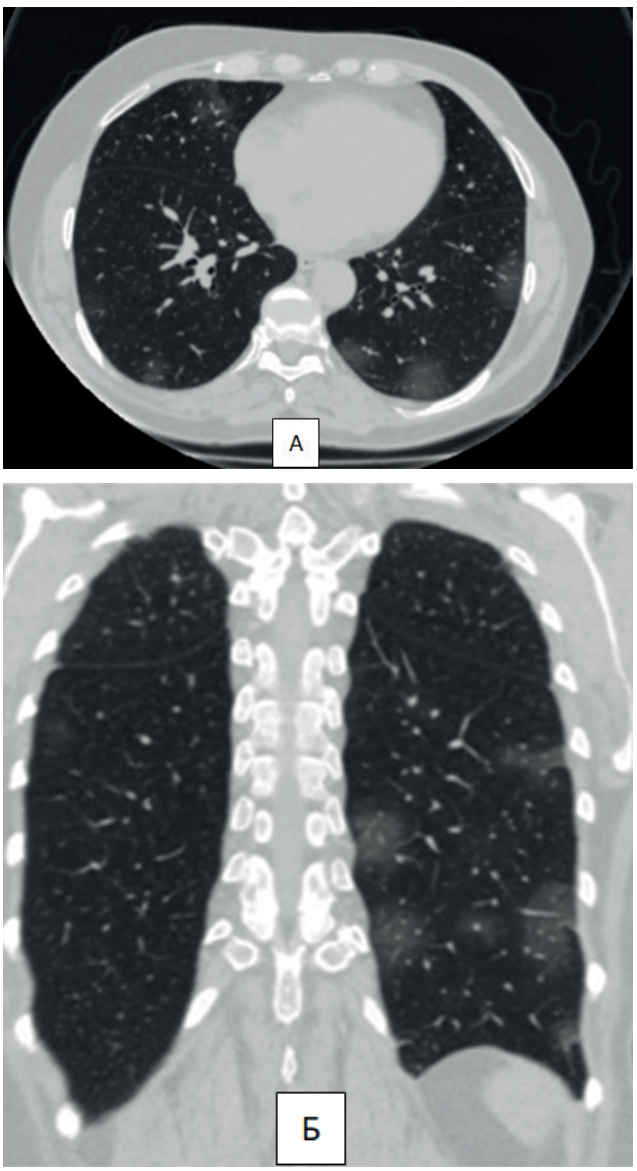


Рисунок 6 - КТ ОГК, легочное окно: А – КТ ОГК в аксиальной плоскости; Б – КТ ОГК во фронтальной плоскости. Двусторонние периферические уплотнения паренхимы легких по типу «матового стекла», локальное расширение мелких сосудов. Ранняя стадия

малого размера по типу «матовое стекло»/«булыжная мостовая», нарастанием ретикулярных изменений в виде паренхиматозных линейных фиброзных тяжей, субплевральных изогнутых линий (рисунок 9), субплевральной прозрачной линии (рисунок 10), деформации бронха.

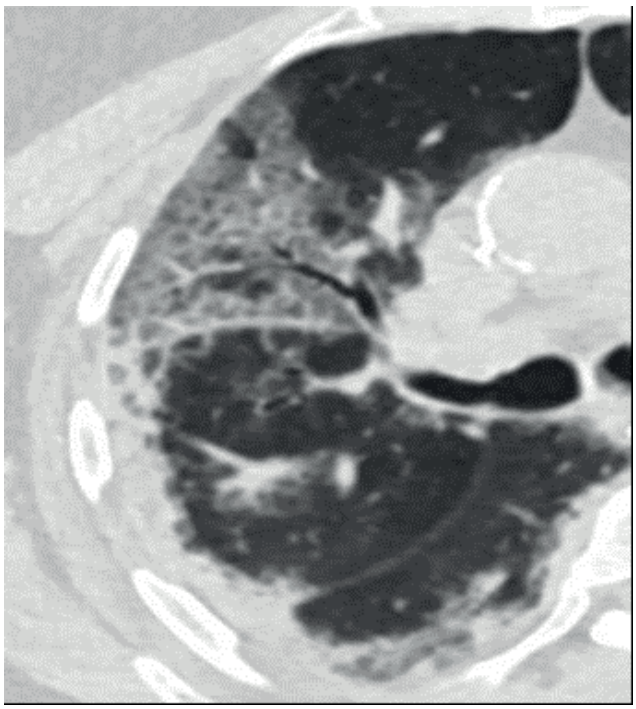


Рисунок 7 - КТ ОГК в аксиальной плоскости, легочное окно (зона интереса). Симптом «булыжная мостовая». Стадия прогрессирования

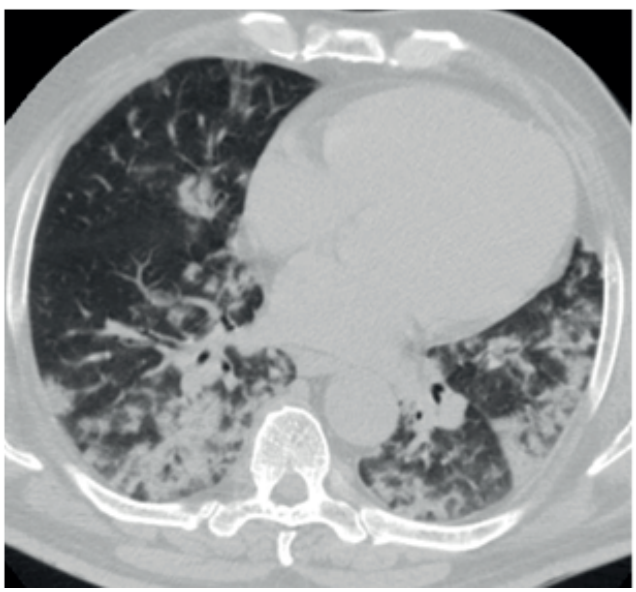


Рисунок 8 - КТ ОГК в аксиальной плоскости, легочное окно. Симптом «матового стекла» с консолидацией, утолщением междолькового интерстиция и наличием выпота по междолевой плевре. Пиковая стадия

При интерпретации результатов компьютерной томографии органов грудной клетки на основании лучевых симптомов и объема поражения легочной паренхимы нами определялась тяжесть поражения легких при COVID-19 ассоциированной пневмонии, которое подразделяется на 4 категории и обозначается как КТ 1, КТ 2, КТ 3, КТ 4. Объем поражения легких имеет важное значение для оценки тяжести состояния пациента, выбора тактики лечения. Методика расчета является субъективной, определяется визуально процент поражения каждой доли легкого, который переводится в баллы: менее 5% - 1 балл, от 5 до 25% - 2 балла, от 25 до 50% - 3 балла, от 50 до 75% - 4 балла, более 75% - 5 баллов. Сумма баллов ум-

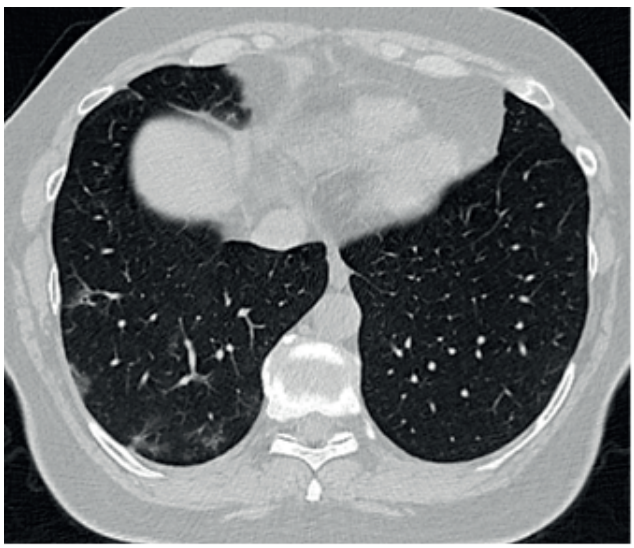


Рисунок 9 - КТ ОГК в аксиальной плоскости, легочное окно. Единичные очаги уплотнения паренхимы легких с ретикулярными изменениями в виде паренхиматозных фиброзных тяжей и субплевральных изогнутых линий. Стадия разрешения

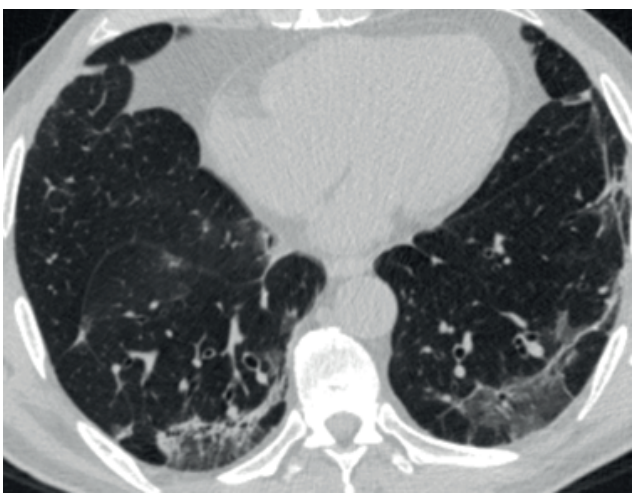


Рисунок 10 - КТ ОГК в аксиальной плоскости, легочное окно. Симптом субплевральной прозрачной линии и симптом субплевральных линейных теней. Стадия разрешения

ножается на 4 и получается общий объем поражения легких в процентах.

Наименьший объем поражения легких показанный – КТ 1 до 25% был выявлен у 53 (15%) пациентов и характеризовался на КТ-сканах очагами уплотнения паренхимы легких по типу «матового стекла» (рисунок 11);

Наиболее часто встречался объем поражения легких КТ 2 – от 25% до 50%, что составило 48% всех пациентов (170,357). На КТ-сканах визуализировались очаги уплотнения паренхимы легких по типу «матового стекла» и симптом «консолидации» в области «матового стекла» в небольшом объеме (рисунок 12);

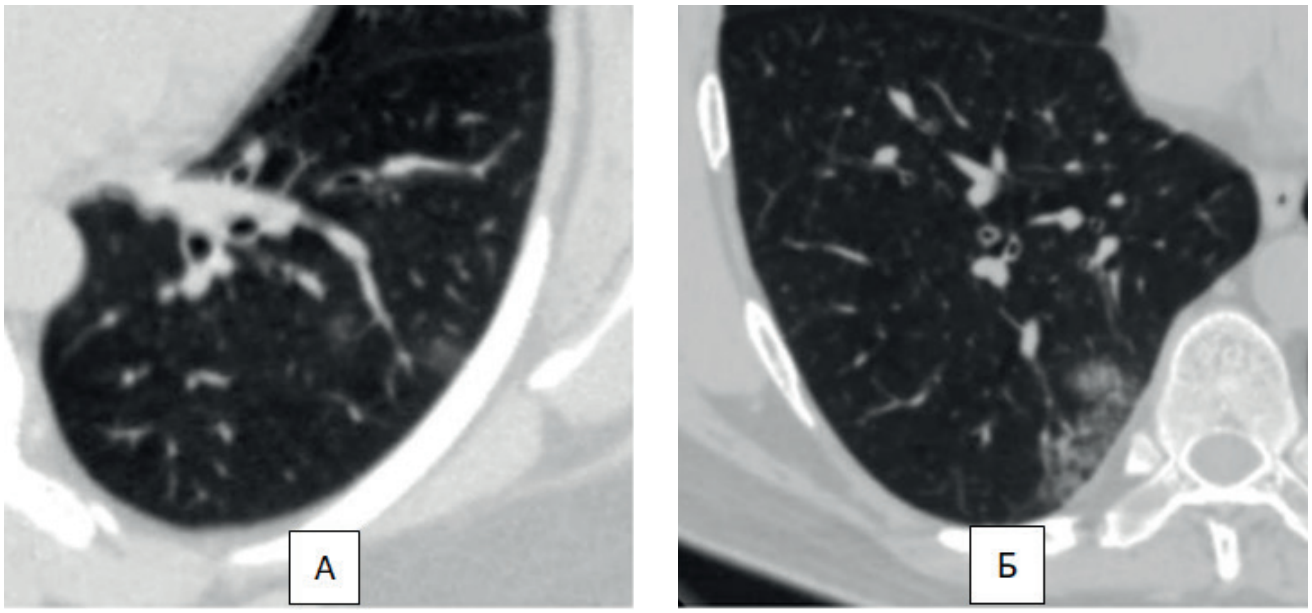


Рисунок 11 - КТ ОГК в аксиальной плоскости, легочное окно (зона интереса):
А – КТ, фрагмент левого легкого; Б – КТ, фрагмент правого легкого. Объем поражения доли – до 5% (1 балл)

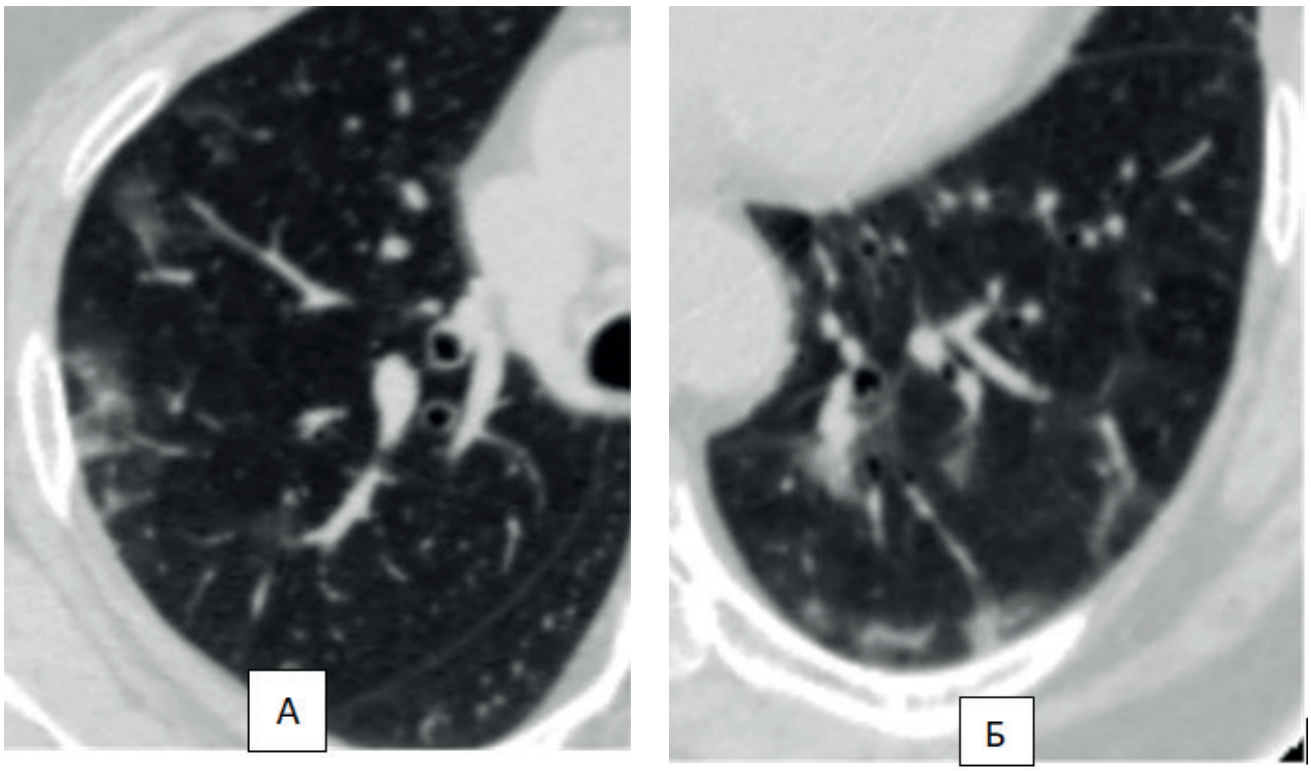


Рисунок 12 - КТ ОГК в аксиальной плоскости, легочное окно (зона интереса):
А – КТ, фрагмент правого легкого; Б – КТ, фрагмент левого легкого. Объем поражения доли – от 5 до 25% (2 балла)

В 31% случаев (111/357) встречался объем поражения легких КТ 3 –от 50% до 75%, на КТ-сканах отмечались очаги уплотнения паренхимы легких по типу «матового стекла» и симптом «консолидации» в области «матового стекла» с преобладанием консолидации (рисунок 13);

У наименьшего количества пациентов наблюдалось поражения легких более 75% – КТ 4 и составило 6% (24,357). На КТ-сканах визуализировалось диффузное поражение паренхимы легких, наличие плеврального выпота.

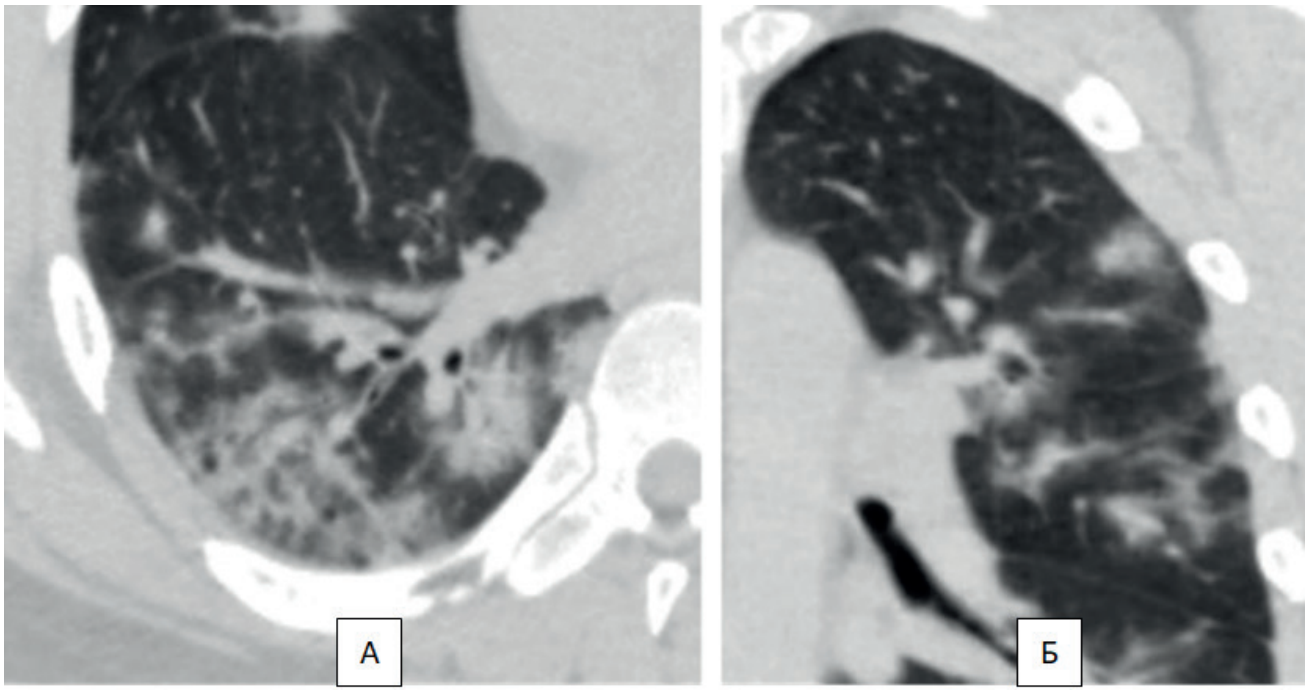


Рисунок 13 - КТ ОГК, легочное окно (зона интереса): А – КТ, фрагмент правого легкого в аксиальной плоскости; Б – КТ, фрагмент левого легкого во фронтальной плоскости. Объем поражения доли – от 25 до 50% (3 балла)

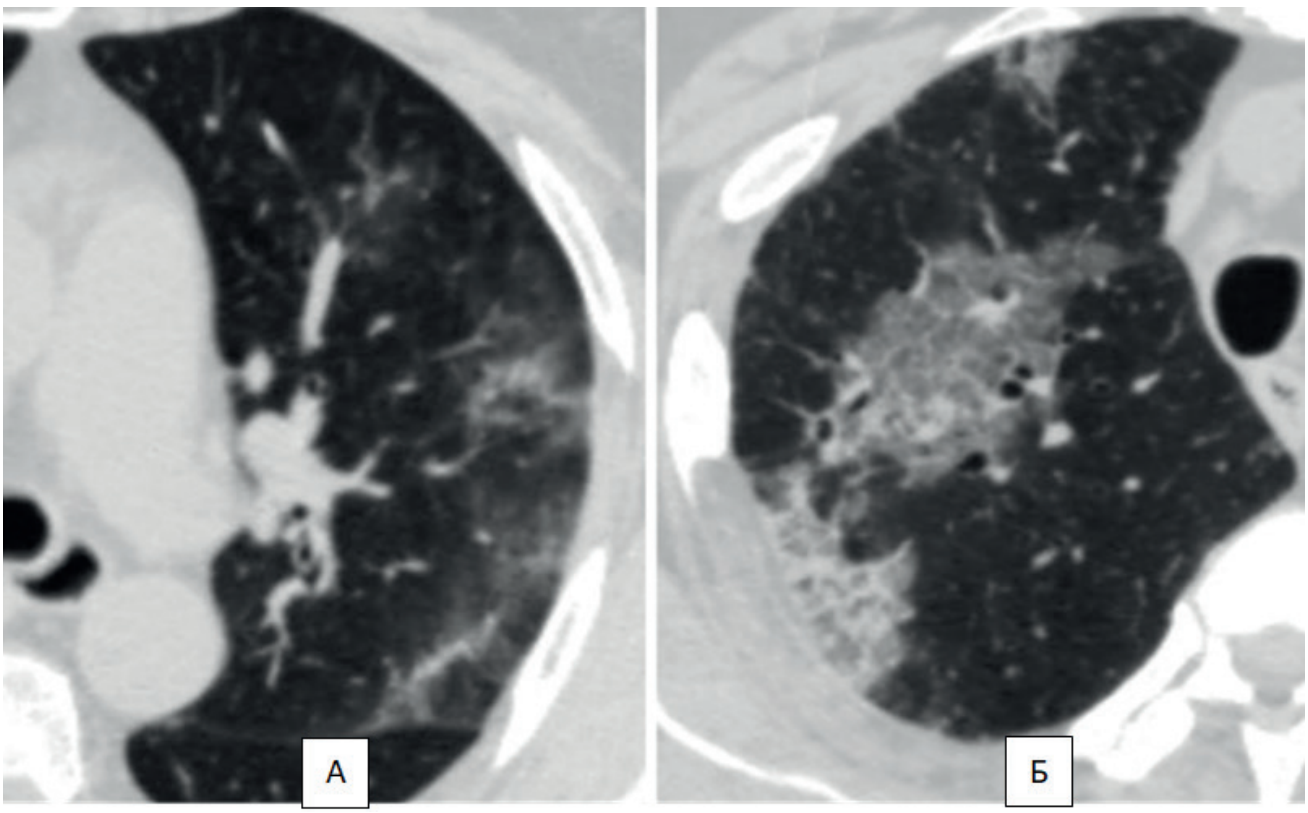


Рисунок 14 - КТ ОГК в аксиальной плоскости, легочное окно (зона интереса): А – КТ, фрагмент левого легкого; Б – КТ, фрагмент правого легкого. Объем поражения доли – от 50 до 75% (4 балла)

Заключение. Лучевые методы исследования играют важную роль в диагностике и дифференциальной диагностика COVID-19 ассоциированной пневмонии.

Несмотря на многочисленные сообщения о лучевых методах исследования, на сегодняшний день имеются сложности в проведении диагностики и дифференциальной диагностики COVID-19 пневмонии.

Быстрое развитие осложнений вирусной пневмонии вызывает определенные трудности в ранней диагностике, что имеет важное значение в определении тактики лечения. Нами накоплен большой опыт в проведении компьютерно-томографических исследований при коронавирусной инфекции.

Компьютерная томография является наиболее чувствительным методом диагностики патологии легких, в том числе вирусных пневмоний. При выявлении изменений легких на компьютерных томограммах органов грудной клетки возможна оценка объема поражения легких, локализации и распространенности процесса, изменений легких в динамике.

Подход к диагностике COVID-19 инфекции должен быть мульти-дисциплинарным, с обязательным учетом клинико-лабораторных данных пациента, помимо радиологических изменений, а также с определением факторов риска по возможному ухудшению течения заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Клинический протокол диагностики и лечения коронавирусная инфекция COVID-19, одобренный Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг МЗ РК. – 2020. – 51 стр.
2 Клиническое ведение тяжелой острой респираторной инфекции. //Методическое пособие. Всемирная организация здравоохранения. Версия, адаптированная для борьбы с COVID-19. – 2020. – 200 стр.
3 Использование методов визуализации органов грудной клетки при COVID-19. // Краткое руководство. Всемирная организация здравоохранения. – 2020. – 56 стр.
4 Морозов С.П., Проценко Д.Н., Сметанина С.В. с соавт. Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов. //Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». – Вып. 65. – М.: ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 2020. – 78 стр.
5 Сперанская А.А. Лучевые проявления новой коронавирусной инфекции COVID-19. //Лучевая диагностика и терапия. - 2020. - Т.11, №1. - С.18–25. DOI:10.22328/2079-5343-2020-11-1-18-25.
6 Терновой С.К., Серова Н.С., Беляев А.С., Беляева К.А. COVID-19: первые результаты лучевой диагностики в ответе на новый вызов. REJR 2020; 10(1):8-15. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-1-8-15.
7 Ashimbekov S.Zh., Zholdybay Zh.Zh., Duisenova A.K., Abdrakhmanova A.K., Panina A.S., Filippenko Y.V., Mustapayeva A.A., Izzhanov M.M. CT features of SARS-CoV-2 associated pneumonia according to respiratory symptoms: analysis of 948 patients from Almaty, Kazakhstan. ESCMID Conference on Coronavirus Disease (ECCVID) 23-25 September 2020.
8 BernheimA, Mei X, Huang M et al (2020) Chest CT findings in coronavirus Disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection. //Radiology 2020; 295:685–691. https://doi.org/10.1148/radiol.2020200463.8.
9 Cases Xiaoqi Lin, Zhenyu Gong, Zuke Xiao et al. Novel Coronavirus Pneumonia Outbreak in 2019: Computed Tomographic Findings in Two Cases // Korean J. Radiol. 2020. Vol. 21 (3). P. 365–368.
10 Chung M., Bernheim A., Mei X. et al. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). Published Online. Feb. 4. 2020. https://doi.org/10.1148/radiol.2020200230.
11 Feng Pan, Tianhe Ye, Peng Sun et al. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. Published Online: Feb. 13. 2020.
12 Fengxiang Song, Nannan Shi, Fei Shan et al. Emerging 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia //Radiology. 2020. Vol.295, No1. https://doi.org/10.1148/radiol.2020200274.
13 Junqiang Lei, Junfeng Li, Xun Li et al. CT Imaging of the 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia. Published Online. Jan. 31. 2020.
14 Li Y, Xia L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): role of chest CT in diagnosis and management. //Am J Roentgenol. 2020:1–7. doi: 10.2214/AJR.20.22954
15 Pan Y, Guan H. Imaging changes in patients with 2019-nCov. Eur Radiol. 2020:1–2. doi: 10.1007/s00330-020-06713-z.
16 Shi H., Han X., Jiang N., Cao Y., Alwalid O., Gu J., Fan Y., Zheng Ch. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet Infect Dis, 2020; 20: 425–34. https://doi.org/10.1016/ S1473-3099(20)30086-4.
17 Yueying Pan Hanxiong Guan Shuchang Zhou. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan. //China European Radiology. https://doi.org/10.1007/s00330-020-06731-x.
18 Scott Simpson DO, Fernando U. Kay MD PhD, Suhny Abbara MD, Sanjeev Bhalla MD, Jonathan H. Chung MD, Michael Chung MD, Travis S. Henry MD, Jeffrey P. Kanne MD, Seth Kligerman MD, Jane P. Ko MD, Harold Litt MD PhD. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. Radiology: Cardiothoracic Imaging 2020. https://doi.org/10.1148/ryct.2020200152.
19 Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A report of 1014 cases. Radiology. 2020 Feb 26. doi: 10.1148/radiol.2020200642.
20 Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, et al. Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT. Radiology. 2020 Mar 10. doi: 10.1148/radiol.2020200823.
21 Chaolin Huang, Yeming Wang, Xingwang Li, Lili Ren. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan // China Lancet. 2020. Vol. 395. P. 497–506.
22 Danielle Toussie MD, Nicholas Voutsinas MD, Mark Finkelstein MD, Mario A Cedillo MD, Sayan Manna BS, Samuel Z Maron MA, Adam Jacobi MD, Michael Chung MD, Adam Bernheim MD, Corey Eber MD, Jose Concepcion MD, Zahi Fayad PhD, Yogesh Sean Gupta MD. Clinical and Chest Radiography Features Determine Patient Outcomes In Young and Middle Age Adults with COVID-19. Radiology 2020. https://doi.org/10.1148/radiol.2020201754.
23 Han R, Huang L, Jiang H, Dong J, Peng H, Zhang D. Early Clinical and CT manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. AJR Am J Roentgenol. 2020:1–6. doi: 10.2214/AJR.20.22961.
24 Li K, Fang Y, Li W, et al. CT image visual quantitative evaluation and clinical classification of coronavirus disease (COVID-19) Eur Radiol. 2020 Mar 25; doi: 10.1007/s00330-020-06817-6.
25 Wu J, Wu X, Zeng W, et al. Chest CT findings in patients with coronavirus disease 2019 and its relationship with clinical features. Invest Radiol. 2020;55:257–261. doi: 10.1097/RLI.0000000000000670.
26 Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, et al. Frequency and distribution of chest radiographic findings in COVID-19 positive patients. Radiology. 2019 Mar 27.doi: 10.1148/radiol.2020201160.

27 Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation between chest CT findings and clinical conditions of coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: a multicenter study. AJR Am J Roentgenol. 2020:1–6. doi: 10.2214/AJR.20.22976.
28 Тюрин И.Е. и др. Визуализация изменений в легких при коронавирусной инфекции (обзор литературы и собственные данные). Пульмонология 2020; 30 (5): 658–670. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-658-670.
29 Soldati G., Smargiassi A., Inchingolo R. et al. Proposal for international standardization of the use of lung ultrasound for COVID-19 patients; a simple, quantitative, reproducible method [published online ahead of print, 2020 Mar 30] // J. Ultrasound Med. 2020; 10.1002/jum.15285. Doi: 10.1002/jum.15285.
30 Митьков В.В., Сафонов Д.В., Митькова М.Д., Алехин М.Н., Катрич А.Н., Кабин Ю.В., Ветшева Н.Н., Худорожкова Е.Д. Консенсусное заявление РАСУДМ об ультразвуковом исследовании легких в условиях COVID-19 (версия 1) //Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2020. № 1. С.24–45. doi: 10.24835/1607-0771-2020-1-24-45.
31 С.Ж. Әшімбеков, Ж.Ж. Жолдыбай, Г.С. Ахметова, Ж.К. Жакенова, О.В. Исайко, С.А. Сарсембаева, А.С. Панина, Д.К. Толешбаев, А.С. Айнакулова, М.О. Габдуллина Лучевая диагностика пневмонии, ассоциированной с COVID-19 Обзор Вестник КазНМУ, №2, 2020 г. – Стр. 144-148.
32 Жолдыбай Ж.Ж., Загуровская М.А., Жакенова Ж.К., Дуйсенова А.К., Толешбаев Д.К., Филиппенко Е.В., Әшімбеков С.Ж. Лучевая диагностика COVID-19 ассоциированной пневмонии (Методические рекомендации). – 2021. – 42 стр.
33 Жолдыбай Ж.Ж., Жакенова Ж.К., Ашимбеков С.Ж., Филиппенко Е.В., Аманкулова Ж.Б., Клушкужиева А.М., Тусупова А.У. компьютерно-томографическая картина легких у пациентов с COVID-19 ассоциированной пневмонией с сопутствующими заболеваниями. //Вестник Южно-Казахстанской медицинской академии. - №2 (96), 2022 - Стр.64.

REFERENCES

1 Klinicheskij protokol diagnostiki i lechenija koronavirusnaja infekcija COVID-19, odobrennyj Ob#edinennoj komissiej po kachestvu medicinskih uslug MZ RK. – 2020. – 51 str.
2 Klinicheskoe vedenie tjazheloj ostroj respiratornoj infekcii. //Metodicheskoe posobie. Vsemirnaja organizacija zdravoohranenija. Versija, adaptirovannaja dlja bor'by s COVID-19. – 2020. – 200 str.
3 Ispol'zovanie metodov vizualizacii organov grudnoj kletki pri COVID-19. // Kratkoe rukovodstvo. Vsemirnaja organizacija zdravoohranenija. – 2020. – 56 str.
4 Morozov S.P., Procenko D.N., Smetanina S.V. s soavt. Luchevaja diagnostika koronavirusnoj bolezni (COVID-19): organizacija, metodologija, interpretacija rezul'tatov. //Serija «Luchshie praktiki luchevoj i instrumental'noj diagnostiki». – Vyp. 65. – M.: GBUZ «NPKC DiT DZM», 2020. – 78 str.
5 Speranskaja A.A. Luchevye projavlenija novoj koronavirusnoj infekcii COVID-19. //Luchevaja diagnostika i terapija. - 2020. - T.11, №1. - S.18–25. DOI:10.22328/2079-5343-2020-11-1-18-25.
6 Ternovoj S.K., Serova N.S., Beljaev A.S., Beljaeva K.A. COVID-19: pervye rezul'taty luchevoj diagnostiki v otvete na novyj vyzov. REJR 2020; 10(1):8-15. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-1-8-15.
7 Ashimbekov S.Zh., Zholdybay Zh.Zh., Duisenova A.K., Abdrakhmanova A.K., Panina A.S., Filippenko Y.V., Mustapayeva A.A., Izzhanov M.M. CT features of SARS-CoV-2 associated pneumonia according to respiratory symptoms: analysis of 948 patients from Almaty, Kazakhstan. ESCMID Conference on Coronavirus Disease (ECCVID) 23-25 September 2020.
8 BernheimA, Mei X, Huang M et al (2020) Chest CT findings in coronavirus Disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection. //Radiology 2020; 295:685–691. https://doi.org/10.1148/radiol.2020200463.8.
9 Cases Xiaoqi Lin, Zhenyu Gong, Zuke Xiao et al. Novel Coronavirus Pneumonia Outbreak in 2019: Computed Tomographic Findings in Two Cases // Korean J. Radiol. 2020. Vol. 21 (3). R. 365–368.
10 Chung M., Bernheim A., Mei H. et al. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). Published Online. Feb. 4. 2020. https://doi.org/10.1148/radiol.2020200230.
11 Feng Pan, Tianhe Ye, Peng Sun et al. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. Published Online: Feb. 13. 2020.
12 Fengxiang Song, Nannan Shi, Fei Shan et al. Emerging 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia //Radiology. 2020. Vol.295, No1. https://doi.org/10.1148/radiol.2020200274.
13 Junqiang Lei, Junfeng Li, Xun Li et al. CT Imaging of the 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia. Published Online. Jan. 31. 2020.
14 Li Y, Xia L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): role of chest CT in diagnosis and management. //Am J Roentgenol. 2020:1–7. doi: 10.2214/AJR.20.22954
15 Pan Y, Guan H. Imaging changes in patients with 2019-nCov. Eur Radiol. 2020:1–2. doi: 10.1007/s00330-020-06713-z.
16 Shi H., Han X., Jiang N., Cao Y., Alwalid O., Gu J., Fan Y., Zheng Ch. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet Infect Dis, 2020; 20: 425–34. https://doi.org/10.1016/ S1473-3099(20)30086-4.
17 Yueying Pan Hanxiong Guan Shuchang Zhou. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan. //China European Radiology. https://doi.org/10.1007/s00330-020-06731-x.
18 Scott Simpson DO, Fernando U. Kay MD PhD, Suhny Abbara MD, Sanjeev Bhalla MD, Jonathan H. Chung MD, Michael Chung MD, Travis S. Henry MD, Jeffrey P. Kanne MD, Seth Kligerman MD, Jane P. Ko MD, Harold Litt MD PhD. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. Radiology: Cardiothoracic Imaging 2020. https://doi.org/10.1148/ryct.2020200152.
19 Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A report of 1014 cases. Radiology. 2020 Feb 26. doi: 10.1148/radiol.2020200642.
20 Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, et al. Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT. Radiology. 2020 Mar 10. doi: 10.1148/radiol.2020200823.
21 Chaolin Huang, Yeming Wang, Xingwang Li, Lili Ren. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan // China Lancet. 2020. Vol. 395. R. 497–506.
22 Danielle Toussie MD, Nicholas Voutsinas MD, Mark Finkelstein MD, Mario A Cedillo MD, Sayan Manna BS, Samuel Z Maron MA, Adam Jacobi MD, Michael Chung MD, Adam Bernheim MD, Corey Eber MD, Jose Concepcion MD, Zahi Fayad PhD, Yogesh Sean Gupta MD. Clinical and Chest Radiography Features Determine Patient Outcomes In Young and Middle Age Adults with COVID-19. Radiology 2020. https://doi.org/10.1148/radiol.2020201754.
23 Han R, Huang L, Jiang H, Dong J, Peng H, Zhang D. Early Clinical and CT manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. AJR Am J Roentgenol. 2020:1–6. doi: 10.2214/AJR.20.22961.
24 Li K, Fang Y, Li W, et al. CT image visual quantitative evaluation and clinical classification of coronavirus disease (COVID-19) Eur Radiol. 2020 Mar 25; doi: 10.1007/s00330-020-06817-6.
25 Wu J, Wu X, Zeng W, et al. Chest CT findings in patients with coronavirus disease 2019 and its relationship with clinical features. Invest Radiol. 2020;55:257–261. doi: 10.1097/RLI.0000000000000670.
26 Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, et al. Frequency and distribution of chest radiographic findings in COVID-19 positive patients. Radiology. 2019 Mar 27.doi: 10.1148/radiol.2020201160.
27 Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation between chest CT findings and clinical conditions of coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: a multicenter study. AJR Am J Roentgenol. 2020:1–6. doi: 10.2214/AJR.20.22976.
28 Tjurin I.E. i dr. Vizualizacija izmenenij v legkih pri koronavirusnoj infekcii (obzor literatury i sobstvennye dannye). Pul'monologija 2020; 30 (5): 658–670. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-658-670.
29 Soldati G., Smargiassi A., Inchingolo R. et al. Proposal for international standardization of the use of lung ultrasound for COVID-19 patients; a simple, quantitative, reproducible method [published online ahead of print, 2020 Mar 30] // J. Ultrasound Med. 2020; 10.1002/jum.15285. Doi: 10.1002/jum.15285.
30 Mit'kov V.V., Safonov D.V., Mit'kova M.D., Alehin M.N., Katrich A.N., Kabin Ju.V., Vetsheva N.N., Hudorozhkova E.D. Konsensusnoe zajavlenie RASUDM

ob ul'trazvukovom issledovanii legkih v uslovijah COVID-19 (versija 1) //Ul'trazvukovaja i funkcional'naja diagnostika. 2020. № 1. S.24–45. doi: 10.24835/1607-0771-2020-1-24-45.
31 S.Zh. Әshimbekov, Zh.Zh. Zholdybaj, G.S. Ahmetova, Zh.K. Zhakenova, O.V. Isajko, S.A. Sarsembaeva, A.S. Panina, D.K. Toleshbaev, A.S. Ajnakulova, M.O. Gabdullina Luchevaja diagnostika pnevmonii, associirovannoj s COVID-19 Obzor Vestnik KazNMU, №2, 2020 g. – Str. 144-148.
32 Zholdybaj Zh.Zh., Zagurovskaja M.A., Zhakenova Zh.K., Dujsenova A.K., Toleshbaev D.K., Filippenko E.V., Әshimbekov S.Zh. Luchevaja diagnostika COVID-19 associirovannoj pnevmonii (Metodicheskie rekomendacii). – 2021. – 42 str.
33 Zholdybaj Zh.Zh., Zhakenova Zh.K., Ashimbekov S.Zh., Filippenko E.V., Amankulova Zh.B., Klushkuzhieva A.M., Tusupova A.U. komp'juterno-tomograficheskaja kartina legkih u pacientov s COVID-19 associirovannoj pnevmoniej s soputstvujushhimi zabolevanijami. //Vestnik Juzhno-Kazahstanskoj medicinskoj akademii. - №2 (96), 2022 - Str.64.

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.

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.

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
Әшімбеков Санжар Жаныбекұлы - https://orcid.org/0000-0002-0404-5471 PhD докторант, НАО «Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», г.Алматы, ashimbekov@gmail.com +7707-122-77-27
Жолдыбай Жамиля Жолдыбаевна - https://orcid.org/0000-0003-0553-9016 доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой «Визуальная диагностика» НАО «Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», г.Алматы. joldybay.j@gmail.com +7777-210-16-12
Жакенова Жанар Кабдуалиевна - https://orcid.org/0000-0002-6764-6821 к.м.н., ассоциированный профессор кафедры «Визуальная диагностика» НАО «Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», г.Алматы. jja18@yandex.kz +7701-670-86-35
Филиппенко Евгения Владимировна - https://orcid.org/0000-0002-7153-3002 ассистент кафедры «Визуальная диагностика» НАО «Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», г.Алматы. eclips_90@mail.ru +7705-191-67-74
Айнакулова Акмарал Сериковна - https://orcid.org/0000-0003-1773-5145 PhD, доцент кафедры «Визуальная диагностика» НАО «Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», г.Алматы. ar89@list.ru +7705-724-24-29
Абдрахманова Айгуль Каметовна - главный врач Городской клинической инфекционной больницы им. И.С. Жекеновой, г.Алматы. a.kamet@mail.ru +7701-329-77-73

Получена: 07 февраля 2023 / Принята: 10 марта 2023 / Опубликована online: 30 апреля 2023 г.
УДК 616.9 : 616.12-008.331.1
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.49.30.003

М.З. Аширова[1], Г.Н. Абуова[1], С.Ж. Серикбаева[2]
[1]Южно-Казахстанская медицинская академия, Шымкент, Казахстан
[2]Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави, Туркестан, Казахстан

ФАКТОРЫ РИСКА ТЯЖЕСТИ И СМЕРТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ)

Резюме: *Пандемия коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19), вызванная коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), привела к глобальным социальным и экономическим последствиям и большому количеству смертей. В условиях пандемии COVID-19 пациенты с сопутствующей патологией, в частности артериальной гипертензией (АГ), требуют особого внимания, т.к. являются одной из самых уязвимых групп к этой инфекции. Понимание клиникоэпидемиологических особенностей COVID-19 на популяционном уровне необходимо при планировании противоэпидемических мероприятий и оказании медицинской помощи в случае появления новых внешних угроз.*
В исследовании под наблюдением находилось 145 пациентов, больных коронавирусной инфекцией COVID-19. Среди наблюдаемых пациентов у 91 человека коронавирусная инфекция протекала на фоне АГ, у 54 больных АГ в анамнезе не было. Коронавирусная инфекция COVID-19 у пациентов с АГ отличалась развитием более тяжелой степени острой дыхательной недостаточности. По результатам компьютерной томографии у обследованных пациентов было выявлено более обширное поражение легких. Такие симптомы, как лихорадка, поражение верхних дыхательных путей, диарейный и астенический синдром при COVID-19 регистрировались с одинаковой частотой у больных с АГ и без неё. Анализ лабораторных данных показал, что у пациентов с АГ отмечались более высокие показатели СРБ, ферритина и глюкозы, при этом изменения в лейкоцитарной формуле были сопоставимы между группами. Таким образом, COVID-19 у больных с АГ характеризуется большим риском развития тяжёлых и критических форм заболевания с острой дыхательной недостаточностью.
Ключевые слова: *COVID-19, коморбидные состояния, артериальная гипертензия, прогноз, хронические заболевания, факторы риска, поражения органов при COVID-19, интерлейкины, тяжесть течения коронавирусной инфекции.*

M.Z. Ashirova[1], Abuova G.N. Abuova[1], S.Zh. Serikbaeva[2]
[1]Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Kazakhstan
[2]International Kazakh-Turkish University named after Khoja Ahmed Yasawi, Turkestan, Kazakhstan

RISK FACTORS OF SEVERITY AND MORTALITY IN PATIENTS WITH COVID-19 WITH ARTERIAL HYPERTENSION (ORIGINAL ARTICLE)

Resume: The 2019 coronavirus disease pandemic (COVID-19) caused by Severe acute Respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has led to global social and economic consequences and a large number of deaths. In the context of the COVID-19 pandemic, patients with concomitant pathology, in particular arterial hypertension (AH), require special attention, because they are one of the most vulnerable groups to this infection. Understanding the clinical and epidemiological features of COVID-19 at the population level is necessary when planning anti-epidemic measures and providing medical care in the event of new external threats.

М.З. Әшірова[1], Г.Н. Әбуова[1], С.Ж. Серікбаева[2]
[1]Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Шымкент қ
[2]Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті

ГИПЕРТЕНЗИЯСЫ БАР КОВИД-19 ПАЦИЕНТТЕРІНДЕГІ ҚАУІПТІЛІК ЖӘНЕ ӨЛІМ-ӨЛІМДЕРДІҢ ҚАУІП-ФАКТОРЛАРЫ

Түйін: 2019 жылғы коронавирустық ауру (COVID-19) ауыр жіті респираторлық синдром коронавирус 2 (SARS-CoV-2) тудырған пандемия жаһандық әлеуметтік және экономикалық салдарға және өлім-жітім санының жоғары болуына әкелді. COVID-19 пандемиясының контекстінде қатар жүретін аурулары, атап айтқанда артериялық гипертензия (АГ) бар науқастар ерекше назар аударуды қажет етеді, өйткені бұл инфекцияға ең осал топтардың бірі болып табылады. Популяция деңгейінде COVID-19 клиникалық және эпидемиологиялық ерекшеліктерін түсіну эпидемияға қарсы шараларды жоспарлау және жаңа сыртқы қауіптер туындаған жағдайда медициналық көмек көрсету кезінде қажет.

In the study, 145 patients with COVID-19 coronavirus infection were monitored. Among the observed patients, 91 people had coronavirus infection against the background of hypertension, 54 patients had no history of hypertension. COVID-19 coronavirus infection in patients with hypertension was characterized by the development of a more severe degree of acute respiratory failure. According to the results of computed tomography, more extensive lung damage was revealed in the examined patients. Symptoms such as fever, upper respiratory tract lesions, diarrheal and asthenic syndrome in COVID-19 were recorded with the same frequency in patients with and without hypertension. Analysis of laboratory data showed that patients with hypertension had higher rates of CRP, ferritin and glucose, while changes in the leukocyte formula were comparable between the groups. Thus, COVID-19 in patients with hypertension is characterized by a high risk of developing severe and critical forms of the disease with acute respiratory failure.

Keywords: COVID-19, comorbid conditions, arterial hypertension, prognosis, chronic diseases, risk factors, organ damage in COVID-19, interleukins, severity of coronavirus infection.

Зерттеуге COVID-19 коронавирус инфекциясы бар 145 пациент қатысты. Бақыланатын науқастардың ішінде 91 адамда артериялық гипертензия фонында коронавирустық инфекция анықталған, 54 науқаста артериялық гипертензия болмаған. Гипертониямен ауыратын науқастардағы COVID-19 коронавирустық инфекциясы жедел респираторлық жеткіліксіздіктің неғұрлым ауыр дәрежесінің дамуымен сипатталды. Қаралған науқастарда компьютерлік томография нәтижелері бойынша өкпенің кеңірек зақымдануы анықталды. COVID-19-да безгегі, жоғарғы тыныс жолдарының зақымдануы, диарея және астениялық синдром сияқты симптомдар гипертониясы бар және онсыз науқастарда бірдей жиілікпен тіркелді. Зертханалық мәліметтерді талдау гипертониясы бар емделушілерде СРП, ферритин және глюкоза деңгейі жоғары болғанын көрсетті, ал лейкоциттер формуласындағы өзгерістер топтар арасында салыстырмалы болды. Осылайша, гипертониясы бар емделушілерде COVID-19 жедел респираторлық жеткіліксіздігі бар аурудың ауыр және критикалық түрлерінің даму қаупінің жоғары болуымен сипатталады.

Түйінді сөздер: COVID-19, ілеспелі жағдайлар, артериялық гипертензия, болжам, созылмалы аурулар, қауіп факторлары, COVID-19 кезінде ағзаның зақымдалуы, интерлейкиндер, коронавирустық инфекцияның ауырлығы.

Введение. Коронавирусная инфекция (COVID-19)-острое инфекционное заболевание, вызываемое новым штаммом коронавируса SARS CoV-2 с аэрозольным механизмом передачи [1]. Патогенетически COVID-19 характеризуется виремией, локальным и системным иммуновоспалительным процессом, эндотелиопатией, гиперактивностью коагуляционного каскада, что может привести к развитию микро-макротромбозов и гипоксии [2]. Клинически протекает от бессимптомных до манифестных форм с интоксикацией, лихорадкой, преимущественным поражением легких и внелегочными поражениями разных органов и систем (эндотелий сосудов, сердца, почек, печени, поджелудочной железы, кишечника, предстательной железы, центральной и периферической нервной систем) с высоким риском развития тяжелых осложнений, в том числе пневмонии [3]. Патофизиология COVID-19 плохо изучена. Такие органы, как легкие, сердце, более уязвимы к SARS CoV-2, по причине экспрессии АПФ-2 рецепторов на клетках данных органов. [4] В патогенезе пневмонии следует выделить 2 механизма, которые взаимно отягощают друг друга и могут привести к развитию ОРДС (патоморфологически – диффузное альвеолярное повреждение): прямое вирусное повреждение альвеоцитов с развитием иммуновоспалительного синдрома;развитие микро-и макротромбозов сосудов легких и обструктивного тромбоваскулярного синдрома [5]. Пандемия коронавирусной инфекции 2019 г. (COVID-19), вызванная коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) создает глобальные проблемы для систем здравоохранения во всем мире [6].По состоянию на 1 ноября 2022 года во всем мире зарегистрировано более 632 миллионов подтвержденных случаев заболевания COVID-19, в том числе 6,6 миллионов случаев смерти [7]. В Руспублике Казахстан выявлено свыше 1,48 млн подтвержденных случаев COVID-19 и 19052 тыс. летальных исходов [8]. Мужской пол, пожилой возраст и наличие хронических сопутствующих заболеваний были описаны как наиболее важные состояния, связанные с худшим прогнозом [9]. Сопутствующие заболевания, такие, как артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, онкологические заболевания, ХОБЛ, были зарегистрированы как факторы риска тяжелого течение заболевания, а также повышали уровень смертности. В ранних отчетах предполагалось, что артериальная гипертензия может представлять собой фактор риска восприимчивости к инфекции SARS-CoV-2, более тяжелого течения COVID-19 и увеличения смертности, связанной с COVID-19 [10]. Частота артериальной гипертензии колеблется от 16,9 до 31,2% среди госпитализированных пациентов в Китае [11]. Артериальная гипертензия также была наиболее распространенной сопутствующей патологией у пациентов отделения интенсивной терапии в Ломбардии, Италия (49%) и госпитализированных пациентов с COVID-19 в Нью-Йорке, США (56,6%) [12]. Механизм обострения, связанный с основными состояниями, остается неясным, и эксперты во всем мире призвали к углубленному анализу контроля артериального давления (АД) у пациентов с артериальной гипертензией во время COVID-19.

Цель исследования. Изучить особенности клинического течения коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с наличием артериальной гипертензий.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ 145 историй болезни больных, госпи-

тализированных в инфекционный стационар период с января по октябрь 2021 года по поводу COVID-19. В ретроспективное исследование было включено 145 пациентов с подтвержденной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, и сопутствующей артериальной гипертензией.

Критерии включения в исследование: верифицирован вирус SARS-CoV-2; наличие в анамнезе артериальной гипертензий и возраст старше 18 лет.

Критерии исключения: отсутствие коронавирусной инфекции у пациента, возраст младше 18 лет, беременные.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета электронных таблиц Microsoft Excel 2019.

Результаты исследования: Анализ клинических и эпидемиологических данных данного исследования позволяет предположить, что определенные сопутствующие заболевания повышают риск заражения с более тяжелым повреждением легких и смертью. Известно несколько факторов риска тяжелой инфекции COVID-19: пожилой возраст, мужской пол и определенные сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, ожирение и сердечно-сосудистые заболевания.

Среди биохимических показателей крови при COVID-19 чаще выявляется повышение уровня СРБ и ферритина, а также снижение уровня альбумина. Содержание прокальцитонина в начале заболевания малоинформативно, но при прогрессировании заболевания (из-за присоединения бактериальной инфекции) значение его существенно возрастает. Следует отметить, что у ⅓ тяжелых больных COVID-19 нарастает активность печеночных ферментов АЛТ и АСТ, очевидно, связанных с наличием тканевой гипоксии и токсическим эффектом гиперферремии.

Обсуждение. Сравнительный анализ больных по половой принадлежности, возрасту по структуре сопутствующей патологии, по основным клиническим жалобам и лабораторным данным показал следующее (таблица 1).

Среди госпитализированных 145 больных в городскую больницу города Шымкента с диагнозом COVID 19 с января по октябрь 2021 г. у 78 (53,79%) больных имелись сопутствующие заболевания, среди которых: СС3 - у 74 (51,03%), ожирение – у 68 (46,9%), энцефалопатия неуточненная - у 14 (9,66%), артериальная гипертензия - у 49 (33,79%), сахарный диабет 32 (22,7%) (Диаграмма 1).

Таким образом, у большинства пациентов с тяжелым течением заболевания, вызванной вирусом SARS-CoV-2, имела место кардиальная патология. Второе место по распространенности заняло ожирение. На третьем месте – артериальная гипертензия. На четвертом месте – сахарный диабет. Полученные нами данные в целом совпадают с данными Всемирной организаций здравоохранения [13].

Анализируя данные эпидемиологического анамнеза (выезд за пределы РК в течение 14 дней до госпитализации, контакт с лихорадящими больными в течение 14 дней до госпитализации, контакт с людьми с положительным ПЦР-тестом на SARS-CoV-2 в течение 14 дней до госпитализации), мы получили следующие данные: у 11 больных эпидемиологический анамнез неизвестен в связи с тяжестью состояния при поступлении. 1 пациент был в контакте с больным COVID-19, 7 пациентов были в контакте с людьми с подтвержденными ПЦР-тестом на SARS-CoV-2 в течение 14 дней до госпитализации. В остальных случаях эпидемиологический анамнез не был отягощен.

Как и любая респираторная вирусная инфекция, COVID-19 характеризуется разнообразием клинических проявлений [14]. Обновляющиеся данные из зарубежных источников подтверждают, что в большинстве случаев инфекция COVID-19 протекает в нетяжелой форме с лихорадкой и кашлем как наиболее часто регистрируемыми симптомами. Тяжелое течение или фатальные исходы, как правило, имеют место у пожилых людей или лиц с сопутствующими заболеваниями [15,16].

По данным предоставленных карт был произведен анализ частоты встречаемости клинических симптомов, характерных для инфекции, вызванной SARS-CoV-2 (диаграмма 2).

Анализируя полученные данные, мы можем видеть, что такие симптомы, как одышка (84%), слабость (97%), повышение температуры тела выше 38°C (80%), и непродуктивный кашель (60%), головная боль (74%), являются самыми частыми симптомами. Ринорея (32%), аносмия и потеря вкуса (84%), боль в горле (8%), боль в мышцах (2%), продуктивный кашель (2%), встречаются значительно реже. Остальные симптомы могут быть объяснены сочетанной коморбидной патологией.

Анализ длительности срока от момента появления симптомов до госпитализации является важным критерием в диагностике и лечении коронавирусной инфекции. Самые неблагоприятные симптомы появляются наиболее рано, за 6 дней до госпитализации, в то время как остальные развиваются позже на один или два дня. Таким образом, возможно, стоит рассмотреть целесообразность ранней госпитализации пациентов с неблагоприятными симптомами вне зависимости от показателя сатурации.

У пациентов данной категорий, при оценке показателей клинического анализа крови в первую очередь на-

Таблица 1 - Распределение больных по полу и возрасту

	Количество	Процент, %
Мужчины	79	54,48%
Женщины	66	45,52%
Общее количество	145	
Средний возраст	59.86+0.98	

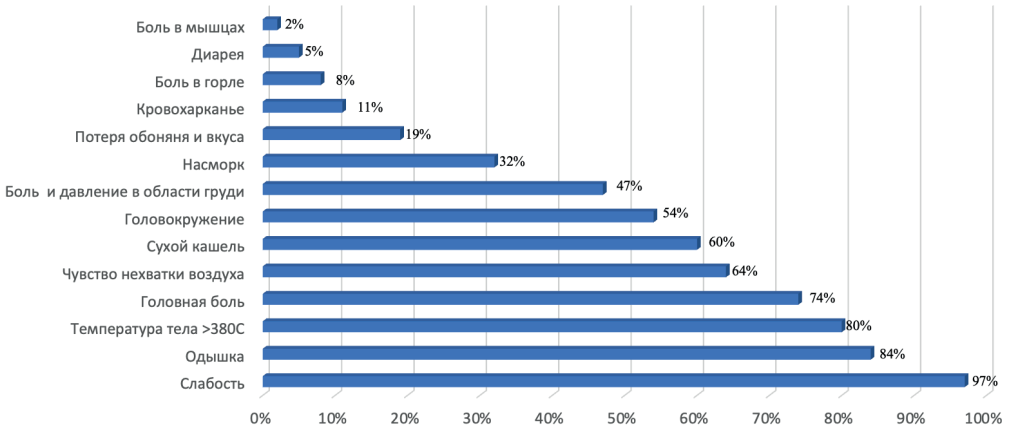


Диаграмма 1 - Частота встречаемости симптомов коронавирусной инфекции COVID-19, госпитализированных в городскую инфекционную больницу города Шымкента.

Симптомы	Длительность симптомов до госпитализации (M±m)
Лихорадка >38◦С	4±0,7
Сухой кашель	5.7±0.21
Кашель с мокротой	5.3±0.25
Чувство нехватки воздуха	4.8±0.57
Кровохарканье	3±1.5
Одышка	3.6±0.10
Слабсоть	6±1.6
Головная боль	6±0.7
Боль в мышцах	4.5±0.8
Насморк	2±0.3
Диарея	3
Другое	3.6±0.1

Диаграмма 2 - Длительность симптомов до госпитализации

Таблица 2 - Показатели результатов лабораторных исследований больных инфекционной городской больницы города Шымкента

Лабораторное исследование (нормальный диапазон)	Всего (n=145)	Выздоровевшие	Умершие
Лейкоциты ×109/л	(3,5-9,5)	6,80	3
Гемоглобин г/л	128(116.0-140.0)	128(118-138)	128(114-145)
Тромбоциты х 109/л	125-350	180(178-340)	80(60-100)
Аланинаминотрансфераза Ед/л(≤41)	23.0(15.0-38.0)	20.0 (14.8-32.0)	28.0 (18.0-47.0)
Аспартатаминотрансфераза Ед/л(≤40)	30.0 (22.0-46.0)	25.0 (20.0-33.3)	45.0 (31.0-67.0)
Альбумин, г/л (35,0-52,0)	33.9 (30.3–37.6)	36.3 (33.7-39.5)	30.1 (27.9-33.0)
Щелочная фосфатаза, г/л (35,0-52,0)	68.0 (55.0-87.0)	64.0 (51.0-77.0)	76.0 (60.0-118.0)
Креатинин мкмоль/л (59-104)	76.0 (58.0-94.0)	66.0 (54.0-84.0)	88.0 (66.0-114.0)
Тропонин пг/мЛ (≤15,6)	8.7 (2.9-33.6)	3.3 (1.9-7.0)	40.8 (14.7-157.8)
D-димер >21 мкг/мЛ	1.1 (0.5-3.2)	0.6 (0.3-1.3)	4.6 (1.3-21.0)
Прокальцитонин<0,05 нг/мл 0,05-0,5 нг/мЛ	14.3 (13.4-15.4)	0.05 (0.03-0.08)	0.33 (0.14-0.65)
С-реактивного белка, мг/л (>100 мг/Л)	8.7 (2.9-33.6)	3.3 (1.9-7.0)	59/98 (60)
Ферритин, мкг/л (30-400)	670 (340-1470)	481.2 (265.1-871.5)	1418.3 (915.4-2236.2)

блюдаются лейкопения, лимфопения и тромбоцитопения. Также, имеются существенные различия в лабораторных данных между больными, умершими от Covid-19, и теми, кто выздоровел от него (таблица 2) с сопутствующей артериальной гипертензией. У пятидесяти шести (50%) умерших пациентов и только у шести (4%) выздоровевших развился лейкоцитоз (количество лейкоцитов ≥10×109/л). У умерших пациентов наблюдалась более стойкая и более тяжелая лимфопения, чем у выздоровевших пациентов; у 44 (39%) умерших пациентов и у семи (5%) выздоровевших пациентов количество лимфоцитов было ниже 0,5×109/л. Среднее количество тромбоцитов было значительно ниже у больных с неблагоприятным исходом. Среди биохимических показателей крови при COVID-19 чаще выявляется повышение уровня СРБ и ферритина, а также снижение уровня альбумина. Содержание прокальцитонина в начале заболевания остается не измененным, но при присоединении бактериальной инфекции значение его существенно возрастает. Следует отметить, что большая лекарственная нагрузка привела к нарастанию печеночных ферментов у ⅓ тяжелых больных COVID-19. Показатели аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, общего билирубина, щелочной фосфатазы были заметно выше у умерших пациентов, чем у выздоровевших пациентов. Тридцать семь (37%) умерших пациентов и 25 (16%) выздоровевших имели аномальные концентрации аспартатаминотрансферазы (>40 Ед/л). Концентрации альбумина были значительно ниже у умерших пациентов, чем у выздоровевших пациентов. У десяти (10%) умерших пациентов и у 22 (14%) выздоровевших пациентов развилась гипоальбуминемия (альбумин, креатинина, креатинкиназы и лактатдегидрогеназы были значительно выше у умерших пациентов, чем у выздоровевших пациентов. Концентрации тропонина I были заметно выше у умерших пациентов (800,0 пг/мл), чем у выздоровевших пациентов (3,3 пг/мл и 72,0 пг/мл). Среднее значение протромбинового времени была значительно больше у умерших пациентов, чем у выздоровевших пациентов, в то время как активированное частичное тромбопластиновое время было сопоставимо между двумя группами. Концентрации D-димера были заметно выше у умерших пациентов (4,6 мкг/мл), чем у выздоровевших пациентов (0,6 мкг/мл). У четырех (4%) из 37 умерших пациентов и только у трех (3%) из 6 выздоровевших пациентов концентрация D-димера превышала 21 мкг/мл. Концентрации прокальцитонина, высокочувствительного С-реактивного белка и ферритина были значительно выше у умерших пациентов, чем у выздоровевших пациентов. У пяти (5%) из 37 умерших пациентов и трех (3%) из 68 выздоровевших пациентов уровень прокальцитонина составлял 0,5 нг/мл или выше.

Выводы. Таким образом, пациенты с сопутствующей артериальной гипертензией составляют особую группу риска тяжелого течения COVID-19, а также высокого риска осложнений и неблагоприятного исхода. На основании изученных данных можно сделать вывод том, что возможно утяжеление течения артериальной гипертензии на фоне перенесенной коронавирусной инфекции в связи с присоединением к симптомам дыхательной недостаточности, наличие фиброзных изменений в легочной ткани и декомпенсации сердечно-легочной недостаточности. В связи с чем, очень важно своевременно на ранних этапах лечить возникшие проявления проблем того или иного органа мишени, своевременно контролировать клинические и лабораторные данные пациентов с артериальной гипертензией и коррегировать возникшие изменения функции органов. Так же, соответственно необходима дальнейшая реабилитация и лечение возникших осложнений больных с гипертонией, перенесших COVID-19.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Zhao Hongmei, XieYuxiao Recommendations for respiratory rehabilitation in adults with COVID-19. Chin Med J (Engl). 2020 https://journals.lww.com/cmj/toc/2020/07050, doi: 10.1097/CM9.0000000000000848.
2 Italian Thoracic Society (ITS – AIPO), Association for the Rehabilitation of Respiratory Failure (ARIR) and the Italian Respiratory Society (SIP/IRS). Joint statement on the role of respiratory rehabilitation in the COVID-19 crisis: The Italian position paper. Respiration 2020; 99:493–499
3 Peter Thomas et al. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting: clinical practice recommendations. Australian Physiotherapy
4 Gallo G, Calvez V, Savoia C. Hypertension and COVID-19: Current Evidence and Perspectives. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2022;29(2):115-123. doi:10.1007/s40292-022-00506-9
5 Wang T., Du Z., Zhu F., Cao Z., An Y., Gao Y. Сопутствующие заболевания и полиорганные повреждения при лечении COVID-19. Ланцет. 2020; 395 (10228):e52. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30558
6 Iaccarino G, Grassi G, Borghi C, Ferri C, Salvetti M, Volpe M, SARSRAS Investigators Age and multimorbidity predict death among COVID-19 patients: results of the SARS-RAS Study of the Italian Society of hypertension. Hypertension. 2020;76:366–372.
7 https://www.bbc.com
8 https://www.health.gov.il
9 https://www.who.int
10 Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med 2020 Mar 17. DOI: 10.1056/NEJMc2004973
11 Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan. China. Lancet 2020.
12 Austin, Steven R et al. "Why Summary Comorbidity Measures Such As the Charlson Comorbidity Index and Elixhauser Score Work." Medical care vol. 53,9 (2015): e65-72. doi:10.1097/MLR.0b013e318297429c
13 https://www.who.int/ru
14 Chan J.F., Yuan S., Kok K.H., To K.K., Chu H., Yang J. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster // Lancet. 2020. Jan 24. [Medline].
15 Austin, Steven R et al. "Why Summary Comorbidity Measures Such As the Charlson Comorbidity Index and Elixhauser Score Work." Medical care vol. 53,9

(2015): e65-72. doi:10.1097/MLR.0b013e318297429c
16 de Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, et al. How to measure comorbidity. A critical review of available methods. J Clin Epidemiol. 2003;56(3):221–229.

REFERENCES

1 Zhao Hongmei, XieYuxiao Recommendations for respiratory rehabilitation in adults with COVID-19. Chin Med J (Engl). 2020 https://journals.lww.com/cmj/toc/2020/07050, doi: 10.1097/CM9.0000000000000848.
2 Italian Thoracic Society (ITS – AIPO), Association for the Rehabilitation of Respiratory Failure (ARIR) and the Italian Respiratory Society (SIP/IRS). Joint statement on the role of respiratory rehabilitation in the COVID-19 crisis: The Italian position paper. Respiration 2020; 99:493–499
3 Peter Thomas et al. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting: clinical practice recommendations. Australian Physiotherapy
4 Gallo G, Calvez V, Savoia C. Hypertension and COVID-19: Current Evidence and Perspectives. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2022;29(2):115-123. doi:10.1007/s40292-022-00506-9
5 Wang T., Du Z., Zhu F., Cao Z., An Y., Gao Y. Concomitant diseases and multiple organ injuries in the treatment of COVID-19. The Lancet. 2020; 395 (10228):e52. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30558
6 Iaccarino G, Grassi G, Borghi C, Ferri C, Salvetti M, Volpe M, SARSRAS Investigators Age and multimorbidity predict death among COVID-19 patients: results of the SARS-RAS Study of the Italian Society of hypertension. Hypertension. 2020;76:366–372.
7 https://www.bbc.com
8 https://www.health.gov.il
9 https://www.who.int
10 Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med 2020 Mar 17. DOI: 10.1056/NEJMc2004973
11 Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan. China. Lancet 2020.
12 Austin, Steven R et al. "Why Summary Comorbidity Measures Such As the Charlson Comorbidity Index and Elixhauser Score Work." Medical care vol. 53,9 (2015): e65-72. doi:10.1097/MLR.0b013e318297429c
13 https://www.who.int/ru
14 Chan J.F., Yuan S., Kok K.H., To K.K., Chu H., Yang J. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster // Lancet. 2020. Jan 24. [Medline].
15 Austin, Steven R et al. "Why Summary Comorbidity Measures Such As the Charlson Comorbidity Index and Elixhauser Score Work." Medical care vol. 53,9 (2015): e65-72. doi:10.1097/MLR.0b013e318297429c
16 de Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, et al. How to measure comorbidity. A critical review of available methods. J Clin Epidemiol. 2003;56(3):221–229.

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.

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.

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
Аширова Майра Зангаровна – докторант 2 курса, Южно-Казахстанская медицинская академия, mayra.ashirova@list.ru, 87057008914, orcid 0000-0002-4221-9911
Абуова Гульжан Наркеновна, к.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и дерматовенереологии, Южно-Казахстанская медицинская академия, г.Шымкент, Казахстан, dr.abuova@gmail.com http://orcid.org/0000-0002-1210-2018
Серікбаева Салтанат Жақсылыққызы – магистр медицины, ТОО «Гирудомед», врач-невропатолог, sserikbayeva2011@mail.ru,

Получена: 25 января 2023 / Принята: 04 апреля 2023 / Опубликована online: 30 апреля 2023 г.
УДК 616.12-008.46-036.12:578.834.1
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.51.78.004

Д.Б. Даданбекова[1], А.Т. Кодасбаев[2], Ш.А. Тыналиева[2], К.С. Жакипбеков[1] , Б.К. Махатов[2]
[1]НАО КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова, Алматы, Казахстан,
[2]ГКП на ПХВ «Городской кардиологический центр», Алматы, Казахстан
[3]Центра непрерывного профессионального развития, Алматы, Казахстан

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПРИ COVID-19 ИНДУЦИРОВАННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Резюме: *Основными сопутствующими заболеваниями при COVID-19 являются сердечно-сосудистые заболевания, хронические заболевания легких, гипертония и сахарный диабет. При этом, сердечно-сосудистые и тромботические осложнения инфекции тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом (SARS-CoV-2), связаны, в основном с повреждением миокарда, микро- и макрососудистым тромбозом и системной воспалительной реакцией. К сердечным осложнениям, связанным с коронавирусной болезнью можно отнести аритмию, острое повреждение миокарда, миокардита, кардиомиопатию, тромбоза и фиброз миокарда. Более того, пациенты с сердечной недостаточностью особенно были восприимчивы к осложнениям COVID-19. В данном исследовании нами были использованы социологические, сравнительные, описательные, системные, ретроспективные, статистические методы. Основными материалами исследования являлись данные анкетирования пациентов на базе ГКП на ПХВ «Городской кардиологический центр», г. Алматы с 2021 по 2022 года. В результате проведенного исследования нами было выявлено что, хронической сердечной недостаточностью с кардиомиопатией страдают мужчины в возрасте от 41 до 60 лет, сильно ограниченные в повседневной активной деятельности, у которых за последние 2 недели симптомы сердечной недостаточности (отеки, одышка, усталость) стали ухудшаться. Проведенное исследование показало, что большинство вакцинированных респондентов придерживаются врачебных рекомендаций по предотвращению ухудшения симптомов сердечной недостаточности (например, регулярный контроль массы тела, прием пищи с малым количеством соли и т.д.). Но, при этом, у одной трети частей респондентов ухудшились симптомы сердечной недостаточности после COVID-19.*

Ключевые слова: *хроническая сердечная недостаточность, COVID-19, кардиомиопатия, сердеңосудистые заболевания, общественное здравоохранение, базовая лекарственная терапия, симптомы хронической сердечной недостаточности, вакцинация.*

Д.Б. Даданбекова[1], А.Т. Кодасбаев[2], Ш.А. Тыналиева[2], К.С. Жакипбеков[1] , Б.К. Махатов[2]
[1]С.Д.Асфендиярова атындағы ҚазҰМУ, Алматы, Қазақстан,
[2]ГКП ШЖҚ «Қалалық кардиологиялық орталық», Алматы, Қазақстан
[3]Үздіксіз біліктілікті арттыру орталығы, Алматы, Қазақстан

«COVID-19-ДАН КЕЙІНГІ КАРДИОМИОПАТИЯМЕН СОЗЫЛМАЛЫ ЖҮРЕК ЖЕТКІЛІКСІЗДІГІ БАР НАУҚАСТАРДЫҢ ЖАҒДАЙЫН БАҒАЛАУ»

Түйін: COVID-19 кезіндегі негізгі қатар жүретін аурулар - жүрек-қан тамырлары аурулары, созылмалы өкпе аурулары, гипертония және қант диабеті. Сонымен қатар, коронавирус (SARS-CoV-2) туындаған ауыр жедел респираторлық синдром инфекциясының жүрек-қан тамырлары және тромбоздық асқынулары

D.B. Dadanbekova[1], A.T. Kodasbaev[2], Sh.A. Tynalieva[2], K.S. Zhakipbekov[1], B.K. Makhatov[2]
[1] KazNMU named after S. D. Asfendiyarova, Almaty, Kazakhstan,
[2]"Urban Cardiology Center", Almaty, Kazakhstan
[3]Continuous training center, Almaty, Kazakhstan

«ASSESSMENT OF THE CONDITION OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE WITH COVID-19 INDUCED CARDIOMYOPATHY»

Resume: The main concomitant diseases in COVID-19 are cardiovascular diseases, chronic lung diseases, hypertension and diabetes mellitus. At the same time, cardiovascular and thrombotic complications of infection of severe acute respiratory syndrome caused by coronavirus (SARS-CoV-2) are mainly associated with myocardial damage, micro- and macrovascular thrombosis and systemic

негізінен миокардтың зақымдалуымен, микро және макроваскулярлық тромбозбен және жүйелі қабыну реакциясымен болады. Коронавирустық аурумен байланысты жүрек асқынуларына аритмия, жедел миокард жарақаты, миокардит, кардиомиопатия, тромбоз және миокард фиброзы жатады. Сонымен қатар, жүрек жеткіліксіздігі бар науқастар әсіресе COVID-19 асқынуларына сезімтал болды. Бұл зерттеуде біз әлеуметтік, салыстырмалы, сипаттамалық, жүйелік, ретроспективті, статистикалық әдістерді қолдандық. Зерттеудің негізгі материалдары 2021 жылдан 2022 жылға дейін Алматы қаласы, «Қалалық кардиологиялық орталық» ШЖҚ МКК базасында пациенттерге сауалнама жүргізу деректері болды. Біз жүргізген зерттеу нәтижесінде кардиомиопатиямен созылмалы жүрек жеткіліксіздігі 41-60 жас аралығындағы ер адамдарға әсер ететіндігі анықталды, олар күнделікті белсенділікте өте шектеулі, соңғы 2 аптада жүрек жеткіліксіздігінің белгілері (ісіну, ентігу, шаршау) нашарлай бастады. Жүргізілген зерттеу вакцинацияланған респонденттердің көпшілігі жүрек жеткіліксіздігінің симптомдарының нашарлауының алдын алу бойынша дәрігерлік ұсыныстарды ұстанатынын көрсетті (мысалы, дене салмағын үнемі бақылау, аз тұзбен тамақтану және т. б.д.). Бірақ респонденттердің үштен бір бөлігі COVID-19-дан кейін жүрек жеткіліксіздігінің белгілерін нашарлатты.

Түйінді сөздер: созылмалы жүрек жеткіліксіздігі, COVID-19, кардиомиопатия, жүрек-қан тамырлары аурулары, миокардит, қоғамдық денсаулық сақтау, негізгі дәрілік терапия, созылмалы жүрек жеткіліксіздігінің белгілері, вакцинация.

inflammatory reaction. Cardiac complications associated with coronavirus disease include arrhythmia, acute myocardial injury, myocarditis, cardiomyopathy, thrombosis and myocardial fibrosis. Moreover, patients with heart failure were particularly susceptible to complications of COVID-19. In this study, we used sociological, comparative, descriptive, systemic, retrospective, statistical methods. The main materials of the study were the data of a questionnaire survey of patients on the basis of the GCP at the City Cardiology Center, Almaty from 2021 to 2022. As a result of our study, we found that men aged 41 to 60 years suffer from chronic heart failure with cardiomyopathy, who are severely restricted in daily active activity, who have symptoms of heart failure (swelling, shortness of breath, fatigue) over the past 2 weeks they began to deteriorate. The study showed that the majority of vaccinated respondents adhere to medical recommendations to prevent the worsening of symptoms of heart failure (for example, regular weight control, eating with a small amount of salt, etc.).D.). But, at the same time, one third of the respondents worsened symptoms of heart failure after COVID-19.

Keywords: chronic heart failure, COVID-19, cardiomyopathy, cardiovascular diseases, myocarditis, public health, basic drug therapy, symptoms of chronic heart failure, vaccination.

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют собой группу взаимодействующих заболеваний, которые вызывают болезненное состояние, поражающее сердце и кровеносные сосуды, и в настоящее время являются ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире, в настоящее время ответственными за 18 миллионов смертей и 366 миллионов потерянных лет жизни с поправкой на инвалидность каждый год. Учитывая масштабы проблем, создаваемых сердечно-сосудистыми заболеваниями и COVID-19 по отдельности или в сочетании, необходимость предотвращения тяжелых последствий предполагаемого синдрома имеет первостепенное значение для предотвращения беспрецедентных проблем со здоровьем населения [1, 2]. Центром по контролю заболеваний (ЦКЗ) Соединенных Штатов Америки были составлены списки сопутствующих заболеваний, которые связаны с тяжелым заболеванием COVID-19. К ним были отнесены: рак, хроническое заболевание почек, сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность и/или кардиомиопатия), легочные заболевания, такие как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), реципиенты солидных органов для трансплантации, ожирение, сахарный диабет, беременность, серповидно-клеточная анемия и курение [3]. Проведенные клинические исследования выявили связь между COVID-19 и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ранее существовавшие сердечно-сосудистые заболевания, по-видимому, связаны с худшими исходами и повышенным риском смерти у пациентов с COVID-19, тогда как сам COVID-19 также может вызывать повреждение миокарда, аритмию, острый коронарный синдром и венозная тромбоэмболия. Серьезную озабоченность также вызывают потенциальные взаимодействия лекарств с заболеванием у пациентов с COVID-19 и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Коронавирусная болезнь впервые была зарегистрирована в Ухане, Китай, в конце декабря 2019 г. С тех пор COVID-19 быстро распространился по всему миру и превратился в глобальную пандемию, поразившую более 200 стран и территорий и оказавшую беспрецедентное воздействие не только на общественное здравоохранение, но и на социальную и экономическую деятельность. Экспоненциальный рост числа пациентов с COVID-19 за последние месяцы привел к перегрузке систем здравоохранения во многих странах мира [4]. Пациенты с сердечной недостаточностью (СН) и другими сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями подвержены риску тяжелого заболевания и осложнений инфекции. Аналогичным образом, было продемонстрировано, что COVID-19 вызывает миокардит и может быть причастен к впервые возникшей кардиомиопатии. Во вре-

мя этой пандемии особое внимание необходимо уделять пациентам с прогрессирующей СН, в том числе тем, кто пользуется устройствами для поддержки левого желудочка длительного действия (LVADS), и реципиентам трансплантата сердца [5].

Цель исследования: провести анализ результатов социологического исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью и COVID-19 индуцированной кардиомиопатией для оценки их состояние.

Методы исследования: при подготовке данного исследования применялись социологические, сравнительные, описательные, системные, ретроспективные, статистические методы. Основными материалами исследования являлись данные анкетирования пациентов на базе ГКП на ПХВ «Городской кардиологический центр» г. Алматы, Казахстан, а так же научные статьи зарубежных авторов опубликованных на сайтах PubMed, Sciencedirect, Web of Knowledge, приказы Министра здравоохранения Республики Казахстан.

Материалы исследования. Для проведения социологического исследования нами был использован опросник по кардиомиопатии Канзас-Сити (KCCQ)-23, который является одним из наиболее часто используемых инструментов для выявления мнений пациентов по поводу лечения СН, состоящий из 23 вопросов, предназначенного для оценки состояния здоровья, связанного с СН [8]. На основе данного опросника нами были составлены 20 вопросов касающихся пола, возраста, активности пациентов, а так же их симптомов и базовой лекарственной терапии. Для проведения социологического опроса нами было получено разрешение локально этической комиссии НАО «Казахского национального медицинского университета им. С.Д.Асфендиярова» (протокол №1365 от 27.04.2022 г.).

В социологическом опросе приняли участие 237 респондентов согласно выборке, которая была рассчитана в статистическом калькуляторе приложения Epi Info [9, 10]. Для проведения выборки в качестве доверительной вероятности нами выбран 90%, а в качестве доверительного интервала 5%, при этом генеральная совокупность составил 1800 пациентов, ежегодно посещающий ГКП на ПХВ «Городской кардиологический центр» г. Алматы. Исследование проводилось с мая 2022 года по декабрь 2022 года.

Статистическая обработка данных проводилось в течении декабря 2022 года по январь 2023 года.

Результаты исследования. Согласно данным Ankeet S. Bhatt, пациенты с сердечной недостаточностью, госпитализированные с COVID-19, подвержены высокому риску осложнений: почти каждый четвертый умирает во время госпитализации [6]. Сердечно-сосудистые заболевания были существенной причиной избыточной смертности, а число смертей вторично от ишемической болезни сердца и гипертонии заметно увеличилась в начале пандемии COVID-19. В период с марта 2020 г. по май 2020 г. количество госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний снизилось, а количество внебольничных остановок сердца увеличилось, что свидетельствует о влиянии пандемии на лечение сердечно-сосудистых заболеваний и смертность [7]. Пациенты с сердечной недостаточностью страдают в основном от симптомов усталости, одышки, отеков. Учет опыта пациента может служить основой для принятия клинических решений, а также приобретает все большее значение в области регулирования и в моделях оплаты.

В результате проведенного исследования нами было опрошено 237 респондентов. Формулировка вопросов и варианты ответов изложены в редакции, предложенной респондентами. Данные приведены в процентах от общего количества опрошенных пациентов. Большую часть опрошенных пациентов составили лица 41-60 лет (46%) и 61-90 лет (43%). Доля 18-25 летних – 1%, 26-40 лет – 10%. Среди респондентов 67%, мужчин. (Рисунок 1,2).

Рисунок 1 – Пол респондентов

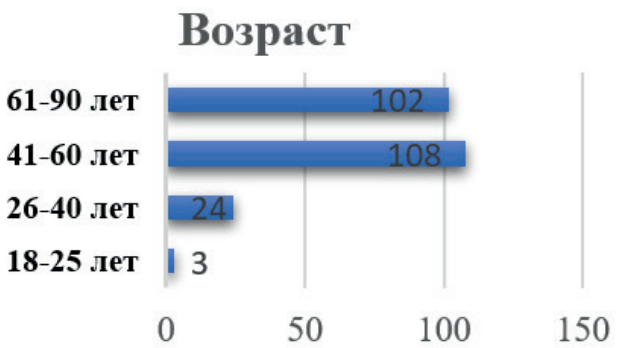


Рисунок 2 - Возраст респондентов

Из 237 респондентов свою активность в виде прогулки 800-1000 метров на ровной местности 50 (21%) человек оценили, что они «крайне ограничены», 127 (54%) «достаточно сильно ограничены», 50 (21%) «умеренно ограничены», 5 (2%) «немного ограничены», 5 (2%) «вообще не ограничены» и 0 (0%) человек «ограничены по другим причинам, либо не занимался этой деятельностью» (Рисунок 3.1).

20% (46 опрошенных) отмечают что они «крайне ограничены» в «подьеме по лестнице на 1 пролет без остановки», 31% (74) «достаточно сильно ограничены», 44 % (105) «умеренно ограничены», 3% (7) «немного ограничены», 2% (5) «вообще не ограничены» - 5 (2%) и 0 человек отметили вариант «ограничены по другим причинам, либо не занимался этой деятельностью» (Рисунок 3.3).

Рисунок 3.1 - Прогулка 800-1000 м на ровной местности

Рисунок 3.2 – Работа в саду, по дому или ходьба за продуктами

Рисунок 3.3 - Подьем по лестнице на 1 пролет без остановки

По деятельности «Быстрая ходьба или бег (как если бы вы опаздывали на автобус)» вариант «крайне ограничен» выбрали 128 (54%) респондентов, «достаточно сильно ограничен» - 93 (40%), «умеренно ограничен» - 10 (4%), немного ограничен – 4 (2%), «вообще не ограничен» и «ограничен по другим причинам, либо не занимался этой деятельностью» - 0 (Рисунок 3.4).

На вопрос «по сравнению с двумя неделями ранее, изменились ли Ваши симптомы сердечной недостаточности (одышка, утомляемость или отеки)? Мои симптомы сердечной недостаточности стали…» пациенты ответили следующим образом: «намного хуже» - 70 (30%), «несколько хуже» - 145 (61%), «не изменились» - 7 (3%), «несколько лучше» - 12 (5%), «намно-

Рисунок 3.4 - Быстрая ходьба или бег (как если бы вы опаздывали на автобус)

Рисунок 4 - По сравнению с двумя неделями ранее, изменились ли Ваши симптомы сердечной недостаточности (одышка, утомляемость или отеки)?

го лучше» - 3 (1%), «У меня не было симптомов за последние 2 недели» - 0 человек (Рисунок 4).

75 человек (32%) выбрали вариант «каждое утро» в вопросе «За последние 2 недели как много раз у Вас были отеки ступней, лодыжек или ног, когда Вы вставали утром?», «3 или более раза в неделю, но не каждый день» - 33 (14%), «1-2 раза в неделю» - 32 (14%), «Меньше 1 раза в неделю» - 52 (22%), «Вообще не было за последние 2 недели» - 45 (18%) (Рисунок 5).

72 (30%) респондентов отметили, что за последние 2 недели, отеки ступней, голеней или ног беспокоили их «Крайне сильно», «Значительно беспокоили» - 32 (14%), «Умеренно беспокоили» - 21 (9%), «Немного беспокоили» - 43 (18%), «Вообще не беспокоили» - 26 (11%), «У меня не было отеков» - 43 (18%) (Рисунок 6).

На вопрос «За последние 2 недели, сколько раз в среднем утомляемость ограничивала Вашу способность делать то, что Вы хотите?» вариант «Все время» выбрали – 38 (16%) респондентов, «Несколько раз в день»

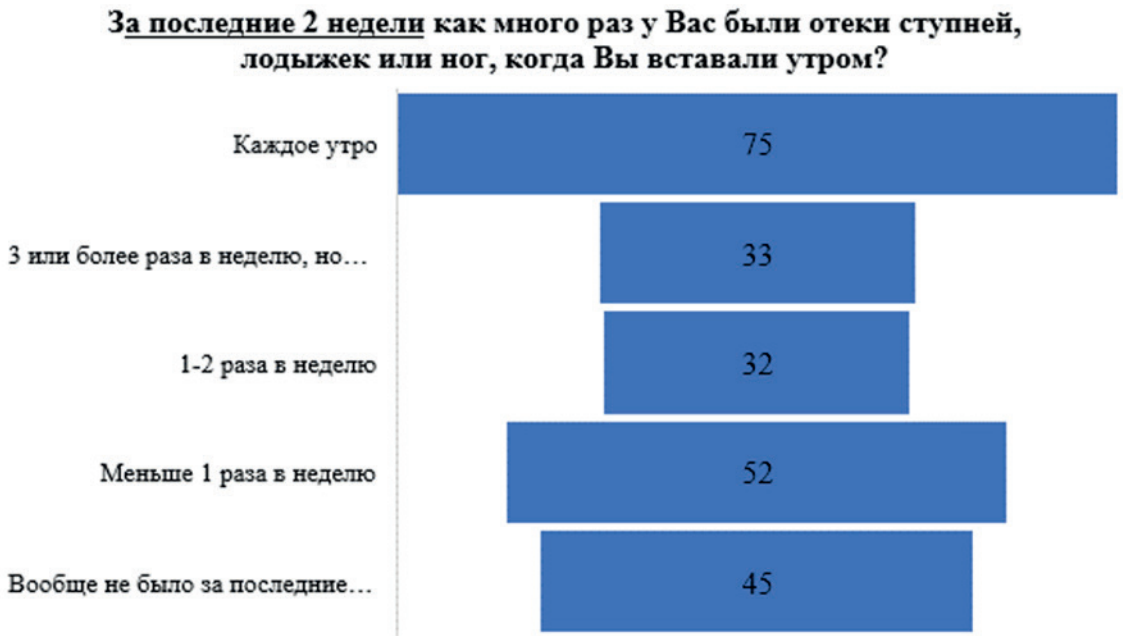


Рисунок 5 - За последние 2 недели как много раз у Вас были отеки ступней, лодыжек или ног, когда Вы вставали утром?

Рисунок 6 - За последние 2 недели как много раз у Вас были отеки ступней, лодыжек или ног, когда Вы вставали утром?

- 117 (49%), «Как минимум раз в день» - 67 (28%), «3 или более раза в неделю, но не каждый день» - 11 (5%), «1-2 раза в неделю» - 4 (2%), а варианты «Менее 1 раза в неделю» и «Никогда не было за последние 2 недели» - 0 человек (Рисунок 7).

Среди опрошенных респондентов 15% (35 пациентов) полагают что за последние 2 недели утомляемость беспокоила их «Крайне сильно», «Значительно беспокоила» - 49% (116), «Умеренно беспокоила» - 32% (75), «Немного беспокоила» - 4% (11), «Вообще не беспокоила» - 0, «У меня не было утомляемости» -0 (Рисунок 8).

Рисунок 7 - За последние 2 недели, сколько раз в среднем утомляемость ограничивала Вашу способность делать то, что Вы хотите?

Рисунок 8 - За последние 2 недели, сколько раз в среднем утомляемость ограничивала Вашу способность делать то, что Вы хотите?

В вопросе «За последние 2 недели, сколько раз в среднем одышка ограничивала Вашу способность делать то, что Вы хотите?» респонденты выбрали следующие ответы: «Все время» -121 (51%), «Несколько раз в день» - 86 (36%), «Как минимум раз в день» - 17 (7%), «3 или более раза в неделю, но не каждый день» - 9 (4%), «1-2 раза в неделю» - 2 (1%), «Менее 1 раза в неделю» - 1 (0,4%), «Никогда не было за последние 2 недели» - 1 (0,4%) (Рисунок 9).*Рисунок 8* - За последние 2 недели, сколько раз в среднем утомляемость ограничивала Вашу способность делать то, что Вы хотите?

Рисунок 9 - За последние 2 недели, сколько раз в среднем одышка ограничивала Вашу способность делать то, что Вы хотите?

В вопросе «За последние 2 недели, сколько раз в среднем одышка ограничивала Вашу способность делать то, что Вы хотите?» респонденты выбрали следующие ответы: «Все время» -121 (51%), «Несколько раз в день» - 86 (36%), «Как минимум раз в день» - 17 (7%), «3 или более раза в неделю, но не каждый день» - 9 (4%), «1-2 раза в неделю» - 2 (1%), «Менее 1 раза в неделю» - 1 (0,4%), «Никогда не было за последние 2 недели» - 1 (0,4%) (Рисунок 9).

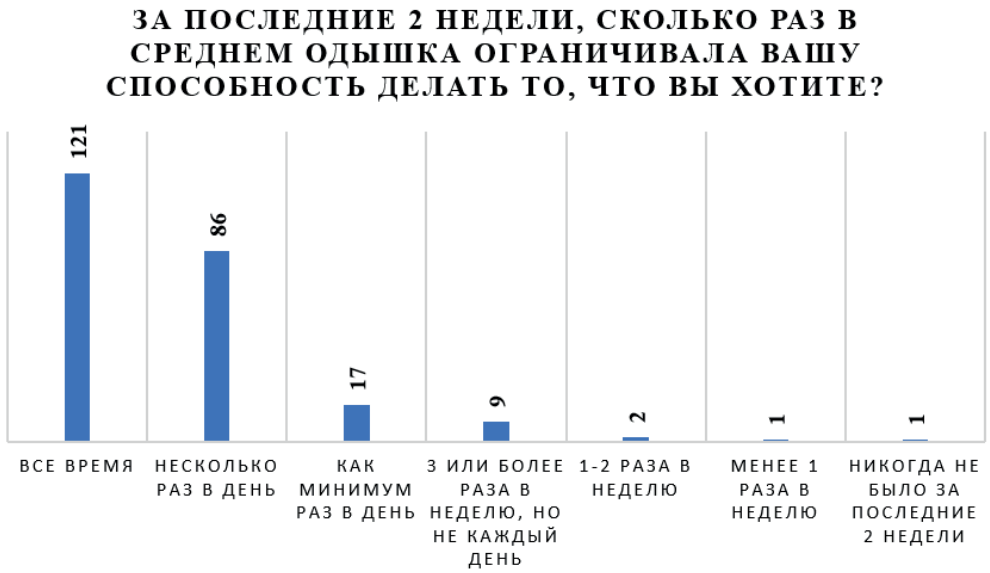


Рисунок 9 - За последние 2 недели, сколько раз в среднем одышка ограничивала Вашу способность делать то, что Вы хотите?

Среди 237 опрошенных респондентов на вопрос «За последние 2 недели, насколько Вас беспокоила одышка?» 120 (51%) ответили «крайне сильно», 87 (37%) «значительно беспокоила», 20 (8%) «умеренно беспокоила», 10 (4%) «немного беспокоила» и варианты ответов «Вообще не беспокоила»/ «У меня не было одышки» выбрали 0 человек (Рисунок 10).

Рисунок 10 - За последние 2 недели, насколько Вас беспокоила одышка?

121 респондентов (51%) отметили что за последние 2 недели «каждую ночь» были вынуждены спать сидя в кресле или как минимум на трех подушках в связи с одышкой, «3 или более раза в неделю, но не каждый день» - 72 (30%), «1-2 раза в неделю» - 24 (10%), «Менее 1 раза в неделю» - 7 (3%), «Никогда за последние 2 недели» - 13 (6%) (Рисунок 11).

Среди 237 респондентов 44% (105 опрошенных пациентов) отметили вариант «В основном понимаю» на вопрос «Насколько хорошо Вы понимаете, какие вещи Вы способны сделать, чтобы предотвратить ухудшение Ваших симптомов сердечной недостаточности? (например, регулярный контроль массы тела, прием пищи с малым количеством соли и т.д.).», 24% (57) «Полностью понимаю», 31% (73) «Немного понимаю», варианты «Вообще не понимаю» и «Не очень понимаю» - выбрали по 0,5% от общего количества опрошенных респондентов (Рисунок 12).

Рисунок 11 - За последние 2 недели, сколько раз в среднем Вы вынуждены были спать сидя в кресле или как минимум на трех подушках в связи с одышкой?

Рисунок 12 - Насколько хорошо Вы понимаете, какие вещи Вы способны сделать, чтобы предотвратить ухудшение Ваших симптомов сердечной недостаточности?

Далее в анкете следует вопрос «За последние 2 недели, как часто Вы испытывали разочарование или впадали в уныние в связи с сердечной недостаточностью?», на который нами были получены следующие данные: «Я все время нахожусь в этом состоянии» - 36 (15%), «Я большую часть времени нахожусь в этом состоянии» - 57 (24%), «Я иногда нахожусь в этом состоянии» - 119 (50%), «Я редко нахожусь в этом состоянии» - 23 (10%), «Я никогда не нахожусь в этом состоянии» - 2 (1%) (Рисунок 13).

Рисунок 13 - За последние 2 недели, как часто Вы испытывали разочарование или впадали в уныние в связи с сердечной недостаточностью?

29% опрошенных респондентов полагают что они переболели коронавирусной инфекцией (COVID-19), 59% что не болели и так же 12% отметили, что незнают.

Из 237 пациентов на вопрос «Вакцинированы ли Вы от COVID-19?» 91 (38%) человек ответили «Да» и 146 (62%) «Нет» (Рисунок 14).

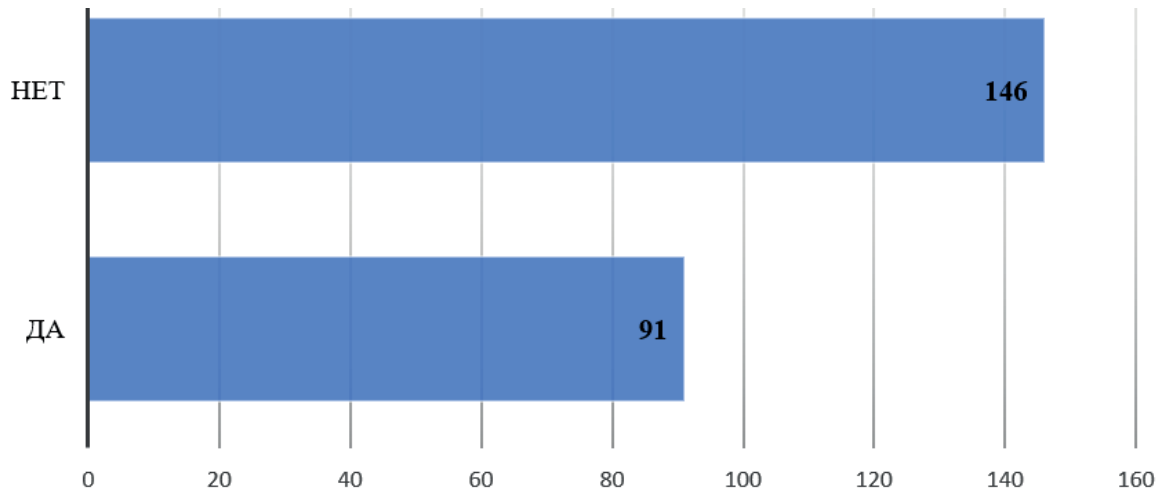


Рисунок 14 - Вакцинированы ли Вы от COVID-19?»

Так как данный вопрос («Если да, то какой вакциной?») связан с предыдущим, отвечали 91 респондент которые отметили вариант «Да я вакцинирован от COVID-19», таким образом нами были получены следующие результаты: «Comirnaty (Pfizer/BioNTech)» - 7 (8%), «Спутник-V (Гам-КОВИД-Вак)» - 54 (59%), «QazVak (Qaz Covid-in)» - 10 (11%), «Vero Cell (Sinopharm)» - 16 (18%), «Другое» - 4 (4%). В варианте «другое» респонденты прописали вариант «CoronaVac (Sinovac Biotech)» (Рисунок 15).

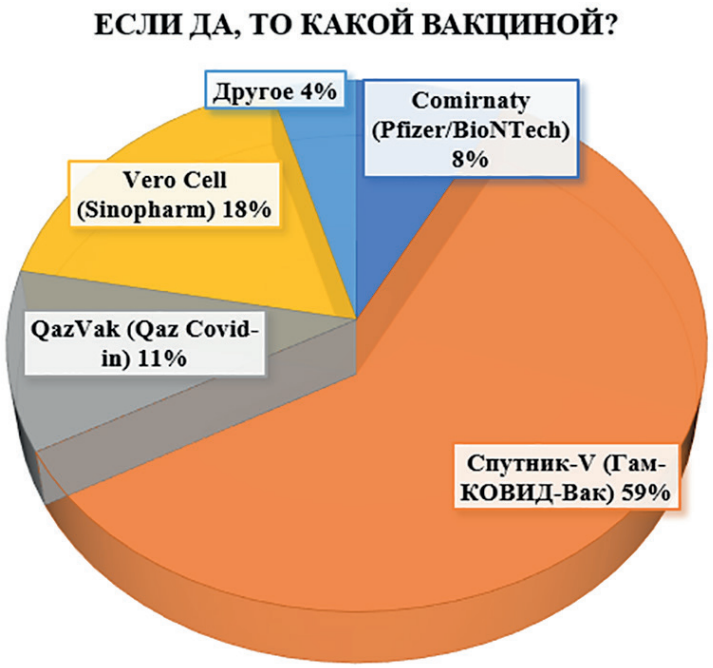


Рисунок 15 – Какой вакциной вы вакцинировались?

Среди опрошенных респондентов 67 (28%) пациентов полагают что их симптомы сердечной недостаточности стали хуже, 87 (37%) отмечают что симптомы остались такими же и 83 (35%) отметили вариант «незнаю» (Рисунок 16).

Рисунок 16 - Наблюдаете ли Вы ухудшение симптомов хронической сердечной недостаточности после COVID-19?

На следующий вопрос в анкете «Была ли у Вас операция на сердце в связи с хронической сердечной недостаточностью?» нами были получены следующие ответы: «Да» - 91 (38%), «нет» - 146 (62%) (Рисунок 17).

Рисунок 17 - Была ли у Вас операция на сердце в связи с хронической сердечной недостаточностью?

Среди препаратов которые принимают респонденты в связи с хронической сердечной недостаточностью и кардиомиопатией 215 респондентов отметили следующие: «Фуросемид» - 149, «Спиронолактон» - 216, «Бисопролол» - 138, «Сакубитрил+валсартан» - 154, «Дигоксин» - 49, «Карведилол» - 105, «Эплеренон» -46, «Торасемид» - 47, «Тригрим» - 19, «Рамиприл» - 13, «Каптоприл» - 8, «Лизиноприл» - 3. Так же 22 респондента на вопросы 19 и 20 прописали что «не помнят» какие лекарственные препараты принимают (Рисунок 18,19).

Рисунок 18- Какие препараты Вы принимаете в связи с хронической сердечной недостаточностью?

Рисунок 19 - Какие препараты Вы принимаете в связи с кардиомиопатией?

Заключение. COVID-19 и другие пандемии (например, отсутствие физической активности, ожирение) тесно связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые будут продолжать оказывать негативное влияние и обременять системы общественного здравоохранения и оказания медицинской помощи во всем мире. Согласно данным полученными нами в ходе проведения социологического исследования в основном ХСН с кардиомиопатией страдают мужчины (67%) в возрасте от 41 до 60 лет (46%), которые достаточно сильно ограничены (54%) в прогулке 800-1000 м на ровной местности и так же сильно ограничены (59%) в работе по саду, по дому или ходьбе за продуктами. Так же наши пациенты умеренны ограничены (44%) в подъёме по лестнице на 1 пролет без остановки и крайне ограничены (54%) в быстрой ходьбе или беге (как если бы вы опаздывали на автобус). Нами было выявлено что за последние 2 недели симптомы (отеки, одышка, усталость) хронической сердечной недостаточности у 61% респондентов стали немного хуже. За последние 2 недели у 32% были отеки ступней, лодыжек или ног и беспокоили данные отеки каждое утро (30%), в среднем утомляемость ограничивала способность делать какую то деятельность несколько раз в день и значительно беспокоила (49%), так же в среднем одышка ограничивала способность респондентов делать повседневные дела все время и крайне сильно (51%). Так же 51% респондентам каждую ночь приходилось спать сидя в кресле или как минимум на трех подушках в связи с одышкой. Большинство респондентов (44%) понимают каких рекомендаций нужно придерживаться, чтобы предотвратить ухудшение симптомов сердечной недостаточности (например, регулярный контроль массы тела, прием пищи с малым количеством соли и т.д.). Более того 50% опрошенных пациентов подтвердили, что испытывали разочарование или впадали в уныние в связи с сердечной недостаточностью. Из 237 респондентов 59% отметили, что не болели COVID-19 и 62% не вакцинированы. Остальные вакцинированные пациенты в основном 59% вакцинированы Спутник-V (Гам-КОВИД-Вак). Из проведенного социологического исследования мы так же узнали, у 28% ухудшились симптомы ХСН и 35% респондентов отметили, что незнают были ли ухудшения. Среди опрошенных пациентов у 38% были проведены операции на сердце, связанные с сердечной недостаточностью (имплантация ИКД Biotronik). Касательно базовой лекарственной терапии пациенты используют следующие лекарственные средства: спиронолактон, биспоролол, сакубитрил+валсартан, фуросемид, карведилол, дигоксин, эплеренон, тригрим, каптоприл, рамиприл, лазиноприл.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Dominique Vervoort & A. Thomas Pezzella/ Global Cardiac Surgery and the Global Burden of Disease// Global Cardiac Surgery Capacity Development in Low and Middle Income Countries pp 101–106 First Online: 23 November 2021/// https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-83864-5_8
2 Nicolaas P.Pronk, Patricia L.Mabry , SamBond , RossArena ,Mark A.Faghy/ Systems science approaches to cardiovascular disease prevention and management in the era of COVID-19: A Humpty-Dumpty dilemma?// Progress in Cardiovascular Diseases Available online 20 December 2022/// https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0033062022001554
3 Официальный сайт Центра контроля по заболеваемости США/ Люди, которые подвергаются более высокому риску тяжелого заболевания//Доступ от 01.01.2023/// https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-at-higher-risk.html
4 Masataka Nishiga, Dao Wen Wang, Yaling Han, David B. Lewis & Joseph C. Wu/ COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives// Nature Reviews Cardiology volume 17, pages543–558 (2020)/// https://www.nature.com/articles/s41569-020-0413-9
5 Ersilia M.De Filippis MD, Nosheen Reza MD, Elena Donald MD, Michael M.Givertz MD, Jo Ann Lindenfeld MD, Mariell Jessup MD/ Considerations for Heart Failure Care During the COVID-19 Pandemic// JACC: Heart Failure Volume 8, Issue 8, August 2020, Pages 681-691/// https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213177920302730
6 Ankeet S.Bhatt MD, MBA, Karola S.Jering MD, Muthiah Vaduganathan MD, MPH Brian L.Claggett PhD, Jonathan W.Cunningham MD, Ning Rosenthal MD, MPH, PhD, James Signorovitch PhD, Jens J.Thune MD, PhD Orly Vardeny PharmD, Scott D.Solomon MD/ Clinical Outcomes in Patients With Heart Failure Hospitalized With COVID-19// JACC: Heart Failure Volume 9, Issue 1, January 2021, Pages 65-73/// https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213177920306387
7 Yoo Jin Kim, Sage Kim , Jinghua An, Annabelle Santos, Volgman Noreen, T.Nazir/ Impact of the COVID-19 pandemic on cardiovascular disease mortality in a major metropolitan area// American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice Volume 18, June 2022, 100173/// https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666602222000908
8 Ileana L. Piña, MD, MPH,Alexander Camacho, PHD,b Nasrien E. Ibrahim, MD, G. Michael Felker, MD, MHS, Javed Butler, MD, MPH, MBA, Alan S. Maisel, MD, Margaret F. Prescott, PHD, Kristin M. Williamson, PHARMD,
9 Brian L. Claggett, PHD, Akshay S. Desai, MD, Scott D. Solomon, MD, James L. Januzzi, MD/ Improvement of Health Status Following Initiation of Sacubitril/Valsartan in Heart Failure and Reduced Ejection Fraction// JACC: Heart Failure Volume 9, Issue 1, January 2021, Pages 42-51/// https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221317792030576X
10 Д.Б. ДАДАНБЕКОВА, К.С. ЖАКИПБЕКОВ, У.М. ДАТХАЕВ, А.Т. КОДАСБАЕВ/ «Основные аспекты заболевания хронической сердечной недостаточности и COVID-19 индуцированной кардиомиопатии»// Фармация Казахстана №1 выпуск февраль 2022 года, стр. 48-53
11 Официальное статистическое приложение Epi InfoTM/ Доступ от 01.01.2023// https://www.cdc.gov/epiinfo/index.html

REFERENCES

1 Dominique Vervoort & A. Thomas Pezzella/ Global Cardiac Surgery and the Global Burden of Disease// Global Cardiac Surgery Capacity Development in Low and Middle Income Countries pp 101–106 First Online: 23 November 2021/// https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-83864-5_8
2 Nicolaas P.Pronk, Patricia L.Mabry , SamBond , RossArena ,Mark A.Faghy/ Systems science approaches to cardiovascular disease prevention and management in the era of COVID-19: A Humpty-Dumpty dilemma?// Progress in Cardiovascular Diseases Available online 20 December 2022/// https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0033062022001554
3 Oficial'nyj sajt Centra kontrolja po zabolevaemosti SShA/ Ljudi, kotorye podvergajutsja bolee vysokomu risku tjazhelogo zabolevanija//Dostup ot 01.01.2023/// https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-at-higher-risk.html
4 Masataka Nishiga, Dao Wen Wang, Yaling Han, David B. Lewis & Joseph C. Wu/ COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives// Nature Reviews Cardiology volume 17, pages543–558 (2020)/// https://www.nature.com/articles/s41569-020-0413-9
5 Ersilia M.De Filippis MD, Nosheen Reza MD, Elena Donald MD, Michael M.Givertz MD, Jo Ann Lindenfeld MD, Mariell Jessup MD/ Considerations for Heart Failure Care During the COVID-19 Pandemic// JACC: Heart Failure Volume 8, Issue 8, August 2020, Pages 681-691/// https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213177920302730
6 Ankeet S.Bhatt MD, MBA, Karola S.Jering MD, Muthiah Vaduganathan MD, MPH Brian L.Claggett PhD, Jonathan W.Cunningham MD, Ning Rosenthal MD, MPH, PhD, James Signorovitch PhD, Jens J.Thune MD, PhD Orly Vardeny PharmD, Scott D.Solomon MD/ Clinical Outcomes in Patients With Heart Failure Hospitalized With COVID-19// JACC: Heart Failure Volume 9, Issue 1, January 2021, Pages 65-73/// https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213177920306387
7 Yoo Jin Kim, Sage Kim , Jinghua An, Annabelle Santos, Volgman Noreen, T.Nazir/ Impact of the COVID-19 pandemic on cardiovascular disease mortality in a major metropolitan area// American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice Volume 18, June 2022, 100173/// https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666602222000908
8 Ileana L. Piña, MD, MPH,Alexander Camacho, PHD,b Nasrien E. Ibrahim, MD, G. Michael Felker, MD, MHS, Javed Butler, MD, MPH, MBA, Alan S. Maisel, MD, Margaret F. Prescott, PHD, Kristin M. Williamson, PHARMD,
9 Brian L. Claggett, PHD, Akshay S. Desai, MD, Scott D. Solomon, MD, James L. Januzzi, MD/ Improvement of Health Status Following Initiation of Sacubitril/Valsartan in Heart Failure and Reduced Ejection Fraction// JACC: Heart Failure Volume 9, Issue 1, January 2021, Pages 42-51/// https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221317792030576X
10 D.B. DADANBEKOVA, K.S. ZhAKIPBEKOV, U.M. DATHAEV, A.T. KODASBAEV/ «Osnovnye aspekty zabolevanija hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti i COVID-19 inducirovannoj kardiomiopatii»// Farmacija Kazahstana №1 vypusk fevral' 2022 goda, str. 48-53
11 Oficial'noe statisticheskoe prilozhenie Epi InfoTM/ Dostup ot 01.01.2023// https://www.cdc.gov/epiinfo/index.html

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.

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.

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
Даданбекова Дана Буркитбековна, докторант 2 года обучения по специальности 8D10102 – «Фармация» НАО КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова, Алматы, Казахстан, dana.dadanbekova@bk.ru
Кодасбаев Алмат Турысбекович, к.мед.н., глав.врач ГКП на ПХВ «Городской кардиологический центр», Алматы, Казахстан, almatkodasbayev@gmail.com
Тыналиева Шынар Айтжановна, врач кардиолог высшей категории, заведующая отделением хронической сердечной недостаточности, ГКП на ПХВ «Городской кардиологический центр», Алматы, Казахстан, stynalieva@gmail.com
Жакипбеков Кайрат Сапарханович, PhD, асс.профессор, заведующий кафедрой «Организация, управление и экономика фармации и клинической фармации» Школы Фармации, НАО КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова, Алматы, Казахстан, kairat_phd@mail.ru
Махатов Бауыржан Калжанович, доктор фармацевтических наук, профессор, академик КазНАЕН, Директор центра непрерывного профессионального развития, Алматы, Казахстан, Mahatov1@rambler.ru

Получена: 07 февраля 2023 / Принята: 16 марта 2023 / Опубликована online: 30 апреля 2023 г.
УДК 616.5-002
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.79.43.005

А.Д. Кабирова[1], А.М. Курманова[1], А.Ю. Акпарова[1]
[1]Казахский Национальный Университет имени Аль-Фараби, Алматы, Казахстан

ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ У ПАЦИЕНТОВ С SARS-COV-2-АССОЦИИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Резюме: *Вспышка тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного вирусом, принадлежащим к роду бета-коронавирусов, впервые возникла в китайском городе Ухань в декабре 2019 года. Возбудитель – одноцепочечный РНК-вирус семейства Coronaviridae. Этот вирус имеет более чем 80% сходство с ранее зарегистрированным в 2003 году SARS-CoV, и, в связи с этим, Международный комитет по таксономии вирусов (ICTV) присвоил ему название SARS-CoV-2, а ВОЗ дала название заболеванию COVID-19 (COrona VIrus Disease 2019).*
Заражение вирусом происходит преимущественно при его попадании на слизистые верхних дыхательных путей. Поражаться может не только респираторная система, но и сердечно-сосудистая система, желудочно-кишечный тракт, свертывающая система крови, нервная система, кожа. В данном обзоре литературы предпринята попытка обобщить имеющуюся информацию о кожных проявлениях COVID-19 с освещением сведений о вариантах кожного васкулита у пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированной патологией.
Поиск литературы был осуществлен в электронных базах MEDLINE, PubMed, EMBASE, Web of Science, Google Scholar и e-library, по ключевым словосочетаниям: кожные проявления и COVID-19, кожный васкулит и COVID-19, кожный васкулит и вакцинация против COVID-19. Глубина поиска составила 3 года (с 2020 года по 2022). Релевантные с темой работы были рассмотрены для включения в обзор.
Ключевые слова: *COVID-19, SARS-CoV-2, кожные проявления, кожный васкулит, вакцинация против COVID-19.*

А.Д. Кабирова[1], А.М. Құрманова[1], А.Ю. Акпарова[1]
[1]Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық Университеті, Алматы, Қазақстан

SARS-COV-2-АССОЦИАЦИЯЛАНҒАН ПАТОЛОГИЯСЫ БАР НАУҚАСТАРДАҒЫ ТЕРІНІҢ ЗАҚЫМДАНУЫ

Түйін: Бетакоронавирустар тұқымдасына жататын вирус тудырған ауыр жедел респираторлық синдромның өршуі алғаш рет Қытайдың Ухань қаласында 2019 жылдың желтоқсанында пайда болды. Қоздырғыш-Coronaviridae тұқымдасының бір тізбекті РНҚ вирусы. Бұл вирустың 2003 жылы бұрын тіркелген SARS-CoV-ға 80%-дан астам ұқсастығы бар және осыған байланысты Халықаралық вирустық таксономия комитеті (ICTV) оған SARS-CoV-2 атауын берді, ал ДДҰ COVID-19 ауруына өз атын берді (COrona VIrus Disease 2019). Вирустың инфекциясы негізінен жоғарғы тыныс жолдарының шырышты қабаттарына енген кезде пайда болады. Тыныс алу жүйесі ғана емес, сонымен қатар жүрек-тамыр жүйесі, асқазан-ішек жолдары, қанның ұю ықпалын туғызады, жүйке жүйесі, теріге де әсер етуі мүмкін. Бұл әдебиеттерге

A.D. Kabirova[1], A.M. Kurmanova[1], A.Yu. Akparova[1]
[1]Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

SKIN LESIONS IN PATIENTS WITH SARS-COV-2-ASSOCIATED PATHOLOGY

Resume: An outbreak of severe acute respiratory syndrome caused by a virus belonging to the genus beta-coronaviruses first appeared in the Chinese city of Wuhan in December 2019. The causative agent is a single-stranded RNA virus of the Coronaviridae family. This virus has more than 80% similarity with the previously registered SARS-CoV in 2003, and, in this regard, the International Committee on Virus Taxonomy (ICTV) assigned it the name SARS-CoV-2, and WHO gave the name to the disease COVID-19 (COrona VIrus Disease 2019). Infection with the virus occurs mainly when it enters the mucous membranes of the upper respiratory tract. Not only the respiratory system can be affected, but also the cardiovascular system, gastrointestinal tract, blood clotting system, nervous system, skin. In this literature review, an attempt is made to summarize the available information on the skin manifestations of COVID-19 with cov-

шолу SARS-CoV-2-ассоциацияланған патологиясы бар науқастарда тері васкулитінің нұсқалары туралы мәліметтерді жариялай отырып, COVID-19 тері көріністері туралы қолда бар ақпаратты қорытындылауға тырысты.
Әдебиеттер MEDLINE, PubMed, EMBASE, Web of Science, Google Scholar және e-library электронды дерекқорларында негізгі тіркестерді пайдалана отырып жүргізілді: тері көріністері және COVID-19, тері васкулиті және COVID-19, тері васкулиті және COVID-19-ке қарсы вакцина. Іздеу тереңдігі 3 жылды құрады (2020 жылдан 2022 жылға дейін). Тақырыпқа сәйкес жұмыстарды шолуға енгізу қарастырылды.
Түйінді сөздер: COVID-19, SARS-CoV-2, тері көріністері, тері васкулиті, COVID-19-ға қарсы вакцинация.

erage of information on variants of cutaneous vasculitis in patients with SARS-CoV-2-associated pathology.
The literature search was carried out in the electronic databases MEDLINE, PubMed, EMBASE, Web of Science, Google Scholar and e-library, according to the key phrases: skin manifestations and COVID-19, cutaneous vasculitis and COVID-19, cutaneous vasculitis and vaccination against COVID-19. The search depth was 3 years (from 2020 to 2022). Works relevant to the topic were considered for inclusion in the review.
Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, skin manifestations, cutaneous vasculitis, vaccination against COVID-19.

Введение. С 2020 года Казахстан, как и другие страны, живет в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции, которая за короткое время буквально изменила жизнь каждого человека на Земле. Высокая заболеваемость и высокая частота летальных исходов коснулись практически всех стран. Медико-социальные и социально-экономические изменения по сей день подчеркивают актуальность и значимость COVID-19.
Начало пандемии связано с сообщением о группе пациентов с вирусной пневмонией, вызванной новым коронавирусом. 30 января 2020 ВОЗ объявила эту инфекцию чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение, а 11 марта 2020 – пандемией.
Вспышка тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного SARS-CoV-2, впервые возникла в китайском городе Ухань в декабре 2019 года [1].
Этот вирус имеет более чем 80% сходство с ранее зарегистрированным в 2003 году SARS-CoV [1], [2] и, в связи с этим, Международный комитет по таксономии вирусов (ICTV) присвоил ему название SARS-CoV-2, а ВОЗ дала название заболеванию COVID-19 (COrona VIrus Disease 2019). Природным резервуаром вируса служат летучие мыши [2].
Возбудитель – одноцепочечный РНК-содержащий вирус, принадлежащий к роду бета-коронавирусов семейства Coronaviridae. Вирион SARS-CoV-2 имеет нуклеокапсид, представленный геномной РНК и фосфорилированным белком нуклеокапсида. Оболочка вириона представлена спайковым/ шиповидным (S) белком, состоящим из двух субъединиц S1и S2, а также мембранным (Mp) и оболочечным (E) белками [3].
Шиповидный S - гликопротеин отвечает за основные этапы проникновения в клетку: с помощью субъединицы S-1, которая связывается непосредственно с клеточным рецептором - ангиотензинпревращающим ферментом типа 2 (АПФ -2), SARS-CoV-2 прикрепляется к клеткам-мишеням, а с помощью трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2) и субъединицы S-2 происходит слияние с клеточной мембраной и внедрение вируса в клетку с последующим высвобождением генома в цитоплазме клетки, после чего начинается процесс репликации вируса [2], [4], [5], [6], [7].
АПФ-2 экспрессируется практически во всех тканях: на эпителиальных клетках трахеи, бронхов, альвеол, моноцитах и макрофагах, на эндотелиальных клетках артерий и вен, нейронах головного мозга, иммунных клетках, эпителиальных клетках почечных канальцев, клетках желудка, кишечника, сердца, жировой ткани [2], [5], [6]. Такая диффузная экспрессия рецепторов АПФ-2 обуславливает разнообразие клинических симптомов при коронавирусной инфекции. АПФ-2 конвертирует ангиотензин 1 в ангиотензин 1-9 и ангиотензин 2 в ангиотензин 1-7. Ангиотензин 1-7 способствует вазодилатации, снижению окислительного стресса и противодействует провоспалительной и протромботической активности ангиотензина 2 [8].
Анализ научных публикаций показал, что при COVID-19 развиваются острая респираторная инфекция, пневмония без дыхательной недостаточности, пневмония с дыхательной недостаточностью, острый респираторный дистресс-синдром, септический шок, а также могут возникать кожные проявления, сходные с другими вирусными инфекциями. Установлено, что появление кожных высыпаний при COVID-19 может быть связано с иммунным ответом на вирус; воздействием SARS-CoV-2 на микроциркуляторное русло; возникновением аллергической реакции в ответ на лечение и введение вакцин против COVID-19 [9].
Кожные проявления COVID-19.
Американская академия дерматологии запустила онлайн-реестр дерматологических проявлений COVID-19 с целью сбора и распространения информации о кожных проявлениях COVID-19 в мире, а также о том, как COVID-19 повлиял на пациентов с имеющимися ранее дерматологическими заболеваниями, особенно находящихся на иммуносупресивной терапии [10].
Одним из первых, кожные проявления COVID-19 опи-

сал Рекалькати С. в своем исследовании на тему: «Кожные проявления при COVID-19: первый взгляд». В это исследование были включены 88 пациентов, у которых на фоне протекающего заболевания COVID-19 в 20,4% случаев наблюдались кожные поражения такие, как эритематозная сыпь, крапивница и ветряноподобные высыпания [11].

В исследовании, которое было проведено во Франции М. Хеду и Ф. Карсузаа под названием «Комментарии к «Кожные проявления при COVID-19: первый взгляд» Рекалькати С.» и включало 103 пациента с COVID-19, кожные проявления в виде эритематозной сыпи и крапивницы были отмечены только в 4.9% случаев (у 5 пациентов) [12].

Позже стали появляться сообщения о дерматологических проявлениях COVID-19, которые включали не только эритематозную или макулопапулезную сыпь, крапивницу, ветряноподобные высыпания, но и такие проявления, как петехиальные/пурпуроподобные высыпания, перниоз, сетчатое ливедо, дистальная ишемия и некроз [13].

Возникновение сыпи при COVID-19 стали объяснять: во-первых, диффузным микрососудистым васкулитом, который может быть обусловлен активацией системы комплемента [13], [14], а во-вторых, возможным прямым воздействием вируса [15]. Гистологически первый механизм проявляется в виде отложения белков комплемента в дермальных капиллярах, а также интерстициальной и периваскулярной нейтрофилией с выраженной лейкоцитоклазией [13], [14]; второй механизм - лимфоцитозом без повышения эозинофилов, папиллярным отеком дермы, эпидермальным спонгиозом и наличием лимфогистиоцитарных инфильтратов [13], [15].

К. Гальван Касас , А. Катала , Г. Карретеро Эрнандес и др. провели проспективное общенациональное консенсусное исследование в Испании, которое включало 375 пациентов с кожными проявлениями COVID-19 [16]. Кожные поражения в ходе исследования были разделены на 5 основных групп: везикулярные высыпания, макулопапуллезная экзантема, уртикарные высыпания, ливедо/некроз и псевдообморожения [16]. Везикулярные высыпания встречались у 9% пациентов и примерно в 15% случаев предшествовали симптомам COVID-19 или возникали вместе с симптомами. Как правило, высыпания наблюдались у пациентов среднего возраста с заболеванием средней степени тяжести, сохранялись около10-12 дней и сопровождались умеренным зудом. Макулопапулезная экзантема возникала в 47% случаях, часто у более тяжелых больных, у которых летальность достигала 2%, проявлялась одновременно с симптомами COVID-19, длилась 7-9 дней и в более, чем 50% случаев сопровождалась зудом. Уртикарные высыпания развивались у 19% больных COVID-19, возникали одновременно с другими симптомами при более тяжелом течении заболевания, длились в среднем 6-8 дней и тоже сопровождались зудом. Ливедо, некроз и васкулит выявляли в 6% случаев, которые, как правило, возникали в более тяжелых случаях с относительно высокой смертностью (до 10%). Псевдообморожения возникали у 19% пациентов, чаще наблюдались у более молодых с легким или даже бессимптомным течением или отрицательным тестом на SARS-CoV-2, с поздним началом и продолжительностью 12-14 дней. У одной трети пациентов псевдообморожения сопровождались болью и зудом [16].

А. В. Марцано, Н. Кассано, Г. Дженовезе в своем обзоре кожных поражений, связанных с COVID-19, выделили 6 клинических моделей или паттернов, которые затем объединили в 2 основные группы: воспалительно-экзантематозный паттерн и васкулопатические или васкулитные поражения [17].

Кожный васкулит – это воспалительное заболевание, которое характеризуется поражением стенок кровеносных сосудов кожи и полиморфностью высыпаний. В настоящее время большинство специалистов, включая терапевтов и дерматовенерологов, придерживаются номенклатуры васкулитов, принятой на международной конференции Чапел-Хилл в 2012 году. Данная номенклатура в отличие от предыдущей версии Чапел-Хилл 1994 года, которая основывалась на гетерогенности морфологических элементов кожной сыпи, классифицирует васкулиты по этиологическим и патогенетическим особенностям воспалительного процесса, а также в зависимости от диаметра вовлеченных сосудов [18].

Кожный васкулит может быть отдельной нозологической формой, а может быть симптомом системных заболеваний, инфекции и неблагоприятного воздействия лекарственных средств [18]. Золотым стандартом диагностики кожного васкулита является биопсия кожи [19]. На основании данных биопсии можно судить о патоморфологической картине поражения сосудов. При этом гистологическое описание должно отражать картину повреждения стенок сосуда, т.е. тип воспалительного инфильтрата, его локализацию, степень повреждения, наличие или отсутствие фибриноидного некроза.

Гистологическими признаками васкулита при COVID-19 являются воспалительный инфильтрат в стенке сосудов (он может быть нейтрофильным, лимфоцитарным, гранулематозным), экстравазация эритроцитов, эндотелиальное воспаление, которое с одной стороны связано с гиперпродукцией воспалительных цитокинов, молекул адгезии и хемокинов в рамках цитокинового шторма, вызванного SARS-CoV-2, с другой стороны непосредственным проникновением вируса в клетки и последующим иммунным ответом [7], [8]. Одним из наиболее частых гистологических вариантов васкулита является лейкоцитокластический васкулит. Проявлениями кожного васкулита могут быть высыпания по типу крапивницы, инфильтративная эритема, петехии, пурпура, геморрагические везикулы и буллы,

кистевидное ливедо, глубокие язвы, гангрена пальцев. Характер высыпаний напрямую зависит от калибра пораженных сосудов и протяженности поражений [19].

В коже АПФ 2 экспрессируется в базальном слое эпидермиса, эндотелии дермальных артериол и венул, в эпителиальных клетках эккринных желез и в гиподерме. Связывание SARS-CoV-2 с АПФ 2 приводит к подавлению АПФ 2 и как следствие снижает непосредственную конвертацию ангиотензина 2 в ангиотензин 1-7, а значит снижает защитные эффекты ангиотензина 1-7 и приводит к окислительному стрессу, воспалению и сужению сосудов [8]. Повышенные концентрации провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли и интерлейкинов 1 и 6 впоследствии активируют процессы коагуляции и генерации тромбина, подавлению эндогенных антикоагулянтных путей [20].

Синтия М. Магро, Джастин Малви, в своем патофизиологическом исследовании провели гистологическое изучение образцов тканей, полученных в ходе проведения вскрытий 12 пациентов, умерших от COVID-19. Микрососудистые тромбы были обнаружены в капиллярах, артериолах и венулах многих органов, включая сердце, мозг, печень, почки и кожу. Картина тромбоза варьировала в двух вариантах: без эндотелиального повреждения и с эндотелиальным повреждением. Причем микрососудистое поражение с повреждением эндотелия было отмечено в тканях кожи, пораженной тромботической ретиформной пурпурой и в тканях нормальной кожи у пациентов, умерших от COVID-19 [21]. Повреждение эндотелия может быть обусловлено самим вирусом, как это происходит с легкими, а может быть обусловлено псевдовирионами, т.е. частицами вируса, содержащими вирусные белки оболочки, которые поражают эндотелий в других органах, таких как кожа, головной мозг, печень, почки [8], [21].

По данным систематического обзора, составленного Андреа Перна и Марко Пассиаторе у 70% больных с кожными проявлениями предполагалось наличие васкулита или тромбоза [22].

Гиперкоагуляция при COVID-19 характеризуется повышенным уровнем фибриногена и D-димера в связи с удлинением протромбинового времени. Повышенный уровень D-димера является одним из наиболее частых лабораторных показателей у пациентов, нуждающихся в госпитализации, т.е. D-димер может рассматриваться как ранний маркер для оценивания состояния тяжести пациента [23], [24], [25], [26].

В исследовании на тему: Васкулит COVID-19 и новые имитаторы васкулита Деннис МакГонагл и Чарли Бриджвуд выделили следующие модели васкулита, связанные с кожными и коронарными сосудами, на фоне имеющегося у пациентов COVID-19: 1) нечастый и легкий кожный васкулит, связанный с иммунным ответом (гиперпродукция IFN 1 типа); чаще возникающий у соматически здоровых пациентов и поражающий только кожу с преимущественным поражением пальцев ног; 2) болезнь Кавасаки, которая может развиться у пациентов с нетяжелой инфекцией, проявляющейся классическим вариантом с развитием аневризм коронарных артерий; 3) имитация васкулита, наблюдаемая при тяжелой пневмонии COVID-19 и являющаяся следствием тромбоза легочной артерии, эмболии легочных вен, генерализованной артериальной и венозной тромбоэмболии. В данном случае происходит снижение ответа IFN 1 типа и последующая активация провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, TNF и др.) и хемокинов, которые приводят к иммунотромбозу [27].

Стоит отметить, что COVID-19 спровоцировал резкий подъем заболеваемости болезнью Кавасаки, особенно в детской популяции. Это связано с тем, что SARS-CoV-2 повреждает эндотелиальные клетки и провоцирует процессы гиперкоагуляции, вызывая тромбоз сосудов, который подтверждается при биопсии кожи. В одном из первых исследований у инфицированных SARS-CoV-2 детей отмечалось более легкое течение заболевания [28]. Однако позже чаще стали появляться сообщения о развитии у инфицированных детей мультисистемного воспалительного синдрома, который стали называть KAWA-COVID 19 или болезнь, подобная Кавасаки. Отличия от истинной болезни Кавасаки заключаются в начале заболевания при KAWA-COVID 19 у детей более старшего возраста, цитокиновом шторме, обусловленном IL-6 и IL-8 (при болезни Кавасаки основным медиатором воспаления является IL-1), а также более частом поражении желудочно-кишечного тракта, развитии миокардита, более тяжелом течении [29].

Следующими васкулитными проявлениями COVID-19 являются случаи уртикарного васкулита, описанные в работах Д. де Перосанс-Лобо и Д. Фернандес-Ньето [30], а также в исследовании Валери Ларсон и Рой Зайденберга [31]. Клинически проявления уртикарного васкулита очень схожи с крапивницей, но отличаются временем сохранения высыпаний. При уртикарном васкулите они сохраняются более 24 часов, после разрешения оставляют легкую гиперпигментацию [32], а при гистологическом исследовании верифицируется лейкокластический васкулит [30]. Уртикарный васкулит относится к реакциям гиперчувствительности 3 типа, может протекать с системными проявлениями, которые обусловлены гипокомплементемией. В качестве системных проявлений рассматриваются поражения скелетно-мышечной системы (артралгии, миалгии), легких и плевры, почек (в 20% случаев) и желудочно-кишечного тракта [32].

Систематический обзор, проведенный Харим Фаруком и Аемаз Ур Рехманом, [33] обнаружил 13 случаев васкулита Ig-A и нефропатии Ig-A, связанных с COVID-19 [34], [35], [36], [37], [38], [39], [40], [41], [42], [43], [44], [45], [46] и 4 случая нефропатии Ig A после вакцинации против COVID-19. 7 пациентов из 13 были детьми, 6 – взрослые. Основные клинические проявления: пурпурные высыпания на коже, желудочно-

кишечные проявления и артралгии.

Разными исследователями описаны серии случаев лейкокластического васкулита.

А. Майор-Ибаргурен, М. Фейто-Родригес описали случай 83-летней пациентки с отягощенным соматическим статусом в виде артериальной гипертензии, транзиторной ишемической атакой, мерцательной аритмией и хронической почечной недостаточностью, у которой отмечались высыпания на обеих голенях, стопах и пальцах ног. При этом пациентка отметила, что за месяц до этих высыпаний у нее в течение недели болело горло, было недомогание и тошнота. Одышку, боли в груди, диарею, изменения обоняния или вкуса, повышение температуры она отрицала. На основании жалоб и данных осмотра (пурпурные папулы и волдыри) дерматологом был выставлен диагноз кожный васкулит. ПЦР тест на SARS-CoV-2 отрицательный. При проведении серологического экспресс теста на SARS-CoV-2 зарегистрирован положительный результат на антитела Ig M и Ig G. Пункционная биопсия одного элемента выявила лейкоцитокластический васкулит [47]. Авторы предположили, что возникновение кожного васкулита у данной пациентки связано с иммунным ответом на отложение вирусного антигена или повышением IL-6 во время инфекции [47].

А. Тахир, З. Сохаил описали случай возникновения кожного васкулита в качестве начального проявления COVID-19 у 47-летнего пациента [48]. У относительно здорового мужчины васкулитные проявления в виде пурпурных высыпаний, бляшек с центральным некрозом, поражениями полости рта развились раньше респираторных проявлений COVID-19. Васкулит был подтвержден гистологически.

Мария Кампродон Гомес , Карлос Гонсалес-Крус выявили случай лейкокластического васкулита на фоне COVID-19, который был подтвержден ПЦР-тестом из материала, предназначенного для проведения биопсии кожи [49].

Джоэле Капоферри и Томас Дайкелер описали случай 93-летнего пациента, у которого после перенесенного COVID-19 развился лейкоцитокластический васкулит с последующим образованием обширного некроза кожи, приведший к летальному исходу [50]. Соматический статус пациента был отягощен артериальной гипертензией, хронической почечной недостаточностью, заболеваниями периферических сосудов и гетерозиготной мутацией фактора V Лейдена. Сыпь в виде пурпурных папул и пятен была выявлена на верхних и нижних конечностях, в околопупочной области. Высыпания на коже левой стопы были зудящими и болезненными. При проведении биопсии кожи выявлены классические признаки лейкоцитокластического васкулита.

Халид Омар Алаттар и Фарах Ноаман Субхи описали пациента, у которого на фоне сахарного диабета 2 типа и COVID-19 появились полиморфные высыпания на коже верхних и нижних конечностей. Этот случай примечателен необходимостью проведения дифференциальной диагностики: у пациента при осмотре были обнаружены петехиальные высыпания на верхней половине туловища, пурпурно-некротические высыпания на нижних конечностях. Несмотря на проводимую терапию состояние пациента ухудшалось, появились признаки ишемии большого пальца левой стопы, которые прогрессировали до сухой гангрены. Позже пациенту была проведена ампутация большого пальца левой стопы. В данном случае дифференциальная диагностика проводилась с осложнениями сахарного диабета: диабетической стопой, совмещенной с нейропатией. Однако данные за диабетическую стопу не были подтверждены [51].

Эволюция кожных проявлений васкулита до некротических изменений является крайне неблагоприятным признаком и возможно связана с отягощенным соматическим статусом пациентов.

М. Домингес-Сантас и Б. Диас- Гимараенс описали кожный васкулит у 71-летней пациентки на фоне COVID-19, подтвержденного ПЦР-тестом. При осмотре сыпь обнаружена геморрагическая сыпь на нижних конечностях в виде пурпурных пятен и папул. Лейкоцитокластический васкулит был подтвержден гистологически [52]. Фариба Ираджи и Хамид Галехдари также описали клинические проявления лейкокластического васкулита у 49 летнего пациента с COVID-19 [53]. В. Капуто и Дж. Шредер описали тяжелого пациента с генерализованной пурпурной сыпью с гистопатологическими признаками лейкоцитокластического васкулита [54].

Все вышеуказанные описания случаев лейкокластического васкулита представлены вразброс, и на сегодняшний день систематического обзора по данному проявлению COVID-19 нет.

Исследования показали, что не только само заболевание COVID-19, но и вакцинация против COVID-19 может вызывать различные кожные реакции.

Приблизительно с конца 2020 года в мире начали проводить крупномасштабные кампании по иммунизации населения различными видами противовирусных вакцин. Созданные в короткие сроки вакцины можно сгруппировать в зависимости от используемой в их основе технологической платформы [55]: 1)вакцины на основе аттенуированных вирусов SARS-CoV-2; 2) вакцины на основе инактивированных вирусов SARS-CoV-2 (CoronaVac (Sinovac), ; 3) вакцины на основе белков SARS-CoV-2; 4) вакцины на основе ДНК; 5) вакцины на основе мРНК (Comirnaty (Pfizer/BioNTech; BNT 162b2) и Moderna (mRNA-1273); 6) вакцины на основе вирусных векторов (Vaxzevira (AstraZeneca; AZD 1222) и Janssen Covid-19 (Johnson & Johnson; Ad26.COV2.S). Первыми появились м-РНК вакцины Comirnaty (Pfizer/BioNTech; BNT 162b2) и Moderna (mRNA-1273), чуть позже векторные вакцины Vaxzevira (AstraZeneca; AZD 1222) и Janssen Covid-19 (Johnson & Johnson; Ad26.COV2.S). Все эти вакцины одобрены Европей-

ским агентством по лекарственным средствам. Вакцины: Convidecia (Biologics), Sputnicv (НИИ Гамалеи) и CoronaVac (Sinovac) одобрены как минимум в одной стране.

Вакцины вводятся внутримышечно; для большинства вакцин необходимо вводить две дозы, за исключением вакцин Janssen Covid-19 (Johnson & Johnson; Ad26. COV2.S) и Convidecia (Biologics) [56].

Не стоит забывать, что вакцины не предотвращают возникновение самого заболевания, а призваны предотвратить возникновение тяжелых форм COVID-19. Они направлены на формирование качественного клеточного и гуморального иммунитета [9].

Кожные реакции после вакцинации наиболее часто были представлены реакциями гиперчувствительности 1 типа, также наблюдались реакции гиперчувствительности 4 типа.

В исследовании Синтии Магро были изучены образцы биопсии кожи 22 пациентов, у которых выявили поствакцинальные кожные высыпания в ответ на применение вакцин Pfizer и Moderna [9]. Реакции на введение вакцин обнаруживались в период от 1 дня до 4 недель после вакцинации, причем у пяти пациентов развились после введения первой дозы, у девяти пациентов – после второй дозы, а у восьми пациентов время появления неизвестно.

У всех пациентов возникновение сыпи связано по временному фактору с введением вакцины. Высыпания носили генерализованный характер, имели вид папуло-везикулярной, уртикарной сыпи и/или экзематозного дерматита; васкулитные проявления отмечались у четырех пациентов [9].

В исследовании Д.Э. МакМахона и Э. Амерсон проанализированы 414 случаев кожных реакций, зарегистрированных после введения вакцин Pfizer и Moderna, однако высыпания оценивались только по морфологическим признакам и срокам возникновения. Наиболее распространенными были реакции в месте инъекции, крапивница, кореподобные высыпания. Причем кожные реакции отмечались в 83% случаев на введение Moderna, в 17% случаев на введение Pfizer. У 43% пациентов, у которых отмечались кожные реакции на введение первой дозы, возник рецидив в ответ на введение второй дозы [57].

В более позднем исследовании Д.Э. МакМахона и К.Л. Коварик проанализированы кожные реакции, возникающие после вакцинации против COVID-19 и несколько случаев гистологического исследования кожных реакций. Из зарегистрированных 803 случаев кожных реакций на вакцины только в 58 (7%) случаях были представлены результаты гистологического исследования. Все 803 случая кожных реакций, связанных с введением вакцин против COVID-19, внесены в онлайн-реестр Американской академии дерматологии по дерматологическим проявлениям COVID-19. В 69% случаев реакции отмечались на введение вакцины Moderna, в 25% - на введение вакцины Pfizer, 1% - на введение вакцины Johnson & Johnson, 0.6% - на введение вакцины Oxford-AstraZeneca, 4.4% - неуказанные вакцины. Из всех представленных случаев (58 случаев проведенной биопсии) только в 2 случаях была определена гистологическая картина лейкоцитокластического васкулита [58].

Стефани Коэн и Лиза Пруссик сообщили о 46–летней пациентке, у которой в анамнезе был псориаз, псориатический артрит, синдром раздраженного кишечника и лейкокластический васкулит, который был подтвержден биопсией кожи. Со слов пациентки, обострений васкулита не было в течение 2 лет до момента получения первой дозы вакцины Comirnaty (Pfizer/BioNTech; BNT 162b2). Через 2 дня пациентка обнаружила пурпурные папулы на латеральных поверхностях обеих голеней. Вскоре папулы прошли, но через 2 дня после введения второй дозы вновь появились болезненные пурпурные папулы на голенях, руках, спине и животе [59].

До сих пор не определена четкая взаимосвязь между вакцинацией и обострением существовавших ранее аутоиммунных заболеваний, однако в журнале Ланцет описывается случай реактивации Ig A-васкулита непосредственно возникшего после вакцинации против COVID-19 у пациентки, находившейся в ремиссии по данному заболеванию в течение 2 лет [60].

Валери Ларсон и Рой Зайденберг из 23 случаев кожных реакций на введение вакцин Moderna и Pfizer в 2 случаях зарегистрировали гистологически подтвержденную картину лейкоцитокластического васкулита. Клинически в первом случае высыпания были по типу уртикарного васкулита, во втором случае отмечались пальпируемые пурпурные высыпания и отек нижних конечностей [31].

Механизм возникновения лейкокластического васкулита [59], [61], [62], [63] в ответ на введение вакцины против COVID-19 до конца не изучен, однако многие исследователи предполагают, что это может быть связано с мимикрией или структурным сходством антигенов SARS-CoV-2 и вакцинных белков [62], [64].

Заключение:

Анализ клинических проявлений COVID-19 показал, что у инфицированных пациентов, кроме поражения респираторной системы, может наблюдаться поражение сердечно-сосудистой, нервной, мочевыделительной систем, желудочно-кишечного тракта, кожи. Кожные проявления у больных COVID-19 встречаются с частотой от 4,9 до 20,4% и характеризуются полиморфизмом высыпаний. Установлено, что они могут сопровождать COVID-19-ассоциированную пневмонию различной степени тяжести и септический шок в виде высыпаний, сходных с высыпаниями при других вирусных инфекциях. Их появление при COVID-19 связывают с иммунным ответом на SARS-CoV-2, воздействием вируса на микроциркуляторное русло, аллергическими реакциями на медикаментозную терапию и вакцины против COVID-19. В основе патогенеза

кожных проявлений, ассоциированных с SARS-CoV-2, как предполагается, лежат два основных механизма: прямое воздействие вируса и микрососудистый васкулит, который часто представлен лейкоцитокластическим васкулитом. Высыпания при гистологически подтвержденных случаях кожного васкулита у пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированной патологией описаны в виде крапивницы, инфильтративной эритемы, петехий, пурпуры, геморрагических везикул и булл, кистевидного ливедо, глубоких язв и гангрены пальцев. Однако на сегодняшний день патогенез, клиническая и прогностическая значимость этих проявлений при SARS-CoV-2-ассоциированной патологии еще нуждаются в изучении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. New England Journal of Medicine. 2020;382(18). doi: 10.1056/NEJMoa2002032

2 Chilamakuri R, Agarwal S. Covid-19: Characteristics and therapeutics. Cells. 2021;10(2). doi: 10.3390/cells10020206

3 Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. Vol. 92, Journal of Medical Virology. 2020. doi: 10.1002/jmv.25685

4 Novak N, Peng W, Naegeli MC, Galvan C, Kolm-Djamei I, Brüggen C, et al. SARS-CoV-2, COVID-19, skin and immunology – What do we know so far? Vol. 76, Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2021. doi: 10.1111/all.14498

5 Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell. 2020;181(2). doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052

6 Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Navis GJ, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Vol. 251, Journal of Pathology. 2020. doi: 10.1002/path.5471

7 Ionescu MA. COVID-19 skin lesions are rarely positive at RT-PCR test: the macrophage activation with vascular impact and SARS-CoV-2-induced cytokine storm. Int J Dermatol. 2022;61(1). doi: 10.1111/ijd.15749

8 Gawaz A, Guenova E. Microvascular Skin Manifestations Caused by COVID-19. Vol. 41, Hamostaseologie. 2021. : doi 10.1055/a-1581-6899

9 Magro C, Crowson AN, Franks L, Schaffer PR, Whelan P, Nuovo G. The histologic and molecular correlates of COVID-19 vaccine-induced changes in the skin. Clin Dermatol. 2021;39(6). doi: 10.1016/j.clindermatol.2021.07.011

10 Freeman EE, McMahon DE, Fitzgerald ME, Fox LP, Rosenbach M, Takeshita J, et al. The American Academy of Dermatology COVID-19 registry: Crowdsourcing dermatology in the age of COVID-19. J Am Acad Dermatol. 2020;83(2). doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.045

11 Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. Vol. 34, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2020. doi: 10.1111/jdv.16387

12 Hedou M, Carsuzaa F, Chary E, Hainaut E, Cazenave-Roblot F, Masson Regnault M. Comment on 'Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective' by Recalcati S. Vol. 34, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2020. doi: 10.1111/jdv.16519

13 Gottlieb M, Long B. Dermatologic manifestations and complications of COVID-19. American Journal of Emergency Medicine. 2020;38(9). doi: 10.1016/j.ajem.2020.06.011

14 Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. Translational Research. 2020;220. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007

15 Gianotti R, Veraldi S, Recalcati S, Cusini M, Ghislanzoni M, Boggio F, et al. Cutaneous clinico-pathological findings in three covid-19-positive patients observed in the metropolitan area of Milan, Italy. Vol. 100, Acta Dermato-Venereologica. 2020. doi: 10.2340/00015555-3490

16 Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. British Journal of Dermatology. 2020;183(1). doi: 10.1111/bjd.19163

17 Marzano A v., Cassano N, Genovese G, Moltrasio C, Vena GA. Cutaneous manifestations in patients with COVID-19: a preliminary review of an emerging issue. Vol. 183, British Journal of Dermatology. 2020. doi: 10.1111/bjd.19264

18 Sunderkötter CH, Zelger B, Chen KR, Requena L, Piette W, Carlson JA, et al. Nomenclature of Cutaneous Vasculitis: Dermatologic Addendum to the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis and Rheumatology. 2018;70(2). doi: 10.1002/art.40375

19 Carlson JA. The histological assessment of cutaneous vasculitis. Vol. 56, Histopathology. 2010. doi: 10.1111/j.1365-2559.2009.03443.x

20 Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. Vol. 7, The Lancet Haematology. 2020. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30145-9

21 Magro CM, Mulvey J, Kubiak J, Mikhail S, Suster D, Crowson AN, et al. Severe COVID-19: A multifaceted viral vasculopathy syndrome. Ann Diagn Pathol. 2021;50. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151645

22 Perna A, Passiatore M, Massaro A, Terrinoni A, Bianchi L, Cilli V, et al. Skin manifestations in COVID-19 patients, state of the art. A systematic review. Vol. 60, International Journal of Dermatology. 2021. doi: 10.1111/ijd.15414

23 Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2002032

24 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. The Lancet. 2020;395(10229). doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3

25 Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020;18(4). doi: 10.1111/jth.14768

26 Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020;18(6). doi: 10.1111/jth.14859

27 McGonagle D, Bridgewood C, Ramanan A v., Meaney JFM, Watad A. COVID-19 vasculitis and novel vasculitis mimics. Vol. 3, The Lancet Rheumatology. 2021. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30420-3

28 Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. New England Journal of Medicine. 2020;382(17). doi: 10.1056/NEJMc2005073

29 Gkoutzourelas A, Bogdanos DP, Sakkas LI. Kawasaki Disease and COVID-19. Mediterr J Rheumatol. 2020;31(3 Supplement 2). doi: 10.31138/mjr.31.3.268

30 de Perosanz-Lobo D, Fernandez-Nieto D, Burgos-Blasco P, Selda-Enriquez G, Carretero I, Moreno C, et al. Urticarial vasculitis in COVID-19 infection: a vasculopathy-related symptom? Vol. 34, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2020. doi: 10.1111/jdv.16713

31 Larson V, Seidenberg R, Caplan A, Brinster NK, Meehan SA, Kim RH. Clinical and histopathological spectrum of delayed adverse cutaneous reactions following COVID-19 vaccination. J Cutan Pathol. 2022;49(1). doi: 10.1111/cup.14104

32 Gu SL, Jorizzo JL. Urticarial vasculitis. Int J Womens Dermatol. 2021 Jun;7(3):290–7. doi: 10.1016/j.ijwd.2021.01.021

33 Farooq H, Aemaz Ur Rehman M, Asmar A, Asif S, Mushtaq A, Qureshi MA. The pathogenesis of COVID-19-induced IgA nephropathy and IgA vasculitis: A systematic review. Vol. 17, Journal of Taibah University Medical Sciences. 2022. doi: 10.1016/j.jtumed.2021.08.012

34 Allez M, Denis B, Bouaziz JD, Battistella M, Zagdanski AM, Bayart J, et al. COVID-19–Related IgA Vasculitis. Vol. 72, Arthritis and Rheumatology. 2020. doi: 10.1002/art.41428

35 Suso AS, Mon C, Oñate Alonso I, Galindo Romo K, Juarez RC, Ramírez CL, et al. IgA Vasculitis With Nephritis (Henoch−Schönlein Purpura) in a COVID-19 Patient. Kidney Int Rep. 2020 Nov;5(11):2074–8. doi: 10.1016/j.ekir.2020.08.016
36 Hoskins B, Keeven N, Dang M, Keller E, Nagpal R. A child with covid-19 and immunoglobulin a vasculitis. Pediatr Ann. 2021;50(1). doi: 10.3928/19382359-20201211-01
37 Alghoozi DA, Alkhayyat HM. A child with Henoch-Schonlein purpura secondary to a COVID-19 infection. BMJ Case Rep. 2021;14(1). doi: 10.1136/bcr-2020-239910
38 Li NL, Papini AB, Shao T, Girard L. Immunoglobulin-A Vasculitis With Renal Involvement in a Patient With COVID-19: A Case Report and Review of Acute Kidney Injury Related to SARS-CoV-2. Can J Kidney Health Dis. 2021;8. doi: 10.1177/2054358121991684
39 Jacobi M, Lancrei HM, Brosh-Nissimov T, Yeshayahu Y. Purpurona: A Novel Report of COVID-19-Related Henoch-Schonlein Purpura in a Child. Pediatric Infectious Disease Journal. 2021; doi: 10.1097/INF.0000000000003001
40 Huang Y, Li XJ, Li YQ, Dai W, Shao T, Liu WY, et al. Clinical and pathological findings of SARS-CoV-2 infection and concurrent IgA nephropathy: a case report. BMC Nephrol. 2020;21(1). doi: 10.1186/s12882-020-02163-3
41 Gurzu S, Satala CB, Melit LE, Streinu-Cercel A, Otelea D, Capalna B, et al. COVID-19 Like Findings in a Fatal Case of Idiopathic Desquamative Interstitial Pneumonia Associated With IgA Glomerulonephritis in a 13-Month-Old Child. Front Pediatr. 2020;8. doi: 10.3389/fped.2020.586666
42 Sandhu S, Chand S, Bhatnagar A, Dabas R, Bhat S, Kumar H, et al. Possible association between IgA vasculitis and COVID-19. Vol. 34, Dermatologic Therapy. 2021. doi: 10.1111/dth.14551
43 Barbetta L, Filocamo G, Passoni E, Boggio F, Folli C, Monzani V. Henoch-Schönlein purpura with renal and gastrointestinal involvement in course of COVID-19: a case report. Clin Exp Rheumatol. 2021 May 19;39(2):191–2. doi: 10.55563/clinexprheumatol/5epvob
44 Mousavi MS, Jafari M. COVID-19 in IGA vasculitis. Vol. 30, Iranian Journal of Pediatrics. 2020. doi: 10.5812/ijp.104424
45 Nakandakari Gomez MD, Marín Macedo H, Seminario Vilca R. IgA (Henoch Schönlein Purpura) Vasculitis in a Pediatric Patient with COVID-19 and Strongyloidiasis. Revista de la Facultad de Medicina Humana. 2021 Jan 12;21(1):184–90. doi: 10.25176/RFMH.v21i1.3265
46 Falou S, Kahil G, Abou Merhi B, Dana R, Chokr I. Henoch Schonlein Purpura as Possible Sole Manifestation of Covid-19 in Children. Acta Scientific Paediatrics. 2021;4(4). doi: 10.31080/aspe.2021.04.0377
47 Mayor-Ibarguren A, Feito-Rodriguez M, Quintana Castanedo L, Ruiz-Bravo E, Montero Vega D, Herranz-Pinto P. Cutaneous small vessel vasculitis secondary to COVID-19 infection: a case report. Vol. 34, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2020. doi: 10.1111/jdv.16670
48 Tahir A, Sohail Z, Nasim B, Parmar N v. Widespread cutaneous small vessel vasculitis secondary to COVID-19 infection. Vol. 59, International Journal of Dermatology. 2020. doi: 10.1111/ijd.15106
49 Gómez MC, González-Cruz C, Ferrer B, Barberá MJ. Leucocytoclastic vasculitis in a patient with COVID-19 with positive SARS-CoV-2 PCR in skin biopsy. BMJ Case Rep. 2020;13(10). doi: 10.1136/bcr-2020-238039
50 Capoferri G, Daikeler T, Mühleisen B, Trendelenburg M, Müller S. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis secondary to COVID-19 infection leading to extensive skin necrosis. Clin Dermatol. 2022. doi: 10.1016/j.clindermatol.2022.02.013
51 Alattar KO, Subhi FN, Saif Alshamsi AH, Eisa N, Shaikh NA, Mobushar JA, et al. COVID-19-associated leukocytoclastic vasculitis leading to gangrene and amputation. IDCases. 2021;24. doi: 10.1016/j.idcr.2021.e01117
52 Dominguez-Santas M, Diaz-Guimaraens B, Garcia Abellas P, Moreno-Garcia del Real C, Burgos-Blasco P, Suarez-Valle A. Cutaneous small-vessel vasculitis associated with novel 2019 coronavirus SARS-CoV-2 infection (COVID-19). Vol. 34, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2020. doi: 10.1111/jdv.16663
53 Iraji F, Galehdari H, Siadat AH, Bokaei Jazi S. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis secondary to COVID-19 infection: A case report. Clin Case Rep. 2021;9(2). doi: 10.1002/ccr3.3596
54 Caputo V, Schroeder J, Rongioletti F. A generalized purpuric eruption with histopathologic features of leucocytoclastic vasculitis in a patient severely ill with COVID-19. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2020 Oct 2;34(10). doi: 10.1111/jdv.16737
55 Forni G, Mantovani A. COVID-19 vaccines: where we stand and challenges ahead. Cell Death Differ. 2021 Feb 21;28(2):626–39. doi: 10.1038/s41418-020-00720-9
56 Gambichler T, Boms S, Susok L, Dickel H, Finis C, Abu Rached N, et al. Cutaneous findings following COVID-19 vaccination: review of world literature and own experience. Vol. 36, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2022. doi: 10.1111/jdv.17744
57 McMahon DE, Amerson E, Rosenbach M, Lipoff JB, Moustafa D, Tyagi A, et al. Cutaneous reactions reported after Moderna and Pfizer COVID-19 vaccination: A registry-based study of 414 cases. J Am Acad Dermatol. 2021;85(1). doi: 10.1016/j.jaad.2021.03.092
58 McMahon DE, Kovarik CL, Damsky W, Rosenbach M, Lipoff JB, Tyagi A, et al. Clinical and pathologic correlation of cutaneous COVID-19 vaccine reactions including V-REPP: A registry-based study. J Am Acad Dermatol. 2022;86(1). doi: 10.1016/j.jaad.2021.09.002
59 Cohen SR, Prussick L, Kahn JS, Gao DX, Radfar A, Rosmarin D. Leukocytoclastic vasculitis flare following the COVID-19 vaccine. Vol. 60, International Journal of Dermatology. 2021. doi: 10.1111/ijd.15623
60 Obeid M, Fenwick C, Pantaleo G. Reactivation of IgA vasculitis after COVID-19 vaccination. Vol. 3, The Lancet Rheumatology. 2021. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00211-3
61 Vassallo C, Boveri E, Brazzelli V, Rampino T, Bruno R, Bonometti A, et al. Cutaneous lymphocytic vasculitis after administration of COVID-19 mRNA vaccine. Vol. 34, Dermatologic Therapy. 2021. doi: 10.1111/dth.15076
62 Bostan E, Gulseren D, Gokoz O. New-onset leukocytoclastic vasculitis after COVID-19 vaccine. Vol. 60, International Journal of Dermatology. 2021. doi: 10.1111/ijd.15777
63 Kharkar V, Vishwanath T, Mahajan S, Joshi R, Gole P. Asymmetrical cutaneous vasculitis following COVID-19 vaccination with unusual eosinophil preponderance. Vol. 46, Clinical and Experimental Dermatology. 2021. doi: 10.1111/ced.14797
64 Sandhu S, Bhatnagar A, Kumar H, Dixit PK, Paliwal G, Suhag DK, et al. Leukocytoclastic vasculitis as a cutaneous manifestation of ChAdOx1 nCoV-19 corona virus vaccine (recombinant). Dermatol Ther. 2021;34(6). doi: 10.1111/dth.15141

REFERENCES

1 Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. New England Journal of Medicine. 2020;382(18). doi: 10.1056/NEJMoa2002032
2 Chilamakuri R, Agarwal S. Covid-19: Characteristics and therapeutics. Cells. 2021;10(2). doi: 10.3390/cells10020206
3 Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. Vol. 92, Journal of Medical Virology. 2020. doi: 10.1002/jmv.25685
4 Novak N, Peng W, Naegeli MC, Galvan C, Kolm-Djamei I, Brüggen C, et al. SARS-CoV-2, COVID-19, skin and immunology – What do we know so far? Vol. 76, Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2021. doi: 10.1111/all.14498
5 Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell. 2020;181(2). doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
6 Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Navis GJ, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Vol. 251, Journal of Pathology. 2020. doi: 10.1002/path.5471
7 Ionescu MA. COVID-19 skin lesions are rarely positive at RT-PCR test: the macrophage activation with vascular impact and SARS-CoV-2-induced cytokine storm. Int J Dermatol. 2022;61(1). doi: 10.1111/ijd.15749
8 Gawaz A, Guenova E. Microvascular Skin Manifestations Caused by COVID-19. Vol. 41, Hamostaseologie. 2021. : doi 10.1055/a-1581-6899
9 Magro C, Crowson AN, Franks L, Schaffer PR, Whelan P, Nuovo G. The histologic and molecular correlates of COVID-19 vaccine-induced changes in the skin. Clin Dermatol. 2021;39(6). doi: 10.1016/j.clindermatol.2021.07.011

10 Freeman EE, McMahon DE, Fitzgerald ME, Fox LP, Rosenbach M, Takeshita J, et al. The American Academy of Dermatology COVID-19 registry: Crowdsourcing dermatology in the age of COVID-19. J Am Acad Dermatol. 2020;83(2). doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.045
11 Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. Vol. 34, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2020. doi: 10.1111/jdv.16387
12 Hedou M, Carsuzaa F, Chary E, Hainaut E, Cazenave-Roblot F, Masson Regnault M. Comment on 'Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective' by Recalcati S. Vol. 34, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2020. doi: 10.1111/jdv.16519
13 Gottlieb M, Long B. Dermatologic manifestations and complications of COVID-19. American Journal of Emergency Medicine. 2020;38(9). doi: 10.1016/j.ajem.2020.06.011
14 Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. Translational Research. 2020;220. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007
15 Gianotti R, Veraldi S, Recalcati S, Cusini M, Ghislanzoni M, Boggio F, et al. Cutaneous clinico-pathological findings in three covid-19-positive patients observed in the metropolitan area of Milan, Italy. Vol. 100, Acta Dermato-Venereologica. 2020. doi: 10.2340/00015555-3490
16 Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. British Journal of Dermatology. 2020;183(1). doi: 10.1111/bjd.19163
17 Marzano A v., Cassano N, Genovese G, Moltrasio C, Vena GA. Cutaneous manifestations in patients with COVID-19: a preliminary review of an emerging issue. Vol. 183, British Journal of Dermatology. 2020. doi: 10.1111/bjd.19264
18 Sunderkötter CH, Zelger B, Chen KR, Requena L, Piette W, Carlson JA, et al. Nomenclature of Cutaneous Vasculitis: Dermatologic Addendum to the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis and Rheumatology. 2018;70(2). doi: 10.1002/art.40375
19 Carlson JA. The histological assessment of cutaneous vasculitis. Vol. 56, Histopathology. 2010. doi: 10.1111/j.1365-2559.2009.03443.x
20 Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. Vol. 7, The Lancet Haematology. 2020. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30145-9
21 Magro CM, Mulvey J, Kubiak J, Mikhail S, Suster D, Crowson AN, et al. Severe COVID-19: A multifaceted viral vasculopathy syndrome. Ann Diagn Pathol. 2021;50. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151645
22 Perna A, Passiatore M, Massaro A, Terrinoni A, Bianchi L, Cilli V, et al. Skin manifestations in COVID-19 patients, state of the art. A systematic review. Vol. 60, International Journal of Dermatology. 2021. doi: 10.1111/ijd.15414
23 Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2002032
24 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. The Lancet. 2020;395(10229). doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
25 Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020;18(4). doi: 10.1111/jth.14768
26 Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020;18(6). doi: 10.1111/jth.14859
27 McGonagle D, Bridgewood C, Ramanan A v., Meaney JFM, Watad A. COVID-19 vasculitis and novel vasculitis mimics. Vol. 3, The Lancet Rheumatology. 2021. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30420-3
28 Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. New England Journal of Medicine. 2020;382(17). doi: 10.1056/NEJMc2005073
29 Gkoutzourelas A, Bogdanos DP, Sakkas LI. Kawasaki Disease and COVID-19. Mediterr J Rheumatol. 2020;31(3 Supplement 2). doi: 10.31138/mjr.31.3.268
30 de Perosanz-Lobo D, Fernandez-Nieto D, Burgos-Blasco P, Selda-Enriquez G, Carretero I, Moreno C, et al. Urticarial vasculitis in COVID-19 infection: a vasculopathy-related symptom? Vol. 34, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2020. doi: 10.1111/jdv.16713
31 Larson V, Seidenberg R, Caplan A, Brinster NK, Meehan SA, Kim RH. Clinical and histopathological spectrum of delayed adverse cutaneous reactions following COVID-19 vaccination. J Cutan Pathol. 2022;49(1). doi: 10.1111/cup.14104
32 Gu SL, Jorizzo JL. Urticarial vasculitis. Int J Womens Dermatol. 2021 Jun;7(3):290–7. doi: 10.1016/j.ijwd.2021.01.021
33 Farooq H, Aemaz Ur Rehman M, Asmar A, Asif S, Mushtaq A, Qureshi MA. The pathogenesis of COVID-19-induced IgA nephropathy and IgA vasculitis: A systematic review. Vol. 17, Journal of Taibah University Medical Sciences. 2022. doi: 10.1016/j.jtumed.2021.08.012
34 Allez M, Denis B, Bouaziz JD, Battistella M, Zagdanski AM, Bayart J, et al. COVID-19–Related IgA Vasculitis. Vol. 72, Arthritis and Rheumatology. 2020. doi: 10.1002/art.41428
35 Suso AS, Mon C, Oñate Alonso I, Galindo Romo K, Juarez RC, Ramírez CL, et al. IgA Vasculitis With Nephritis (Henoch−Schönlein Purpura) in a COVID-19 Patient. Kidney Int Rep. 2020 Nov;5(11):2074–8. doi: 10.1016/j.ekir.2020.08.016
36 Hoskins B, Keeven N, Dang M, Keller E, Nagpal R. A child with covid-19 and immunoglobulin a vasculitis. Pediatr Ann. 2021;50(1). doi: 10.3928/19382359-20201211-01
37 Alghoozi DA, Alkhayyat HM. A child with Henoch-Schonlein purpura secondary to a COVID-19 infection. BMJ Case Rep. 2021;14(1). doi: 10.1136/bcr-2020-239910
38 Li NL, Papini AB, Shao T, Girard L. Immunoglobulin-A Vasculitis With Renal Involvement in a Patient With COVID-19: A Case Report and Review of Acute Kidney Injury Related to SARS-CoV-2. Can J Kidney Health Dis. 2021;8. doi: 10.1177/2054358121991684
39 Jacobi M, Lancrei HM, Brosh-Nissimov T, Yeshayahu Y. Purpurona: A Novel Report of COVID-19-Related Henoch-Schonlein Purpura in a Child. Pediatric Infectious Disease Journal. 2021; doi: 10.1097/INF.0000000000003001
40 Huang Y, Li XJ, Li YQ, Dai W, Shao T, Liu WY, et al. Clinical and pathological findings of SARS-CoV-2 infection and concurrent IgA nephropathy: a case report. BMC Nephrol. 2020;21(1). doi: 10.1186/s12882-020-02163-3
41 Gurzu S, Satala CB, Melit LE, Streinu-Cercel A, Otelea D, Capalna B, et al. COVID-19 Like Findings in a Fatal Case of Idiopathic Desquamative Interstitial Pneumonia Associated With IgA Glomerulonephritis in a 13-Month-Old Child. Front Pediatr. 2020;8. doi: 10.3389/fped.2020.586666
42 Sandhu S, Chand S, Bhatnagar A, Dabas R, Bhat S, Kumar H, et al. Possible association between IgA vasculitis and COVID-19. Vol. 34, Dermatologic Therapy. 2021. doi: 10.1111/dth.14551
43 Barbetta L, Filocamo G, Passoni E, Boggio F, Folli C, Monzani V. Henoch-Schönlein purpura with renal and gastrointestinal involvement in course of COVID-19: a case report. Clin Exp Rheumatol. 2021 May 19;39(2):191–2. doi: 10.55563/clinexprheumatol/5epvob
44 Mousavi MS, Jafari M. COVID-19 in IGA vasculitis. Vol. 30, Iranian Journal of Pediatrics. 2020. doi: 10.5812/ijp.104424
45 Nakandakari Gomez MD, Marín Macedo H, Seminario Vilca R. IgA (Henoch Schönlein Purpura) Vasculitis in a Pediatric Patient with COVID-19 and Strongyloidiasis. Revista de la Facultad de Medicina Humana. 2021 Jan 12;21(1):184–90. doi: 10.25176/RFMH.v21i1.3265
46 Falou S, Kahil G, Abou Merhi B, Dana R, Chokr I. Henoch Schonlein Purpura as Possible Sole Manifestation of Covid-19 in Children. Acta Scientific Paediatrics. 2021;4(4). doi: 10.31080/aspe.2021.04.0377
47 Mayor-Ibarguren A, Feito-Rodriguez M, Quintana Castanedo L, Ruiz-Bravo E, Montero Vega D, Herranz-Pinto P. Cutaneous small vessel vasculitis secondary to COVID-19 infection: a case report. Vol. 34, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2020. doi: 10.1111/jdv.16670
48 Tahir A, Sohail Z, Nasim B, Parmar N v. Widespread cutaneous small vessel vasculitis secondary to COVID-19 infection. Vol. 59, International Journal of Dermatology. 2020. doi: 10.1111/ijd.15106
49 Gómez MC, González-Cruz C, Ferrer B, Barberá MJ. Leucocytoclastic vasculitis in a patient with COVID-19 with positive SARS-CoV-2 PCR in skin biopsy. BMJ Case Rep. 2020;13(10). doi: 10.1136/bcr-2020-238039

50 Capoferri G, Daikeler T, Mühleisen B, Trendelenburg M, Müller S. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis secondary to COVID-19 infection leading to extensive skin necrosis. Clin Dermatol. 2022. doi: 10.1016/j.clindermatol.2022.02.013
51 Alattar KO, Subhi FN, Saif Alshamsi AH, Eisa N, Shaikh NA, Mobushar JA, et al. COVID-19-associated leukocytoclastic vasculitis leading to gangrene and amputation. IDCases. 2021;24. doi: 10.1016/j.idcr.2021.e01117
52 Dominguez-Santas M, Diaz-Guimaraens B, Garcia Abellas P, Moreno-Garcia del Real C, Burgos-Blasco P, Suarez-Valle A. Cutaneous small-vessel vasculitis associated with novel 2019 coronavirus SARS-CoV-2 infection (COVID-19). Vol. 34, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2020. doi: 10.1111/jdv.16663
53 Iraji F, Galehdari H, Siadat AH, Bokaei Jazi S. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis secondary to COVID-19 infection: A case report. Clin Case Rep. 2021;9(2). doi: 10.1002/ccr3.3596
54 Caputo V, Schroeder J, Rongioletti F. A generalized purpuric eruption with histopathologic features of leucocytoclastic vasculitis in a patient severely ill with COVID□19. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2020 Oct 2;34(10). doi: 10.1111/jdv.16737
55 Forni G, Mantovani A. COVID-19 vaccines: where we stand and challenges ahead. Cell Death Differ. 2021 Feb 21;28(2):626–39. doi: 10.1038/s41418-020-00720-9
56 Gambichler T, Boms S, Susok L, Dickel H, Finis C, Abu Rached N, et al. Cutaneous findings following COVID-19 vaccination: review of world literature and own experience. Vol. 36, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2022. doi: 10.1111/jdv.17744
57 McMahon DE, Amerson E, Rosenbach M, Lipoff JB, Moustafa D, Tyagi A, et al. Cutaneous reactions reported after Moderna and Pfizer COVID-19 vaccination: A registry-based study of 414 cases. J Am Acad Dermatol. 2021;85(1). doi: 10.1016/j.jaad.2021.03.092
58 McMahon DE, Kovarik CL, Damsky W, Rosenbach M, Lipoff JB, Tyagi A, et al. Clinical and pathologic correlation of cutaneous COVID-19 vaccine reactions including V-REPP: A registry-based study. J Am Acad Dermatol. 2022;86(1). doi: 10.1016/j.jaad.2021.09.002
59 Cohen SR, Prussick L, Kahn JS, Gao DX, Radfar A, Rosmarin D. Leukocytoclastic vasculitis flare following the COVID-19 vaccine. Vol. 60, International Journal of Dermatology. 2021. doi: 10.1111/ijd.15623
60 Obeid M, Fenwick C, Pantaleo G. Reactivation of IgA vasculitis after COVID-19 vaccination. Vol. 3, The Lancet Rheumatology. 2021. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00211-3
61 Vassallo C, Boveri E, Brazzelli V, Rampino T, Bruno R, Bonometti A, et al. Cutaneous lymphocytic vasculitis after administration of COVID-19 mRNA vaccine. Vol. 34, Dermatologic Therapy. 2021. doi: 10.1111/dth.15076
62 Bostan E, Gulseren D, Gokoz O. New-onset leukocytoclastic vasculitis after COVID-19 vaccine. Vol. 60, International Journal of Dermatology. 2021. doi: 10.1111/ijd.15777
63 Kharkar V, Vishwanath T, Mahajan S, Joshi R, Gole P. Asymmetrical cutaneous vasculitis following COVID-19 vaccination with unusual eosinophil preponderance. Vol. 46, Clinical and Experimental Dermatology. 2021. doi: 10.1111/ced.14797
64 Sandhu S, Bhatnagar A, Kumar H, Dixit PK, Paliwal G, Suhag DK, et al. Leukocytoclastic vasculitis as a cutaneous manifestation of ChAdOx1 nCoV-19 corona virus vaccine (recombinant). Dermatol Ther. 2021;34(6). doi: 10.1111/dth.15141

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.

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.

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
Курманова Алмагуль Медеубаевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинических дисциплин, КазНУ им. Аль-Фараби, Индекс Хирша Scopus – 3, https://orcid.org/0000-0002-1859-3903, alm_kurmanova@mail.ru, моб.тел.: 8 701 761 6106
Акпарова Альмира Юрьевна – кандидат медицинских наук, заместитель заведующей кафедры по научно-инновационной работе и международным связям, доцент кафедры клинических дисциплин, КазНУ им. Аль-Фараби
Индекс Хирша Scopus – 2, https://orcid.org/0000-0001-5769-5892, akparova-a@yandex.kz, моб.тел.: 8 777 578 6446
Кабирова Айгуль Дуйсеновна - магистрант КазНУ имени Аль-Фараби, a.kabirova@mail.ru, моб.тел.: 8.777 300 0591

Алынды: 25 қаңтар 2022 / Қабылданды: 13 наурыз 2023 / Онлайн жарияланды: 30 сәуір 2023 ж.
ӘОЖ 616.085
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.14.83.006

[1]Қ.Р. Күнешов, [2]М.М. Маратұлы, [3]Г.А.Турсынбаева, [4]С.Б.Танирбергенова, [5]Ш.А. Алдабергенова
[1]Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Түркістан, Қазақстан

ТҮРКІСТАН ОБЛЫСЫ БАЛАЛАРЫНЫҢ АТАЛЫҚ ҰРЫҚ БЕЗІ АУРУЛАРЫНЫҢ ЭПИДЕМИОЛОГИЯСЫ ЖӘНЕ СЕБЕПТЕРІ

Түйін: *Мақалада Түркістан облысында тұратын балалардағы аталық ұрық безі ауруларының таралуын, динамикасын және аймақтық себептерін зерттеу жайында айтылады. Зерттеу материалдары және әдістеріне гигиеналық, клиникалық және статистикалық әдістер қолданылды. Аурушаңдық көрсеткіштерінің ұзақ мерзімді динамикасын бағалау кезінде орташа жылдық өсу қарқыны есептелді. Аурулардың эпидемиологиялық қауіптілігінің рейтингтік көрсеткіштері негізінде картаға түсіру жүргізілді. Медициналық тексеру үшін балалар популяциясын таңдау рандомизация элементтері бар селективті әдіспен және кездейсоқ сандар генераторының компьютерлік бағдарламасын пайдалану арқылы жүзеге асырылды. Түркістан облысының тұрғындарына сауалнама жүргізілді. Нәтижелер 2018–2022 жылдардағы Түркістан облысы балаларындағы аталық ұрық безінің ауруларымен аурушаңдығын талдау нәтижелері берілген. Балалардағы аталық ұрық безі ауруларының айқын өсу тенденциясымен сипатталатыны анықталды. Қолайсыз болжам есептелді: алдағы бес жылда аталық ұрық безінің тума ақаулары балалар арасында 3 есеге, жасөспірімдерде 2 есеге артуы күтілуде; гидроцеле - 2,5 есе. Балалардағы аталық ұрық безі ауруларының даму себептері: туа біткен ақауларының жоғары жиілігі, қолайсыз антропогендік жағдай және кейбір аймақтардағы ауа-райы, климаттық жағдайлар, дұрыс тамақтанбау, сумен жабдықтау жүйелеріндегі жұмсақ минералды су, медициналық тексерулердің уақытында болмауы, көптеген биогенді элементтердің жетіспеушілігінен болып жатады. Аурушаңдық туралы объективті мәліметтерді білу неонатальды скрининг үшін болжамды бағалау кестелерін пайдалана отырып, Түркістан облысында қауіп топтарын қалыптастыру және аталық ұрық безінің патологиясын ерте анықтау бойынша ғылыми бағдарламаны іске асыруға қатысты негізделген басқару шешімдерін қабылдауға мүмкіндік берді.*
Түйінді сөздер: *аталық ұрық безі, балалардағы аталық ұрық безі ауруларының жиілігі, гидроцеле, экзогендік қауіп факторлары, аймақтық ерекшеліктері, неонатальды скрининг.*

[1]К.Р.Кунешов, [2]М.М.Маратулы, [3]Г.А.Турсынбаева, [4]С.Б.Танирбергенова, [5]Ш.А.Алдабергенова
[1]Международный казахско-турецкий университет имени Ходжа Ахмеда Яссави, Туркестан, Казахстан

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРИЧИНЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЯИЧЕК У ДЕТЕЙ ТУРКЕСТАНСКОЙ ОБЛАСТИ

Резюме: В статье рассказывается об изучении распространенности, динамики и региональных причин заболеваний яичка у детей, проживающих в Туркестанской области. В материалах и методах исследования применялись гигиенические, клинические и статистические методы. При оценке долгосрочной динамики показателей заболеваемости рассчитывались среднегодовые темпы роста. Проведено картирование на основе рейтинговых показателей эпидемиологической опасности заболеваний. Выбор детской популяции для медицинского обследования осуществлялся выборочным методом с элементами рандомизации и с использованием компьютерной программы генератора случайных чисел. Проведено анкетирование коренных жи-

[1]K.R.Kuneshov, [2]M.M.Maratovıch, [3]G.A.Tursynbayeva., [4]S.B.Tanirbergenova, [5]S.A.Aldabergenova
[1]Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Turkistan, Kazakhstan

EPIDEMIOLOGY AND CAUSES OF TESTICULAR DISEASES IN CHILDREN OF TURKESTAN REGION

Resume: The article discusses the study of the prevalence, dynamics and regional causes of testicular diseases in children living in the Turkestan region. Hygienic, clinical and statistical methods were used in the research materials and methods. When assessing the long-term dynamics of morbidity indicators, the average annual growth rate was calculated. Based on the rating indicators of the epidemiological danger of diseases, mapping was carried out. The selection of the child population for medical examination was carried out by a selective method with randomization elements and using a computer program of a random number generator. A survey of the indigenous population of the territories was conducted. Results the results of the analysis of the incidence of testic-

телей территорий. Результаты представлены результатами анализа заболеваемости яичковыми заболеваниями у детей Туркестанской области за 2018-2022 годы. Установлено, что яички у детей характеризуются выраженной тенденцией к росту заболеваний яичка. Подсчитан неблагоприятный прогноз: в ближайшие пять лет рост врожденных пороков развития яичка у детей ожидается в 3 раза, у подростков – в 2 раза; гидроцеле – в 2,5 раза. Причинами развития заболеваний яичек являются: высокая частота врожденных пороков развития, неблагоприятная антропогенная обстановка и погодно-климатические условия в некоторых регионах, неправильное питание, мягкая минеральная вода в системах водоснабжения, недостаток многих биогенных элементов. Знание объективных данных о заболеваемости позволило принять обоснованные управленческие решения относительно реализации научной программы по формированию групп риска и раннему выявлению патологии яичка в Туркестанской области с использованием графиков прогнозных оценок для неонатального скрининга.

Ключевые слова: яички, частота заболеваний яичка у детей, гидроцеле, экзогенные факторы риска, региональные особенности, неонатальный скрининг.

ular diseases in children of the Turkestan region in 2018-2022 are presented. It is established that testicular diseases in children are characterized by a pronounced tendency to increase. An unfavorable forecast was calculated: in the next five years, congenital malformations of the testicles are expected to increase by 3 times in children, by 2 times in adolescents; hydrocele - by 2.5 times. The reasons for the development of diseases of the testicles are: high frequency of birth defects, unfavorable anthropogenic conditions and weather and climatic conditions in some regions, poor nutrition, soft mineral water in water supply systems, lack of many biogenic elements. Knowledge of objective data on morbidity made it possible to make informed management decisions regarding the implementation of the scientific program for the formation of risk groups and early detection of testicular pathology in the Turkestan region using predictive assessment tables for neonatal screening.

Key words: testicular testicles, frequency of testicular testicular diseases in children, hydrocele, exogenous risk factors, regional features, neonatal screening.

Кіріспе. Балалардың денсаулығы әлеуметтік, биологиялық, экологиялық және медициналық-ұйымдастырушылық факторлардың әсерінен дамиды. Ұлдар, әсіресе ерте балалық шақта, ата-анасына аталық ұрвқ безінің кез-келген уайымын жасыруға бейім, олар ұялшақ немесе бұл туралы айтуға қорқады. Бірақ мұқият ата-аналар әрқашан баласында қандай да бір белгілерді байқайды, мейлі ол жүрістің өзгеруі, пассивтілік, нашар тәбет, жылау немесе жасырындық. Сенімді сөйлесуге және қарапайым тексеруге назар аудара отырып, мұндай жағдайларда аталық ұрық безінің ауырсынуын байқауға болады. Бұл белгі туралы бөлек айту керек. Сонымен қатар, әртүрлі аймақтарда осы факторлардың патологияның қалыптасуына қосқан үлесі өз сипаттамаларына ие болуы мүмкін [1,2]. Репродуктивті жүйенің дұрыс жұмыс істеуі көбінесе ерте балалық шаққа байланысты. Кішкентай болып көрінетін нәрсе ересек жастағы жыныстық проблемаларға әкелуі мүмкін: бедеулік, ісік процестері және басқа аурулар. Бірақ, егер симптомдар уақтылы анықталса және емдеу жүргізілсе, жағымсыз салдардан аулақ болуға болады. Осыған байланысты аймақтық фактор тек маңызды ғана емес, сонымен бірге зерттелетін патологияның әртүрлі себептерінің спектрінде де анықталуы мүмкін деп болжауға болады. Бала жасындағы патологиялар арасында аталық ұрық безінің аурулары жетекші орындардың бірін алады және Қазақстанның әртүрлі аумақтарында олардың таралуы 1000 балаға шаққанда 20-дан 40-қа дейін ауытқиды [3,4,5]. Аталық ұрық безінің эпидемиологиясы туралы нақты идеяларсыз аталық ұрық безінің патологиясы бар балалардың алдын-алу, ерте диагностикалау, емдеу және оңалту жүйесін құру мүмкін емес. Аталық ұрық безі ауруларының созылмалы ағымына бейімділігін, олардың көпшілігінің қолайсыз болжамын ескере отырып, эпидемиологияны зерттеу Түркістан облысында медициналық-демографиялық, экологиялық және климаттық-географиялық ерекшеліктері бар қажетті болып табылады [6,7,8].

Мақсаты. Біздің зерттеуіміздің мақсаты Түркістан облысындағы балалардағы аталық ұрық безі ауруларының таралуын, динамикасын және аймақтық себептерін зерттеу болды.

Материалдар мен әдістер. Түркістан облысының (14 аумақ) әкімшілік-аумақтық құрылымдарындағы 2018 жылдан 2022 жылға дейінгі кезеңдегі жаңадан анықталған сырқаттанушылықтың (инцидент) және жалпы сырқаттанушылықтың (таралу) ұзақ мерзімді динамикасына талдау жасалды. Балалардағы аталық ұрық безі ауруларының жиілігін талдау үшін біз «Медициналық мекеменің қызмет көрсету аймағында тұратын науқастарда тіркелген аурулардың саны туралы есептер (форма 12 / Түркістан облысының медициналық ақпараттық-талдау мекемесінде)орталық». Бағалау кезінде аурушаңдық көрсеткіштерінің ұзақ мерзімді динамикасы, біз орташа жылдық өсу қарқынын (AgP) есептедік. TSgP ±1,0% шамасында динамика тұрақты, ±1,1-ден ±5,0%-ға дейінгі мөлшерлемеде – орташа, ±5,0%-дан жоғары жылдамдықта – айқын деп есептелді [9,10,11]. Аурулардың аумақтық таралуы зерттелді, оның негізінде балалардағы аурулардың эпидемиологиялық қауіптілігінің рейтингтік көрсеткіштерінің картасы жасалды [12]. Келесі тәуекел санаттары бар аумақтар анықталды: «өте жоғары», «жоғары»,

«жоғары», «орташа», «төмен». Экзогендік факторлар әсерінің маңыздылығын анықтау үшін біз эпидемиология және гигиена мамандарымен бірлесіп гигиеналық, эпидемиологиялық және клиникалық компоненттерден тұратын зерттеу жүргіздік. Медициналық тексеру үшін балалар популяциясын таңдау рандомизация элементтері бар селективті әдісті қолдану арқылы жүзеге асырылды. Бұл жағдайда кездейсоқ сандар генераторының компьютерлік бағдарламасының көмегімен 2 сатылы қарапайым рандомизация жүргізілді. Біріншіден, осылайша 2800 адам, содан кейін зерттелетін аумақта туып-өскен және тұрақты тұратын 417 адам (жергілікті халық) таңдалды. Зерттеу бағдарламасына жеке экзогендік және эндогендік қауіп факторларын бағалау кірді (барлығы 78). Бақылау аймақтарындағы балалардың қажетті саны медициналық статистикада жалпы қабылданған әдіске сәйкес анықталды [13,14,15]. содан кейін зерттеу аймағында туылған және тұрақты тұратын 417 (жергілікті халық). Зерттеу бағдарламасына жеке экзогендік және эндогендік қауіп факторларын бағалау кірді (барлығы 78). Бақылау аймақтарындағы балалардың қажетті саны медициналық статистикада жалпы қабылданған әдіске сәйкес анықталды [16,17]. содан кейін зерттеу аймағында туылған және тұрақты тұратын 417 (жергілікті халық). Зерттеу бағдарламасына жеке экзогендік және эндогендік қауіп факторларын бағалау кірді (барлығы 78). Бақылау аймақтарындағы балалардың қажетті саны медициналық статистикада жалпы қабылданған әдіске сәйкес анықталды [18,19,20].

Нәтижелер және оларды талқылау. 2018 жылдан 2022 жылға дейінгі кезеңде Түркістан облысында балалардың сырқаттанушылық көрсеткіштерін ретроспективті талдау балалар (1-14 жас) мен жасөспірімдердің (15-17 жас) жалпы сырқаттанушылығы тиісінше орташа жылдық өсу қарқынымен 2,1 және 5,0% - ға орташа өсу үрдісімен сипатталғанын көрсетті. Сонымен қатар, балалардағы ұрық аурулары өсудің айқын тенденциясымен сипатталды (орташа жылдық өсу қарқыны 6,8%), жасөспірімдерде – 4,8%. Аталық ұрық безі ауруларының орташа жылдық өсу қарқыны 1 кестеде көрсетілген.

Түркістан облысындағы балалар мен жасөспірімдердің жалпы аурушаңдығының құрылымында сол кезеңде ең көп үлес салмағы дәстүрлі түрде аталық ұрық безінің патологиясына тиесілі болды. Балаларда талданған кезең ішінде айтарлықтай үлес салмағы гидроцеле мен крипторхидизмге, ал жасөспірімдерде варикоцеле, гидатидті моргани бұралуы және аталық ұрық безінің бұралуы аурулары болды.

Балалардың аталық ұрық безінің ауруларымен алғашқы және жалпы сырқаттанушылық көрсеткіштеріндегі жағымсыз тенденциялар анықталды. Сонымен, Түркістан облысындағы 80 000 балаға шаққандағы аталық ұрық безі ауруының таралуы Жамбыл облысына қарағанда орташа есеппен 1,5–2 есе жоғары (Түркістан облысындағы аталық ұрық безінің – 434,9, Жамбыл облысында – 258,5; Гидроцеле 70,2 және 55,8; крипторхизм – сәйкесінше 10,4 және 4,8). Түркістан облысындағы аталық ұрық безінің ауруларымен балалардың сырқаттанушылық көрсеткіші 80 000 балаға 5,9 құрайды, бұл Жамбыл облысының басқа аумақтарына қарағанда жоғары (орта есеппен 1 - ден 5 – ке дейін). Сақталып отырған әлеуметтік жағдайлар мен медициналық көмектің бұрынғы ұйымдастырылуы кезінде бұл үрдістер таяудағы онжылдықта өзгермейді, бұл сатылы трендтердің есептеулерімен расталады. Түркістан облысында болжамның жоғары дәлдігімен қуат тренді бойынша алдағы бес жыл ішінде балалар арасында аталық ұрық безінің ауруларының жиілігі үш есе, жасөспірімдерде екі есе өсуі күтілуде .

Аталық ұрық безі ауруларының пайда болуының эпидемиологиялық қауіп-қатерінің сараланған көрсеткіштерін талдау негізінде алғашқы сырқаттанушылық деректері бойынша аурушаңдығы жоғары аумақтары анықталды. Аталық ұрық безіне қатысты бұларға Сарыағаш, Түркістан қаласы және Жетісай аудандары жатады. Сонымен қатар, нефритпен алғашқы аурудың айқын географиялық таралуы анықталған жоқ. Егер біз аурулардың құрылымы туралы айтатын болсақ, онда Түркістан облысында 1-14 жас аралығындағы балаларда аталық ұрық безінің аурулары басым болды, олар зәр шығару жүйесінің ауытқуларының фонында жиі дамиды. Олар 53% құрайды.

Балалардағы микробтық қабыну патологиясы жалпы аурудың арасында екінші орын алады, бұл жағдайда аталық ұрық безі ауруларынан кейін екінші орын алады. Аурудың басталуы көбінесе өмірдің бірінші жылында болады және, әдетте, өткір пиелонефрит түрінде жүреді. Шала туылған нәрестелердегі зәр шығару жолдарының инфекциясы 1% құрайды; шала туылған нәрестелерде ол 15% - ға дейін артады, бұл басқа зерттеушілердің деректерінен өзгеше емес. Соңғы жылдары зерттеушілердің осы жастағы крипторхизм саны-

Кесте 1 - Аталық ұрық безі ауруларының орташа жылдық өсу қарқынының көрсеткіштері (%)

Аурулар жылдар	Аталық ұрық безі аурулары		Гидроцеле		Крипторхизм	
	Біріншілік сырқаттанушылық	Жалпы аурушаңдық	Біріншілік сырқаттанушылық	Жалпы аурушаңдық	Біріншілік сырқаттанушылық	Жалпы аурушаңдық
2018-2019	-	2.3	-	12.5	-	10.2
2020-2021	27.6	1.6	11.6	1.4	20.2	6.2
2022	12.67	7.3	13.2	1.8	13.2	3.6

ның артуымен байланысты жаңа туған нәрестелердегі аталық ұрық безінің аурулары проблемасына назары артты. Реанимация және қарқынды терапия бөлімінде емделіп жатқан жаңа туған нәрестелер арасында аталық ұрық безінің аурулары бар науқастардың үштен бірінде дамиды. Сонымен қатар, жаңа туылған нәрестелерде гидроцелемен байланысты крипторхизмнің жасырын түрлері жиі кездеседі.

Алайда, мектеп оқушылары жиі туа біткен және тұқым қуалайтын аталық ұрық жолының буылтықтанып кеңеюі патологиясының алғашқы көріністерін байқайды, бұл патологияның ұзақ жасырын ағымымен және оның уақтылы диагнозымен байланысты. Жоғары мектеп жасында аталық ұрық безінің айналып кетуі патологиясы жиі диагноз қойылады, көбінесе аталық ұрық безінің инфекцияларында тез дамиды. Түркістан облысында аталық ұрық безі ауруларының дамуының аймақтық себептері қандай? Біріншіден, туа біткен ақаулардың жоғары жиілігі анықталды. Түркістан облысында, Қазақстанның басқа аймақтарындағыдай, ұрық пен жаңа туған нәрестенің аталық ұрық безінің белсіздікке алып келуі құрылымында жетекші орындардың бірін алады және бала кезінен мүгедектік көрсеткіштерін анықтайды. Соңғы жылдары заманауи пренатальды диагностикалық технологиялардың дамуына қарамастан, аталық ұрық безінің ауруларының жиілігі артты. Ретроспективті зерттеу нәтижелері соңғы жылдары аталық ұрық безі ауруларының жиілігі тұрақты өсуін көрсетті, ол 1000 балаға 9,87 құрады. Бұл көрсеткіш әдебиеттегі белгілі мәліметтерден 2 есе көп. Өсу қарқыны-25% - өсудің мұндай жоғары көрсеткіші деңгейдің одан әрі өсуін болжайды. Түркістан облысында жасөспірімдер белсіздігінің құрылымында 2018-2022 жылдары аталық ұрық безінің аурулары 2,66% жағдайда анықталды. Соңғы 10 жылда крипторхизм жағдайлары санының төмендеуі байқалады, варикоцеле жиілігі шамамен бірдей болып қалады, гидроцеле мен аталық ұрық безінің айналып кетуі ауруларын анықтаудың тұрақты жоғарылауы байқалады. Аталық ұрық безі ауруларынан белсіздік болған жасөспірімдердің жалпы санынан өлі туылғандар 1,6%, шала туған тірі туғандар – 13,9%, толық туған тірі туғандар – 2,5% құрады. Өлі туылған ұрықтардың жоғары пайызы патологияның ауырлығын және ұрықтың өмірімен айқын аталық ұрық безі аурулары үйлеспейтіндігін көрсетеді. Өлі туылған шақалақ балалардың жоғары пайызы патологияның ауырлығын және ұрықтың өмірімен айқын аталық ұрық безінің ауруларымен үйлеспейтіндігін көрсетеді. Сонымен қатар, өлі туылғандар тобына ұрықтың өздігінен өлуі де, жүктіліктің медициналық үзілуіне байланысты - ұрықтың аталық ұрық безінің аурулары туралы жаңалықтар кірді. Аутопсиялық зерттеулердің хаттамаларын талдау аталық ұрық безінің аурулары бар балалардың ұрықтарында генитурарлы жүйенің, асқазан-ішек жолдарының туа біткен ақаулары, сондай - ақ ұрықтық дамудың көптеген туа біткен ақаулары (p = 0,002) жиі кездесетінін анықтады.

Экзогендік факторлардың әсерінің маңыздылығын анықтау үшін Түркістан облысының әртүрлі аумақтарында орналасқан және антропотехникалық жүктеме кернеуінің әр түрлі дәрежесі бар үш қаланың балаларын іріктеп терең зерттеу жүргізілді. Бұл қалалар: Кентау, Сарыағаш және Түркістан.

Сонымен қатар, біздің зерттеулеріміз Түркістан облысында аталық ұрық безінің ауруларында қатысты экзогендік факторлар да қолайсыз ауа - райы мен климаттық жағдайлар болып табылады, ал атаулар-бірақ, қолайсыз ауа-райы жағдайлары бар (49-дан 102-ге дейін) және жеткіліксіз және дұрыс емес тамақтану (калория тапшылығы 6,6% дейін, ақуыздар - 26,3% -ға дейін; кремний, темір және марганецтің көп мөлшері аясында көптеген биогендік элементтердің тапшылығы бар сумен жабдықтау жүйелеріндегі жұмсақ минералданған су. ММС патологиясын анықтаудың маусымдық тәуелділігі де анықталды .

Балалардағы аталық ұрық безінің аурулары жоғары қаупін анықтайтын эндогендік факторлардан (анасында):крипторхизм, варикоцеле, гидроцеле, аталық ұрық безінің айналып кетуі аурулары анықталды. Бақылау топтарын салыстырмалы клиникалық бағалау параметрлеріне сүйене отырып, қосымша факторлар анықталды: әйелде жаман әдеттердің болуы немесе болмауы, жүктілік табиғи жолмен немесе ЭКҰ нәтижесінде пайда болды. Барлық алынған мәліметтер аталық ұрық безінің ауруларын дамыту үшін қауіп тобын анықтауды кешенді бағалау алгоритмін және неонатальды скринингке арналған болжамды бағалау кестелерін құруда қолданылды.

Талқылау. Бүгінгі таңда балалардың ұманың аурулары өзекті мәселелерінің бірі аталық ұрық безінің ауруларының эпидемиологиясы болып қала береді. Ең алдымен, олар балалардағы зәр шығару жүйесі ауруларының таралуы және олардың даму қаупі факторлары туралы айтады [15]. Белгілі бір патологияның қауіп факторларының маңыздылығын бағалау балалар хирургиясының маңызды міндеті болып табылады. Қауіп факторлары-аурудың даму ықтималдығын, оның қолайсыз ағымы мен нәтижесін арттыратын себептер мен жағдайлар. Біздің зерттеуімізде кейбір эндогендік факторлар болды (көбінесе бұл ананың денсаулығы). Анықталған ерекшеліктер балалардағы аталық ұрық безінің аурулары әртүрлі формаларын диагностикалаудың генетикалық және морфологиялық әдістерінің рөлін арттыруды қамтиды. Қоршаған орта факторларын медициналық-экологиялық және гигиеналық талдау және олардың аурумен байланысы Түркістан облысындағы балалардағы аталық ұрық безінің ауруларының аймақтық ерекшеліктері мен себептерін анықтады. Бұл популяциялық деңгейде аурулардың алғашқы алдын - алу жүйесін жасауға мүмкіндік берді. Бұл су құбырларында судың иондық құрамын салқындатуды, сүзгілеуді ұйымдастыру арқылы балалар популяциясына аурудың экзогендік қауіп фак-

торларының әсер ету қарқындылығын төмендетуден тұрады; аурудың пайда болу қаупі "өте жоғары" және "жоғары" аумақтардағы халық санының өсуін шектеу; жоғары қауіпті балалар ағзасының тұрақтылығын арттыру жаңа туған нәрестелердегі аталық ұрық безі ауруларының жиілігінің жоғарылауы жаңа диагностикалық әдістерді әзірлеуді қажет етті. пренаталдық диагностика жүргізу және аталық ұрық безінің ауруларының дамуы бойынша жаңа туғандар арасында қауіпқатер тобын бөлу. Алынған мәліметтер негізінде неонатальды скринингке арналған диагностикалық бағалау кестелерін қолдана отырып, Түркістан облысындағы аталық ұрық безі ауруларының патологиясын ерте анықтау және қауіп топтарын қалыптастыру бағдарламасы жасалды.

Қорытынды. Осылайша, Түркістан облысындағы балалардың аталық ұрық безінің ауруларының таралуы, даму қаупінің себептері мен факторлары туралы жүргізілген зерттеулер мен алынған мәліметтер алдын алу шараларының стратегиясын, бастапқы буын мен мамандандырылған Денсаулық сақтау мекемелерінің қызметінің басымдықтарын анықтауға, негізделген басқарушылық шешімдер қабылдауға мүмкіндік берді. Зерттеу барысында алынған материалдар "аймақтық деңгейде балалар хирургиясы" бейіні бойынша мамандандырылған көмек көрсетуді ұйымдастыру мен жақсарту бойынша ұсыныстарды негіздеуге мүмкіндік береді. Балалардағы гидроцеле кезінде склеротерапияның жетілдірілген әдісін қолдана отырып, науқастарды емдеудің нәтижелері негізінде аурудың қайталану қаупін азайтуға болады. Практикалық денсаулық сақтау саласында аталық ұрық безінің аурулары бар науқастарды минималды инвазивті, экономикалық жағынан үнемді және тиімді әдіспен емдеу бойынша ұсыныстар ұсынылған.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1 Альбицкий ВЮ, Модестов А А, Антонова Е В. Современные подходы к изучению заболеваемости детского населения. Рос педиатр журн 2015; (4): 4 – 7.
2 Игнатова М С. Актуальные вопросы педиатрической нефрологии. Нефрология 2011; (1): 11-16
3 Маковецкая ГА, Мазур ЛИ, Куликова НИ и др. Совершенствование нефрологической помощи в регионе на основе мониторинга заболеваемости и эволюции болезней почек у де- тей. Рос педиатр журн 2011; 1: 37- 41.
4 Баранов АА, Сергеева ТВ. Достижения и перспективы нефрологии детского возраста. Вопр совр педиатр 2007; (6): 20-24.
5 Папаян АВ, Савенкова НД. Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для врачей. Левша- Санкт- Петербург, СПб., 2008; 600.
6 Шляхтенко ЛИ. Основы эпидемиологии и эпидемиологическая диагностика неинфекционных болезней. Учебно- методическое пособие для врачей. СПб.: 1994; 162.
7 Потапова А И, ред. Оценка эпидемиологического риска здоровью на популяционном уровне при медико- гигиеническом ранжировании территорий. Пособие для врачей. - М.: 1999; 48
8 Марченко БИ. Здоровье на популяционном уровне: статистические методы исследования Руководство для врачей. Сфинкс, Таганрог, 1997; 425
9 Антонова И В. Анализ частоты и структуры пороков развития органов мочевой и половой системы у новорождённых детей г. Омска. //Педиатрия 2010; 89 (3): 135-137
10 Комплексное определение антропотехногенной нагрузки на водные объекты, почву, атмосферный воздух в районах селитебного освоения (методические указания, утверждённые Госкомсанэпиднадзора РФ 26.02.1996 г., №01-19/17-17)
11 Ковальчук ВК. Гигиенические аспекты формирования мочекаменной болезни у детского населения региона (на примере Приморского края): автореф. дис. д-ра мед. наук. - М., 2005; 48.
12 Лучанинова ВННиАН, Семешина ОВ. Эпидемиология заболеваний мочевыводящей системы у детей в Приморском крае. Материалы I съезда педиатров Дальнего Востока «Ак- туальные вопросы охраны материнства и детства на совре- менном этапе» (20–21 мая 2010 г.). - Хабаровск, 2010; 171-172
13 Ни А. Болезни почек и мочевых путей у детей Приморского края: автореф.дис. ... д-ра мед. наук. - М.: 2005; 48.
14 Нина, Лучанинова В Н, Ковальчук ВК и др. Роль сезонных факторов в развитии болезней мочевой системы у детей. Рос вест педиатр перинатол 2011; (1): 44-46.
15 Игнатова М С. Актуальные проблемы нефрологии детского возраста в начале XXI века. //Педиатрия 2006; 6: 6-13.
16 Рзаев А. Ю. Прямое рентгеноконтрастирование яичка (орфография) и некоторые диагностические возможности этого метода / А. Ю. Рзаев // Вестн. рентгенологии и радиологии. - 1984. - № 2. - С. 36 - 42.
17 Рудакова Э. А. Травма яичка у детей / Э. А. Рудакова, Г. В. Сазанова, О. В. Репета.//V-й Российский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». – М.: 2018. - С. 534-535.
18 Румянцева Г. Н. Использование современных технологий в диагностике и лечении детей с крипторхизмом / Г. Н. Румянцева, В. Н. Картащев, В. К. Чемарин // I Всероссийский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». - М, 2002. – С. 402.
19 Румянцева Г. Н. Перекрут яичка при его паховой ретенции / Г. Н. Румянцева, А. А. Юсуфов // Третий Российский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии».- М, 26-28 октября 2010. - С. 582.
20 Савченко О. Н. Возрастная динамика гормона роста, половых гормонов и влияние их на показатели физического развития детей и подростков / О. Н. Савченко, Jl. М. Скородок, М. Е. Коган. // Вопросы охраны материнства и детства. - 1998. - №9 - С. 36-41.

REFERENCES

1 Al'bickij VYU, Modestov A A, Antonova E V. Sovremennye podhody k izucheniyu zabolevaemosti detskogo naseleniya. Ros pediatr zhurn 2015; (4): 4 – 7.
2 Ignatova M S. Aktual'nye voprosy pediatricheskoj nefrologii. Nefrologiya 2011; (1): 11-16
3 Makoveckaya GA, Mazur LI, Kulikova NI i dr. Sovershenstvovanie nefrologicheskoj pomoshchi v regione na osnove monitoringa zabolevaemosti i evolyucii boleznej pochek u de- tej. Ros pediatr zhurn 2011; 1: 37- 41.
4 Baranov AA, Sergeeva TV. Dostizheniya i perspektivy nefrologii detskogo vozrasta. Vopr sovr pediatr 2007; (6): 20-24.
5 Papayan AV, Savenkova ND. Klinicheskaya nefrologiya detskogo vozrasta. Rukovodstvo dlya vrachej. Levsha- Sankt- Peterburg, SPb., 2008; 600.
6 SHlyahtenko LI. Osnovy epidemiologii i epidemiologicheskaya diagnostika neinfekcionnyh boleznej. Uchebno- metodicheskoe posobie dlya vrachej. SPb.: 1994; 162.
7 Potapova A I, red. Ocenka epidemiologicheskogo riska zdorov'yu na populyacionnom urovne pri mediko- gigienicheskom ranzhirovanii territorij. Posobie dlya vrachej. - M.: 1999; 48
8 Marchenko BI. Zdorov'e na populyacionnom urovne: statisticheskie metody issledovaniya Rukovodstvo dlya vrachej. Sfinks, Taganrog, 1997; 425

9 Antonova I V. Analiz chastoty i struktury porokov razvitiya organov mochevoj i polovoj sistemy u novorozhdyonnyh detej g. Omska. //Pediatriya 2010; 89 (3): 135-137
10 Kompleksnoe opredelenie antropotekhnogennoj nagruzki na vodnye ob"ekty, pochvu, atmosfernyj vozduh v rajonah selitebnogo osvoeniya (metodicheskie ukazaniya, utverzhdyonnye Goskomsanepidnadzora RF 26.02.1996 g., №01-19/17-17)
11 Koval'chuk VK. Gigienicheskie aspekty formirovaniya mochekamennoj bolezni u detskogo naseleniya regiona (na primere Primorskogo kraya): avtoref. dis. d-ra med. nauk. - M., 2005; 48.
12 Luchaninova VNNiAN, Semeshina OV. Epidemiologiya zabolevanij mochevyvodyashchej sistemy u detej v Primorskom krae. Materialy I s"ezda pediatrov Dal'nego Vostoka «Ak- tual'nye voprosy ohrany materinstva i detstva na sovre- mennom etape» (20–21 maya 2010 g.). - Habarovsk, 2010; 171-172
13 Ni A. Bolezni pochek i mochevyh putej u detej Primorskogo kraya: avtoref.dis. ... d-ra med. nauk. - M.: 2005; 48.
14 Nina, Luchaninova V N, Koval'chuk VK i dr. Rol' sezonnyh faktorov v razvitii boleznej mochevoj sistemy u detej. Ros vest pediatr perinatol 2011; (1): 44-46.
15 Ignatova M S. Aktual'nye problemy nefrologii detskogo vozrasta v nachale XXI veka. //Pediatriya 2006; 6: 6-13.
16 Rzaev A. YU. Pryamoe rentgenokontrastirovanie yaichka (orfografiya) i nekotorye diagnosticheskie vozmozhnosti etogo metoda / A. YU. Rzaev // Vestn. rentgenologii i radiologii. - 1984. - № 2. - S. 36 - 42.
17 Rudakova E. A. Travma yaichka u detej / E. A. Rudakova, G. V. Sazanova, O. V. Repeta.//V-j Rossijskij kongress «Sovremennye tekhnologii v pediatrii i detskoj hirurgii». – M.: 2018. - S. 534-535.
18 Rumyanceva G. N. Ispol'zovanie sovremennyh tekhnologij v diagnostike i lechenii detej s kriptorhizmom / G. N. Rumyanceva, V. N. Kartashchev, V. K. CHemarin // I Vserossijskij kongress «Sovremennye tekhnologii v pediatrii i detskoj hirurgii». - M, 2002. – S. 402.
19 Rumyanceva G. N. Perekrut yaichka pri ego pahovoj retencii / G. N. Rumyanceva, A. A. YUsufov // Tretij Rossijskij kongress «Sovremennye tekhnologii v pediatrii i detskoj hirurgii».- M, 26-28 oktyabrya 2010. - S. 582.
20 Savchenko O. N. Vozrastnaya dinamika gormona rosta, polovyh gormonov i vliyanie ih na pokazateli fizicheskogo razvitiya detej i podrostkov / O. N. Savchenko, Jl. M. Skorodok, M. E. Kogan. // Voprosy ohrany materinstva i detstva. - 1998. - №9 - S. 36-41.

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.

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.

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
Күнешов Қ.Р., D141 Медицина (8D10111-«Қоғамдық денсаулық сақтау») білім беру бағдарламасы бойынша 3-курс докторанты, Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық Қазақ-Түрік университеті; тел: +7 702 570 6070 / эл. пошта: kozhakhmet.kuneshov@ayu.edu.kz
Марат М.М., оқытушы, Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық Қазақ-Түрік университеті; тел: +7 776 770 9595 / эл. пошта: merey.marat@ayu.edu.kz
Турсынбаева Г.А., магистр оқытушы, Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық Қазақ-Түрік университеті; тел: +7 771 967 1010 / эл. пошта: tursynbaeva.gulzhazira@ayu.edu.kz
Танирбергенова С.Б., магистр оқытушы, Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық Қазақ-Түрік университеті; тел: +7 775 301 6889 / эл. пошта: samal.tanirbergenova@ayu.edu.kz
Алдабергенова Ш.А., магистр оқытушы, Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық Қазақ-Түрік университеті;
тел: +7 701 485 0985 / эл. пошта: shyray.aldabergenova@ayu.edu.kz

Received: 07 january 2023 / Accepted: 17 march 2023 / Published online: 30 april 2023
UDC 616.91/98
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.71.77.007

M.B. Abu[1], A.A. Imamussenova[1], L.K. Kudreyeva[1], N.Zh. Zhumasheva[1], A.M. Sarsenbayeva, K.M. Kedelbayeva[2]
[1]al-Farabi Kazakh National University, Almaty city, Republic of Kazakhstan
[2]Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty city, Republic of Kazakhstan

APPLICATION OF MOLYBDENUM-BASED BIOSENSORS IN THE DIAGNOSIS OF DISEASES

Resume: *Molybdenum transition metal compounds and nanoparticles have attracted much attention due to their unique physicochemical properties, multifunctional properties, and increased technological applications. This literature review reviewed the work of molybdenum compound biosensors based on research conducted over the past five years. Biosensors are analytical devices that combine a biological component and a physico-chemical component to produce a measured signal. In the course of the literature review, it was found that molybdenum-based biosensors were used to determine troponin-I, chronic myeloid leukemia, cyclic citrulline peptide, acetaminophen, Tau-381, dopamine, and epithelial cell adhesion molecules. It was found that these sensitive biomarkers are very effective for diagnosis, predicting the rate of development of the disease and rehabilitation, evaluating pharmacological treatment - one of the main obstacles in the study of diseases such as acute myocardial infarction, arthritis, cancer and Alzheimer's disease. As a result of the considered scientific works, such basic parameters of molybdenum-based biosensors as the detection limit relative to synthesis methods, electrochemical analysis methods, specificity, and the analysis under study were compared in tabular form. In general, the main purpose of this review is to conduct an analysis and a comprehensive review of the research work of molybdenum and its compounds used in the creation of a biosensor.*
Keywords: *biosensor; biomarker; troponin-I; molybdenum disulfide; molybdenum oxide; nanocomposite.*

М.Б. Әбу[1], А.А. Имамусенова [1] Л.К. Кудреева[1], Н.Ж. Жумашева[1], А.М. Сарсенбаева, К.М. Кедельбаева[2]
[1]әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы
[2]С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

МОЛИБДЕН НЕГІЗІНДЕГІ БИОСЕНСОРЛАРДЫҢ АУРУЛАРДЫ ДИАГНОСТИКАЛАУДА ҚОЛДАНЫЛУЫ

Түйін: Ауыспалы металл молибденнің қосылыстары мен нанобөлшектері ерекше физика-химиялық қасиеттеріне, көп құрылымды функционалды қасиеттеріне және технологиялық қосымшалардың көбеюіне байланысты үлкен назар аударды. Бұл әдеби шолу жұмысында соңғы бес жыл ішінде жүргізілген зерттеулерге сүйене отырып, молибден қосылысы негізіндегі биосенсорлардың жұмыстары қарастырылды. Биосенсорлар дегеніміз - ол биологиялық компонентті және өлшенетін сигнал алу үшін физика-химиялық компонентті біріктіретін аналитикалық құрылғылар. Әдеби шолу барысында молибден негізіндегі биосенсорлардың тропонин-I, созылмалы миелолейкоз, циклді цитруллинді пептид, ацетаминофен, Tau-381, допамин, эпителий жасушаларының адгезия молекуласын анықтау үшін қолданылғандығы анықталды. Аталған сезімтал биомаркерлер жедел миокард инфарктісі, артрит, қатерлі ісік және Альцгеймер сынды аурулар-

Б. Әбу[1], А.А. Имамусенова [1], Л.К. Кудреева[1] Н.Ж. Жумашева[1], А.М. Сарсенбаева, К.М. Кедельбаева[2]
[1]Казахский национальный университет имени аль-Фараби, г. Алматы, Республика Казахстан
[2]Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан

EPIDEMIOLOGY AND CAUSES OF TESTICULAR DISEASES IN CHILDREN OF TURKESTAN REGION

Резюме: Соединения и наночастицы переходного металла молибдена привлекли большое внимание благодаря своим уникальным физико-химическим свойствам, многофункциональным свойствам и увеличению технологических применений. В этой литературной обзорной работе были рассмотрены работы биосенсоров на основе соединения молибдена на основе исследований, проведенных в течение последних пяти лет. Биосенсоры - это аналитические устройства, которые объединяют биологический компонент и физико-химический компонент для получения измеряемого сигнала. В ходе литературного обзора было установлено, что биосенсоры на основе молибдена использовались для определения тропонина-I, хронического миелолейкоза, циклического цитруллинового пептида, ацетаминофена, Tau-381, дофамина, молекулы адгезии клеток эпителия. Установлено, что перечисленные чувствительные биомаркеры

ды зерттеу кезіндегі негізгі кедергілердің бірі - диагноз қою, аурудың даму жылдамдығын болжау және оңалту, фармакологиялық емдеуді бағалау үшін өте тиімді екені анықталған. Қарастырылған ғылыми еңбектер нәтижесінде молибден қосылысы негізіндегі биосенсорлардың синтезделу әдістеріне, электрохимиялық талдау әдістеріне, ерекшелігіне, зерттелетін аналитке қатысты анықтау шегі сияқты негізгі параметрлері кесте түрінде салыстырылды. Жалпы, бұл шолудың негізгі мақсаты биосенсор жасауда қолданылып жүрген молибден және оның негізіндегі қосылыстардың зерттеу жұмыстарына талдау жүргізіп, жан-жақты шолу жасау.

Түйінді сөздер: биосенсор; биомаркер; тропонин- I; молибден дисульфиді; молибден оксиді; нанокомпозит.

очень эффективны для диагностики, прогнозирования скорости развития заболевания и реабилитации, оценки фармакологического лечения - одного из основных препятствий при изучении таких заболеваний, как острый инфаркт миокарда, артрит, рак и болезнь Альцгеймера. В результате рассмотренных научных работ были сопоставлены в табличной форме такие основные параметры биосенсоров на основе молибденового соединения, как предел обнаружения относительно методов синтеза, методов электрохимического анализа, специфичности, исследуемого анализа. В целом, основной целью данного обзора является проведение анализа и всестороннего обзора исследовательских работ молибдена и соединений на его основе, используемых при создании биосенсора.

Ключевые слова: биосенсор; биомаркер; тропонин-I; дисульфид молибдена; оксид молибдена; нанокомпозит/

Introduction

Molybdenum is a transition metal that is mechanically strong, conducts electric current well and this metal is refractory, has a high melting point. Due to its various properties, molybdenum oxides, molybdenum sulfides, molybdenum carbide, molybdenum diselenide are widely used in electronics, in the manufacture of sensors, in energy storage devices, in the manufacture of batteries, as superconductors, as thermal materials and in electrochrome systems [1-3]. Studies by foreign scientists have shown the sensitivity of thin-film molybdenum oxides to various gases, such as NO, NO2, NH3, at high temperatures [4, 5]. In the following research, the area of application of molybdenum oxides (MoO2, MoO3) as an anode material with good speed for lithium-ion batteries is considered [6]. [7] The article discusses a research work on the development of thin-film molybdenum oxide hybrid superconductors.

In this article, we examined the application area of molybdenum-based compounds as biosensors. Molybdenum-based compounds, which is widely used in the field of biosensors, can be divided into two groups. First, these are transition metal oxides consisting of MoO2 and MoO2. Nanomaterials based on molybdenum oxide, which have optical absorption properties, are widely used in the manufacture of biosensors for photothermal cancer therapy [8]. The second group is transition metal dichalcogenides consisting of molybdenum disulfide (MoS2). Two-dimensional (2D) transition metal dichalcogenides are of great research interest due to their excellent optical properties, large surface area, intercalated morphology, and electrochemical catalytic activity [9]. [10] The authors of this article considered a large-scale production of biosensors based on molybdenum disulfide.

In general, the evaluation of analyzed substances using biochemical ways has received great attention over the past few decades due to the growing demand for cost-effective and reliable methods and devices for medical diagnostics and environmental monitoring. Biosensors are a promising solution in this direction. A biosensor is a transducer device capable of transmitting real digital or semi-digital analytical information using a biological recognition element (bioreceptor) that is in direct contact with an electrochemical transducer (converter) element. The bioreceptor recognizes and interacts with the analyzed substance to obtain a biological signal. Any biological element, such as an enzyme, DNA, antibody, whole cells, tissues, organelles, etc., is used as a bioreceptor. According to various biological recognition elements, biosensors can be divided into cellular sensors, immunosensors, microbial sensors, enzyme sensors, and DNA sensors. Based on the elements of signal conversion, biosensors can be classified into optical, mass, electrochemical, and thermal biosensors [11]. Electrochemical biosensors are the most studied and used biosensors due to their low detection threshold, specificity, ease of construction and ease of use. Currently, it is widely used in the medical field due to its effective properties, in particular due to its ease of use, possible miniaturization, portability and low cost.

In this paper was shown a brief overview of the work of molybdenum-based compounds in the field of medicine, and was investigated the creation of biosensors with high sensitivity to general biological objects. In general, the main purpose of this article is to analyze and provide a comprehensive overview of the research work of molybdenum and its compounds used in the manufacture of biosensors. The relevance of the article is a generalized review of biosensors developed for the early diagnosis of dangerous diseases that cause death of people, which is of particular concern to researchers in the field of modern medicine.

2. MAIN PART

Molybdenum nanostructures, due to their attractive electrochemical and photoelectric properties, have recently been widely used in the production of biosensors. Over the past few decades, nanotechnology has developed

rapidly. Different nanomaterials are gradually being used in different industries. The widespread use of nanomaterials in many industries or in medicine is increasing the interest of researchers not only from a technical point of view, but also from a safety point of view [12].

Molybdenum disulfide (MoS2) is a two-dimensional layered nanomaterial with a graphene-like structure that has piqued the curiosity of numerous researchers. Biosensors made of molybdenum disulfide (MoS2) are currently frequently employed in medicine [13-15].

According to reports from the World Health Organization, cardiovascular diseases (CVD), including acute myocardial infarction (AMI), are currently one of the leading causes of death among men and women in the around of the world. Among many molecular biomarkers, cardiac troponin is considered as the most reliable biomarker for the diagnosis of AMI [16, 17]. [18] the authors of the article made a new electrochemical biosensor based on the MoS2 nanomaterial for the determination of troponin I (cTnI) in the biomolecule and successfully used it to determine Troponin I (TnI) in human blood. As known, among cardiovascular diseases, the most common is acute myocardial infarction (AMI). To diagnose this disease, there are biomarkers called troponin for clinical treatment. Thus, troponin is a group of proteins found in the heart muscle (myocardium). In general, the authors of the article conducted a study and made an electrode modified by deposition of molybdenum disulfide on a glass carbon electrode (GCE) for the determination of troponin. The prepared biosensor was compared and made test with the traditional Au/GCE biosensor in human blood samples. As a result, the troponin detection limit of the Au/GCE biosensor was 1.23 μm (micrometer), and the detection limit of the MoS2/ GCE-based biosensor was 0.95 μm (micrometer). The electrochemical properties of the electrode were investigated by electrochemical impedance spectroscopy (EIS). Thus, it can be noted that the two tested biosensors have showed a very high selectivity property for detecting Troponin I (cTnI) in human blood serums.

Malaysian researchers have also produced a hybrid biosensor based on molybdenum disulfide (MoS2) that can detect troponin I. To improve the electrochemical characteristics of MoS2, it was synthesized by an inexpensive hydrothermal method with nanotubes of cellulose acetate (CA) obtained by electrospinning technique and obtained a hybrid of CA- MoS2. The resulting hybrid screen was modified on a screen printing electrode (SPE) and carried out an impedance analysis of the properties of the modified electrode. To check the sensitivity of the obtained biosensor to Troponin I, first of all, an analysis of pure Troponin I for itself was performed, and then an analysis was performed to determine Troponin I in human blood serum. The hybrid biosensor has proven to have excellent sensitivity and selectivity, as it can detect Troponin I in human blood serum at concentrations up to 10 fm even in the presence of other biomolecules [19]. To detect Troponin I at low concentrations, MoS2-based immunosensors were also investigated by Chinese researchers in their work [20].

Currently, biosensors play a crucial role in detecting cancer biomarkers, as they are protative, easy to use, and able to analyze in definite time [21]. Among the various biomarkers, the epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) is considered as a predictive biomarker of the tumor, which is visible in most cancer cells [22]. [23] the authors of the article invented a modified electrode by synthesizing molybdenum disulfide nanocomposite with graphene oxide (MoS2 – rGo) to determine the biomarkers of the adhesion molecule of epithelial cells (EpCAM), electrophoretic deposition of it with indium tin oxide (ITO). The electrochemical properties of a modified electrode were studied by electrochemical impedance spectroscopy (EIS). Determined the effective concentration of biomarker detection using the differential pulse voltamperometry (DPV) method. Electrochemical results confirm that a MoS2 - rGO / ITO - based biosensor can detect an anti-ECAM biomarker in the concentration range of 0.001-20 ng/mL. The detection limit of the biosensor is 44.22 fg/ml. Thus, the developed biosensor showed good selectivity, reproducibility and stability to epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) biomarkers.

In addition, Indian researchers [24] developed an electrochemical biosensory platform by immobilizing molybdenum disulfide nanocomposite with polyaniline (PANI- MoS2) to detect chronic myeloleucosis (CM). To study the crystal structure and morphological properties of the pani- MoS2 nanocomposite, scanning electron microscope (SEM), transmission electron microscope (TEM), X-ray diffraction analysis, Raman spectroscopy methods were used. The nanocomposite has such remarkable properties as a large area of the electroactive surface, excellent conductivity, so it is very effective for use as an electrode material for the production of an electrochemical DNA biosensor. The researchers synthesized this nanocomposite and precipitated it with indium tin oxide (ITO), creating a biosensor sensitive to chronic myeloleucosis. Chronic myeloid leukemia (CML) is a rare type of cancer in the bone marrow, inside the bones where blood cells are formed [25, 26]. The developed biosensor has a high sensitivity and a low detection limit (3·10-18 M). The active relationship of the synthesized nanocomposite PANI- MoS2 with each other was studied by Korean researchers in their research paper [27]. They examined biosensors sensitive to cyclic citrulline peptide (CCP), which is a predictive biomarker for early detection of rheumatoid arthritis. In this work, MoS2 nanoparticles were dripped onto a screen printing electrode to make an electrode base matrix, and a thin layer of polyanillin (PANI) was electropolymerized to MoS2/SPE. Thus, a modified electrode sensitive to the biomarker cyclic citrulline peptide (CCP) was made, the electrochemical properties of which were studied by cyclic voltamperometry (CV) and electrochemical impedance spectroscopy (EIS) methods. To study the use of the biosensor, the sensor was applied to human serum samples containing

cyclic citrulline peptide (CCP) antibodies, with a detection limit of 0.22 IU/ml. The developed biosensor has several advantages over other described works.

Thus, we can see from the above articles that molybdenum disulfide nanostructures have broad prospects for photothermic treatment of tumors and other biomedical areas due to their chemical and optical properties. A brief overview of its future prospects in biomedicine can be seen in the work of Chinese researchers [28].

Acetaminophen is a popular class of aniline medications that are widely used to treat fever caused by colds or flu, or to relieve mild or moderate illness such as headaches, muscle aches. In general, it is considered mild, long-lasting and safe when taken in a prescribed dose. Thus, some patients mistakenly believe that taking acetaminophen for a long time or in an overdose can quickly relieve pain, because overdose is very harmful to human health, especially to the kidneys [29]. Until now, there are various analytical methods for determining the concentration of acetaminophen in tablets and body fluids [30], but in recent times, widespread attention has been paid to the method of rapid, sensitive, environmentally friendly, economical operation and accurate determination of nanocomposite on a modified electrode based on electrochemical sensors. Foreign researchers, based on molybdenum trioxide, have developed a biosensor sensitive to acetamino-

Table 1 - Comparison table of molybdenum-based biosensors

Analyte	Electrode composition	Research methods	Detection limit	Advantages	Used references
cTnI	MoS2 / GCE	· SEM · EIS · TTB	0,95 pm	· Materials are cheap · Highly selective	[18]
cTnI	CA-MoS2 / SPE	· Hydrothermal synthesis · EIS · X-ray diffraction analysis	10 Fm	· Highly selective · Stable	[19]
cTnI	Au/Co-BDC / MoS2	· Synthesis · TEM · Chronoamperometry · CV, · EIS	3,02 fg/ml	· Highly sensitive · Stability up to 35 days	[20]
EpCAM	MoS2 -rGO / ITO	· Biomolecular synthesis · X-ray diffraction analysis · EIS · DPV	44,22 fg/ml	· Highly sensitive · Stable	[23]
CML	PANI-MoS2 / ITO	· SEM, TEM · X-ray diffraction analysis · Raman spectroscopy · ИС	3*10-18 M	· High permeability of nanocomposite · Stability up to 42 days	[24]
aCCP	PANI / MoS2/ SPE	· SEM, · ТЭМ · X-ray diffraction analysis · CV · EIS	0.22 IU/ml	· High repeatability · Stability up to 4 weeks	[27]
AP	ZnO-MoO3-C/GCE	· Synthesis · SEM, X-ray diffraction analysis · CV, DPV	1,14 μm	· Eco-friendly method	[31]
DA	2,6 DAP-ERGO/ MoO3	· X-ray diffraction analysis · Raman spectroscopy · DPV, CV	0,025 μm	· The device is simple	[32]
Tau-381	AuNPs / MoSe2 -NSs	· Ultrasonic exfoliation method · SEM · PhE · EIS	0,3 Fm	· Well synthesis of Mo, Se and Au elements with each other · The device is simple · Stability up to 28 days	[37]
cTnI	APTES / nMo3Se4-Rgo / ITO	· Hydrothermal synthesis · X-ray diffraction analysis, SEM · TEM · CV	1 fg/ml	· Stability up to 52 days	[40]

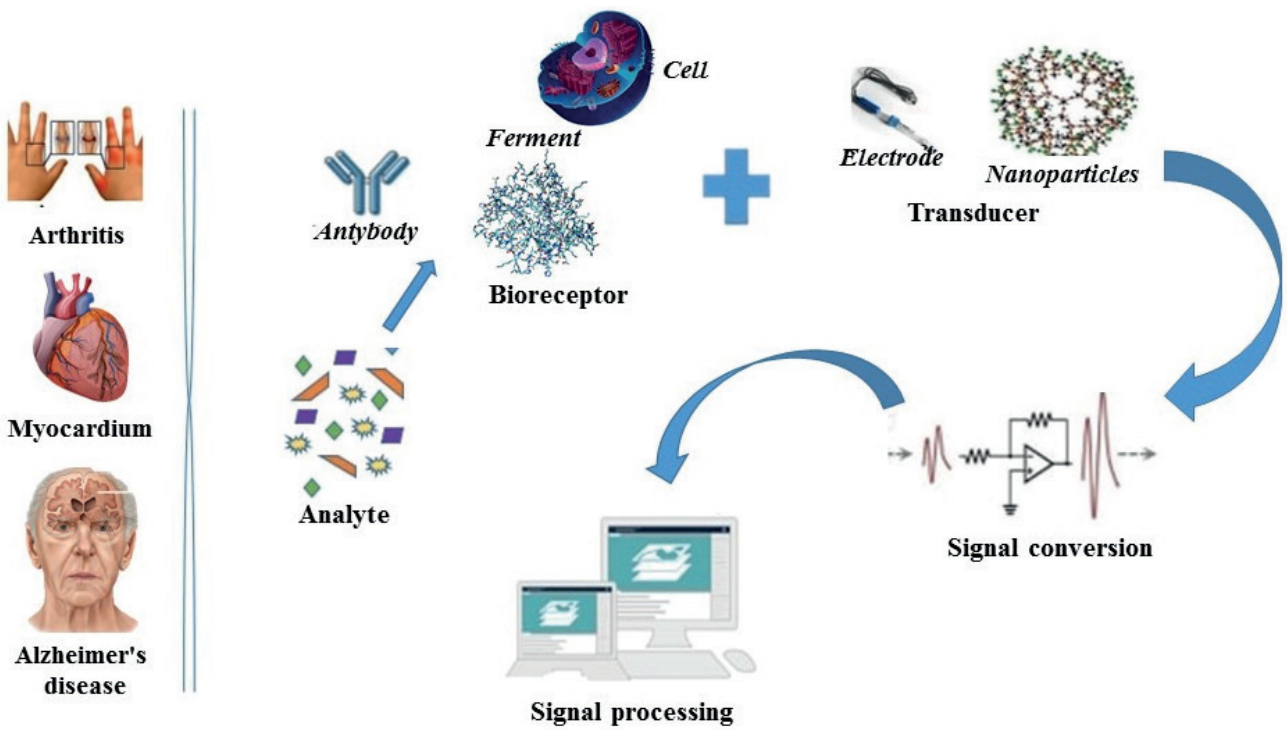
phen and experimentally tested it. In their research, scientists synthesized molybdenum trioxide with zinc oxide and carbon nanoparticles (ZnO-MoO2 –C) by thermal heating and obtained an electrode modified by deposition in a glassy carbon electrode (rGCE). The results of structural, morphological and electrochemical studies have shown that the nanostructure is confirmed to form a stable and effective electroactive material by binding carbon to oxygen in transition metal oxide. Most importantly, the ZnO-MoO3-C/GCE-based electrochemical sensor provides a wide linear range and high sensitivity to acetaminophen, selectivity and reproducibility.The effectiveness of the proposed sensor has been tested and confirmed in human serum and tablet samples [31].

Most of the research works on electrochemical sensors based on molybdenum oxide is aimed to the detection of glucose, dopamine, and bisphenol A [32-36].

[37] the article discusses the problem of creating a biosensor by photoelectrochemical (PhE) method to determine the TAU-381 protein, which is an important biomarker in the pathogenesis of Alzheimer's disease. Alzheimer's disease, one of the most important diseases currently being studied by the World Health Organization [38 - 39]. The most basic sign of this disease is memory loss in humans. In this research paper, gold-modified (Au /MoSe2) electrodes were developed to determine the TAU-381 protein based on the nanocomposite molybdenum diselenide (MoSe2). In general, molybdenum diselenide (MoSe2) is a strongly bonded compound of molybdenum, a transition metal with high electronegativity. All photoelectrochemical (PhE) and electrochemical impedance spectroscopy (EIS) measurements were made on the three-electrode electrochemical apparatus CHI-660e. Carbon paste was used as the working electrode, saturated calomel as the reference electrode, and platinum wires were used as the auxiliary electrode. Thus, we can note that a photoelectrochemical biosensor bound to an enzyme has been successfully developed to detect the TAU-381 protein. It has a low detection limit of 0.3 Fm and a high sampling rate compared to other biosensors. This work provided a promising protocol for the determination of the TAU-381 protein with high selectivity.

It should be noted that most of the molybdenum-based research over the past five years is directly related to the medical field. Summing up the work of all the biosensors described above, we made a generalized comparison of molybdenum-based biosensors, which are currently being discussed in detail in Table 1. In the table, we gave a brief description of the biosensor, i.e. we focused on its composition, research methods, specifics, type of analysis and the limits of its determination.

Comparing the research work in Table 1, a very effective and sensitive biosensor for the Troponin –I biomarker was made on the basis of nanostructured molybdenum tetraselenide. As can be seen from the table, the limit of determination of this biosensor for troponin–I is 1 fg/ml. At the same time, it has a higher stability compared to other biosensors, which experimentally showed a stability of up to 52 days [40]. Meanwhile, Chinese researchers have found that the elements Mo, Se and Au are well synthesized with each other, have invented and experimentally tested a biosensor sensitive to the TAU - 381 protein biomarker, which is very effective for early diagnosis of Alzheimer's disease.



Graphic annotation

3. Conclusion

In conclusion, we can say that molybdenum compounds and nanoparticles have been utilized in the creation of biosensors due to their unique physico-chemical properties, and their prospects in biomedicine are high. Based on the research work of foreign scientists, the use of molybdenum-based biosensors to identify biomarkers such as Troponin-I, chronic myeloleucosis, cyclic citrulline peptide, acetaminophen, Tau-381, dopamine, epithelial cell adhesion molecule has been studied and experimentally proven. In general, modified gold-based electrodes have been used for many years to detect these named biomarkers. Molybdenum-based biosensors demonstrate an effective ability and sensitivity to detect biomolecules in human serum. In addition, these compounds, due to their low cost in biosensors, are more cost-effective than gold as an electrode material. Thus, molybdenum-based biosensors allow us to use them as portable biosensors with the ability to reliably and quickly detect the onset of cardiac myocardial infarction, cancer, and Alzheimer's disease.

Declaration of financial and other relations

All authors participated in the made of the research concept and design and writing the manuscript. The final version of the manuscript was reviewed and approved by all authors. The authors did not charge for the study. There are no conflicts of interest between authors.

Authors ' contribution to the article

Kudreeva Leila Kadirsizovna- concept of scientific work; final approval of the published manuscript.

Zhumasheva Nazerke Zhanatovna, Dauletbay Akbar-obtaining data, analyzing and processing it; making intellectually significant adjustments to the content of the work.

Kedelbaeva Kamilya Maratovna, Abu Moldir Bakytzhanovna, Imamussenova A.A-checked the structure of the Literary Review and took part in writing conclusions in Russian and English.

REFERENCES

1 Saji V.S., Lee C.W. Molybdenum, molybdenum oxides, and their electrochemistry // ChemSusChem. 2012. Vol. 5, № 7. P. 1146–1161. PMID: 22693154. DOI: 10.1002 / cssc.201100660

2 Samdani K.J., Joh D.W., Lee K.T. Molybdenum carbide nanoparticle-decorated 3D nitrogen-doped carbon flowers as an efficient electrode for high-performance, all-solid-state symmetric supercapacitors // J. Alloys Compd. Elsevier B.V., 2018. Vol. 748. P. 134–144. DOI: 10.1016 / J.JALLCOM.2018.03.139

3 Bauer D. et al. Mixed molybdenum and vanadium oxide nanoparticles with excellent high-power performance as Li-ion battery negative electrodes // Electrochim. Acta. Elsevier Ltd, 2019. Vol. 322. P. 134695. DOI: 10.1016/j. electacta.2019.134695

4 Pathan H.M. et al. Electrosynthesis of molybdenum oxide thin films onto stainless substrates // Electrochem. commun. 2006. Vol. 8, № 2. P. 273–278. DOI: 10.1016 / j.elecom.2005.11.022

5 Qin X. et al. Molybdenum sulfide/citric acid composite membrane-coated long period fiber grating sensor for measuring trace hydrogen sulfide gas // Sensors Actuators, B Chem. Elsevier, 2018. Vol. 272, № May. P. 60–68. DOI: 10.1016/j.snb.2018.05.152

6 Yang L.C. et al. MoO2 synthesized by reduction of MoO3 with ethanol vapor as an anode material with good rate capability for the lithium ion battery // J. Power Sources. 2008. Vol. 179, № 1. P. 357–360. DOI: 10.1016/j.jpowsour.2007.12.099

7 Upadhyay K.K. et al. Electrodeposited MoO x films as negative electrode materials for redox supercapacitors // Electrochim. Acta. Elsevier Ltd, 2017. Vol. 225. P. 19–28. DOI: 10.1016/j.electacta.2016.12.106

8 Dhas N. et al. Molybdenum-based hetero-nanocomposites for cancer therapy, diagnosis and biosensing application: Current advancement and future breakthroughs // J. Control. Release. Elsevier B.V., 2021. Vol. 330, № October 2020. P. 257–283. DOI: 10.1016/j.jconrel.2020.12.015

9 Zhu X. et al. Recent advances in synthesis and biosensors of two-dimensional MoS2 // Nanotechnology. IOP Publishing, 2019. Vol. 30, № 50. DOI: 10.1088 / 1361-6528 / ab42fe

10 Naylor C.H. et al. Scalable Production of Molybdenum Disulfide Based Biosensors // ACS Nano. 2016. Vol. 10, № 6. P. 6173–6179. DOI: 10.1021/ acsnano. 6b02137

11 Sawant S.N. From Biopolymer Composites // Biopolymer Composites in Electronics. Elsevier Inc., 2017. 353–383 p.

12 Sobańska Z. et al. Biological effects of molybdenum compounds in nanosized forms under in vitro and in vivo conditions // Int. J. Occup. Med. Environ. Health. 2020. Vol. 33, № 1. P. 1–19. DOI: 10.13075 / ijomeh.1896.01411

13 Dalila R N. et al. Current and future envision on developing biosensors aided by 2D molybdenum disulfide (MoS 2) productions // Biosens. Bioelectron. Elsevier B.V., 2019. Vol. 132, № March. P. 248–264. DOI: 10.1016/j.bios.2019.03.005

14 Guo Y., Li J. MoS2 quantum dots: synthesis, properties and biological applications // Mater. Sci. Eng. C. Elsevier B.V, 2020. Vol. 109. P. 110511. DOI: 10.1016/j.msec.2019.110511

15 Kasinathan K. et al. Cyclodextrin functionalized multi-layered MoS2 nanosheets and its biocidal activity against pathogenic bacteria and MCF-7 breast cancer cells: Synthesis, characterization and in-vitro biomedical evaluation // J. Mol. Liq. Elsevier B.V, 2021. Vol. 323. P. 114631. DOI: 10.1016/j.molliq.2020.114631

16 Pourali A. et al. Voltammetric biosensors for analytical detection of cardiac troponin biomarkers in acute myocardial infarction // TrAC - Trends Anal. Chem. Elsevier Ltd, 2021. Vol. 134. P. 116123. DOI: 10.1016/j.trac.2020.116123

17 Sze J. et al. Cardiac Troponin and its Relationship to Cardiovascular Outcomes in Community Populations - A Systematic Review and Meta-analysis // Hear. Lung Circ. Australian and New Zealand Society of Cardiac and Thoracic Surgeons (ANZSCTS) and the Cardiac Society of Australia and New Zealand (CSANZ), 2016. Vol. 25, № 3. P. 217–228. DOI: 10.1016/j.hlc.2015.09.001

18 Qiao X. et al. Novel electrochemical sensing platform for ultrasensitive detection of cardiac troponin I based on aptamer-MoS2 nanoconjugates // Biosens. Bioelectron. Elsevier B.V., 2018. Vol. 113, № May. P. 142–147. DOI: 10.1016/j.bios.2018.05.003

19 Vasudevan M. et al. Cellulose acetate-MoS2 nanopetal hybrid: A highly sensitive and selective electrochemical aptasensor of Troponin I for the early diagnosis of Acute Myocardial Infarction // J. Taiwan Inst. Chem. Eng. Elsevier B.V., 2021. Vol. 000. P. 1–9. DOI: 10.1016/j.jtice.2021.01.016

20 Zhao H. et al. Electrochemical immunosensor based on Au/Co-BDC/MoS2 and DPCN/MoS2 for the detection of cardiac troponin I // Biosens. Bioelectron. 2021. Vol. 175, № October 2020. DOI: 10.1016/j.bios.2020.112883

21 Soni A. et al. Electrochemical genosensor based on template assisted synthesized polyaniline nanotubes for chronic myelogenous leukemia detection // Talanta. Elsevier B.V., 2018. Vol. 187, № May. P. 379–389. DOI: 10.1016/j.talanta.2018.05.038

22 Fagotto F., Aslemarz A. EpCAM cellular functions in adhesion and migration, and potential impact on invasion: A critical review // Biochim. Biophys. Acta - Rev. Cancer. Elsevier B.V, 2020. Vol. 1874, № 2. P. 188436. DOI: 10.1016/j.bbcan.2020.188436

23 Jalil O., Pandey C.M., Kumar D. Highly sensitive electrochemical detection of cancer biomarker based on anti-EpCAM conjugated molybdenum disulfide grafted reduced graphene oxide nanohybrid // Bioelectrochemistry. Elsevier B.V., 2021. Vol. 138. P. 107733. DOI: 10.1016/j.bioelechem.2020.107733

24 Soni A. et al. Highly efficient Polyaniline-MoS 2 hybrid nanostructures based biosensor for cancer biomarker detection // Anal. Chim. Acta. Elsevier Ltd,

2019. Vol. 1055. P. 26–35. DOI: 10.1016/j.aca.2018.12.033
25 Atallah E. et al. CML-246: Systematic Literature Review of the Efficacy of Available Interventions for Patients with Chronic-Phase (CP) Chronic Myeloid Leukemia (CML) Who Have Previously Been Treated with ≥2 Lines of Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) // Clin. Lymphoma Myeloma Leuk. Elsevier Inc., 2020. Vol. 20, № September. P. S238–S239. DOI: 10.1016/S2152-2650(20)30823-5
26 Urabe A. Chronic myelogenous leukemia // Nippon rinsho. Japanese J. Clin. Med. 2006. Vol. 64, № 7. P. 1286–1290.
27 Panneer Selvam S., Chinnadayyala S.R., Cho S. Electrochemical nanobiosensor for early detection of rheumatoid arthritis biomarker: Anti- cyclic citrullinated peptide antibodies based on polyaniline (PANI)/MoS2-modified screen-printed electrode with PANI-Au nanomatrix-based signal amplification // Sensors Actuators B Chem. Elsevier B.V., 2021. № January. P. 129570. DOI: 10.1016/j.snb.2021.129570
28 Lu J. et al. Molybdenum disulfide nanosheets: From exfoliation preparation to biosensing and cancer therapy applications // Colloids Surfaces B Biointerfaces. 2020. Vol. 194, № March. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2020.111162
29 Su C. et al. A highly sensitive sensor based on a computer-designed magnetic molecularly imprinted membrane for the determination of acetaminophen // Biosens. Bioelectron. Elsevier B.V., 2020. Vol. 148. P. 111819. DOI: 10.1016/j.bios.2019.111819
30 Montaseri H., Forbes P.B.C. Analytical techniques for the determination of acetaminophen: A review // TrAC - Trends Anal. Chem. Elsevier B.V., 2018. Vol. 108. P. 122–134. DOI: 10.1016/j.trac.2018.08.023
31 Liu C. et al. Fabrication of a novel nanocomposite electrode with ZnO-MoO3 and biochar derived from mushroom biomaterials for the detection of acetaminophen in the presence of DA // Microchem. J. Elsevier B.V., 2021. Vol. 161, № September 2020. P. 105719. DOI: 10.1016/j.microc.2020.105719
32 Roy N., Yasmin S., Jeon S. Effective electrochemical detection of dopamine with highly active molybdenum oxide nanoparticles decorated on 2, 6 diaminopyridine/reduced graphene oxide // Microchem. J. Elsevier, 2020. Vol. 153, № December. P. 104501. DOI: 10.1016/j.microc.2019.104501
33 Singh G., Kushwaha A., Sharma M. Electrochemistry of rGO-Cu3H2Mo2O10 cuboidal nanostructures: An effective detection of neurotransmitter dopamine in blood serum sample // J. Electroanal. Chem. Elsevier B.V., 2021. Vol. 880. P. 114889. DOI: 10.1016/j.jelechem.2020.114889
34 Mohamed Azharudeen A. et al. Selective enhancement of non-enzymatic glucose sensor by used PVP modified on α-MoO3 nanomaterials // Microchem. J. Elsevier, 2020. Vol. 157, № May. P. 105006. DOI: 10.1016/j.microc.2020.105006
35 Antoniazzi C. et al. Molybdenum trioxide incorporated in a carbon paste as a sensitive device for bisphenol A monitoring // Microchem. J. 2020. Vol. 159, № September. DOI: 10.1016/j.microc.2020.105528
36 Cong Y. et al. Fabrication of electrochemically-modified BiVO4-MoS2-Co3O4composite film for bisphenol A degradation // J. Environ. Sci. (China). 2021. Vol. 102. P. 341–351. DOI: 10.1016/j.jes.2020.09.027
37 Hun X., Kong X. An enzyme linked aptamer photoelectrochemical biosensor for Tau-381 protein using AuNPs/MoSe2 as sensing material // J. Pharm. Biomed. Anal. Elsevier B.V., 2021. Vol. 192. P. 113666. DOI: 10.1016/j.jpba.2020.113666
38 Lei P., Ayton S., Bush A.I. The essential elements of Alzheimer's disease // J. Biol. Chem. Elsevier B.V, 2021. Vol. 296. P. 100105. DOI: 10.1074/jbc.REV120.008207
39 Guo T. et al. Longitudinal Cognitive and Biomarker Measurements Support a Unidirectional Pathway in Alzheimer's Disease Pathophysiology // Biol. Psychiatry. Elsevier Inc, 2020. № 12. P. 1–9. DOI: 10.1016/j.biopsych.2020.06.029
40 Chauhan D. et al. Nanostructured transition metal chalcogenide embedded on reduced graphene oxide based highly efficient biosensor for cardiovascular disease detection // Microchem. J. Elsevier, 2020. Vol. 155, № January. P. 104697. DOI: 10.1016/j.microc.2020.104697

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.

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.

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.

Information about authors:
Kudreeva Leila Kadyrsizovna, doctor of Chemical Sciences (Ph. D.), associate professor, Leila.Kudreyeva@kaznu.kz, +7 7076344827, https://orcid.org/0000-0003-2387-5670
Zhumasheva Nazerke Zhanatovna, chemist-technologist of inorganic substances. 3rd year doctor student of Al-Farabi Kazakh National University, zhumasheva.nazerke.edu.@gmail.com, +7 7771756217, https://orcid.org/0000-0001-5266-3429
Aliya Muratovna Sarsenbayeva. chemist-technologist of inorganic substances. 1rd year doctor student of Al-Farabi Kazakh National University, sarsenbayeva.aliya@yandex.kz, +7 7022906282, https://orcid.org/0000-0002-7910-2880
Kedelbaeva Kamilya Maratovna, 2nd year doctoral student of the Kazakh National Medical University named after S. D. asfendiyarov, kamilla-km@mail.ru, +7 7013799257, https://orcid.org/0000-0002-7645-2009
Abu Moldir Bakytzhanovna, researcher-chemist. 1st year master's degree from Al-Farabi Kazakh National University, Moldir10082000@gmail.com, +7 7479110090, https://orcid.org/0000-0003-1083-1759
Imamussenova Assal Abilkossim kizi, researcher-chemist. 1st year master's degree from Al-Farabi Kazakh National University, asal.imamusenova@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-1264-1668

Получена: 02 марта 2023 / Принята: 14 марта 2023 / Опубликована online: 30 апреля 2023 г.
УДК 616-007.251
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.39.13.008

Г.Н. Кылышбекова[1], Г.М. Калменова[1], А.М. Бисембина[2], Л.С.Мукашева [3]
[1]Международный Казахско-Турецкий Университет имени Ходжи Ахмеда Ясави, Туркестанская область, г. Шымкент
[2]Областная детская больница, Туркестанская область, г. Шымкент
[3]АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», Туркестанская область, г. Шымкент

ТРУДНОСТИ ВЕРИФИКАЦИИ ДИАГНОЗА ПРИ БОЛЯХ В ТАЗОБЕДРЕННОМ СУСТАВЕ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Резюме. *В статье описан клинический случай ювенильного энтезит – ассоциированного спондилоартрита у подростка, который изначально был расценен, как ортопедическая патология. Несвоевременная диагностика артрита, привела к развитию у пациента коксартроза, а в последующем и к асептическому некрозу головки левой бедренной кости. Так как боль в тазобедренном суставе является проявлениям широкого спектра патологических состояний, требующих проведения дифференциальной диагностики, то клинически зачастую трудно определить хирургический или терапевтический профиль данного болевого синдрома. Первым специалистом, к кому обратиться подобный больной, будет врач-педиатр или врач общей практики. Осведомленность врачей при данной патологии обеспечивает своевременную диагностику и проведение адекватной терапии, тем самым предотвращая развитие осложнений и инвалидизации пациентов.*
Ключевые слова: *тазобедренный сустав, артрит, коксартроз, асептический некроз головки тазобедренного сустава, дети.*

Г. Н. Кылышбекова[1], Г. М. Калменова[1] , А. М. Бисембина, Л.С. Мукашева[3]
[1]Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Түркістан облысы, Шымкент қаласы
[2]Областық балалар ауруханасы,Түркістан облысы, Шымкент қаласы
3«Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ Түркістан облысы, Шымкент қаласы

БАЛАЛАР МЕН ЖАСӨСПІРІМДЕРДЕ ЖАМБАС БУЫНЫ АУЫРСЫНУЫНЫҢ ДИАГНОСТИКАСЫНДАҒЫ ҚИЫНДЫҚТАР. КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ

Түйін. Мақалада бастапқыда ортопедиялық патология ретінде қарастырылған жасөспірім баладағы энтезит-ассоциирленген ювенильді спондилоартрит клиникалық жағдайы сипатталған. Диагноздың уақытылы қойылмағаны науқаста коксартроздың дамуына, содан кейін сол жақ жамбас басының асептикалық некрозына әкелді. Жамбас буынындағы ауырсыну дифференциалды диагнозды қажет ететін көптеген патологияларда кездесетін болғандықтан, бұл ауырсыну синдромының хирургиялық немесе терапевтік профилін клиникалық түрде анықтау қиын болып табылады. Мұндай науқаспен байланысатын бірінші маман педиатр немесе жалпы тәжірибелік дәрігер болады. Дәрігерлердің бұл патология туралы хабардар болуы уақтылы диагностиканы және адекватты терапияны қамтамасыз етеді, осылайша науқастарда асқынулар мен мүгедектіктің дамуының алдын алады.
Түйінді сөздер: жамбас буыны, артрит, коксартроз, жамбас буынының басының асептикалық некрозы, балалар.

G. N. Kylyshbekova[1], G. M. Kalmenova[1], A. M. Bisembina[2], L.S. Mukasheva[3]
[1]Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Turkestan region, Shymkent c.
[2]Regional Children's Hospital, Turkestan region, Shymkent c.
[3]JSC "South Kazakhstan Medical Academy", Turkestan region, Shymkent c.

DIFFICULTIES IN VERIFYING THE DIAGNOSIS OF HIP PAIN IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: CASE REPORT

Resume: The article describes a case of enthesitis – related juvenile spondyloarthritis in a teenager, which was initially regarded as an orthopedic pathology. Late diagnosis of arthritis led to the development of coxarthrosis in the patient, and subsequently to aseptic necrosis of the head of the left femur. Since pain in the hip joint is a manifestation of a wide range of pathological conditions that require differential diagnosis, it is often difficult to clinically determine the surgical or therapeutic profile of this pain syndrome. The first specialist to contact such a patient will be a pediatrician or general practitioner. Doctors' awareness of this pathology ensures timely diagnosis and adequate therapy, thereby preventing the development of complications and disabilities in patients.
Key words: hip joint, arthritis, coxarthrosis, aseptic necrosis of the head of the hip joint, children.

Введение. Боль в тазобедренном суставе (ТБС) у детей и подростков является признаком гетерогенных групп заболеваний, к которым относятся: группа заболеваний инфекционной природы и транзиторный синовит (септический артрит, реактивный артрит, остеомиелит, токсический артрит, туберкулезный артрит); группа заболеваний травматической природы (посттравматический артрит, генерализованная гипермобильность); группа заболеваний системного аутоиммунного характера (ювенильный идиопатический артрит, артрит при системной красной волчанке, полимиозит); злокачественные болезни (коксартроз на фоне опухоли, нейробластомы, гемобластозов); группа заболеваний ортопедического характера (дисплазия ТС, болезнь Легга – Кальве - Пертеса, эпифизеолиз головки бедра и др.) [1]. Соответственно такое разнообразие нозологий вызывает определённые трудности в постановке диагноза. Доля диагностических ошибок при поражении тазобедренного сустава достигает 50% [2]. Длительность заболевания на момент верификации диагноза в группе пациентов с хроническими артритами составляет 6 (3,25–12) месяцев, в группе пациентов с ортопедической/гнойно-хирургической патологией – 6 (3–6) месяцев [3]. Цурикова Н.А. с соавторами, проанализировав 104 истории болезни детей с олигоартикулярной формой ювенильного идиопатического артрита (ЮИА), выявила, что диагноз в дебюте заболевания был заподозрен только у 21,2% (22) пациентов. У 78,8% (82) пациентов первоначально были установлены ошибочные диагнозы и назначено неадекватное лечение. Таким образом, была выявлена низкая настороженность педиатров и ортопедов-травматологов в отношении ревматических заболеваний, в частности ЮИА [4]. Наиболее распространенной причиной болей в суставах у детей с ежегодной заболеваемостью 148,1/100 000 является болезненность тазобедренного сустава [5]. У детей боль в тазобедренном суставе, как симптом, а также характер и раннее проявление наиболее распространенных заболеваний тазобедренного сустава сильно зависят от возраста. Клиницист, знающий об этом, сможет сузить круг возможных дифференциальных диагнозов и быстро продвигать диагностический поиск в правильном направлении. Ayla Yagdiran с соавторами в своей работе представили наиболее распространенные причины болей у детей в зависимости от возраста с их патофизиологией, диагностикой и лечением (данные приведены в таблице №1) [6]. Как видно из таблицы, наиболее часто встречающейся патологией ТБС у детей является транзиторный синовит, имеющий благоприятное течение, купирующийся в течение 5-14 дней на фоне приема нестероидной противовоспалительной терапии. Чаще он встречается у детей лет 3 до 10 лет, но описаны случаи поражения сустава у детей раннего возраста и взрослых [6, 7]. Основным диагностическим признаком транзиторного синовита является его благоприятное течение и отсутствие воспалительных маркеров [8].

Таблица 1

Нозология	Возраст	Распространенность	Этиология	Особенности	Исследование
Септический коксит	0-4 года	1-4/100000	Гематогенная бактериальная инфекция ТБС	Защитное поведение, лихорадка, общее недомогание	ОАК, СРБ, СОЭ, УЗИ. артроцентез, посев крови
Транзиторный синовит	2-10 лет	76/100000	Транзиторный выпот в тазобедренном суставе, часто связанный с вирусом	Защитная хромота, ограниченный объем движений в тазобедренном суставе	УЗИ, лабораторные анализы по показаниям
Болезнь Пертеса	5-7 лет	0,4–29,0/100 000	Асептический некроз головки бедренной кости	Защитная хромота, ограниченный диапазон движений	Положительный симптом «цифры 4», УЗИ, рентгенограммы таза и аксиальной про-екции тазобедренного сустава
Ювениль ный ревматоидный артрит	2-18 лет	14,8/ 100 000	Ревматоидный олиго - или полиартрит тазобедренного сустава	Защитная хромота, ограниченный диапазон движений	ОАК, СРБ, СОЭ, АНА, РФ, HLA-B27), УЗИ, переднезадняя рентгенограмма, МРТ по необходимости
Доброкачественные и злокачественные опухоли	2-18 лет	5% всех опухолей	Объемное пора-жение с хрящевыми, костными или соединительнотканными компонентами	Непрекращающаяся боль или ночная боль	УЗИ, рентгенограммы таза и аксиальной («истинной боковой» по Имхойзеру) рент-генограммы тазобед-ренного сустава.

Следующей по частоте поражения ТБС у детей стоит ортопедическая патология, в частности ювенильный идиопатический аваскулярный некроз (остеохондропатия головки бедренной кости, болезнь Легга – Кальве – Пертеса). Данная патология в основном встречается у детей 5-7 лет, в 4 раза чаще у мальчиков [9]. Возможно возникновение и в старшем возрасте. Первые клинические проявления: боли в ТБС, паху, бедре или коленном суставе, хромота, утомляемость или усталость при физических нагрузках. Боль обычно возникает при движении в суставе и исчезает в покое. Анализы без изменений. Заболевание протекает стадийно: I стадия – стадия асептического некроза, длительность 3-4 мес. (реже 6 мес.); II стадия – стадия импрессионного перелома, длительность около 3-5 мес. (иногда 6 мес.); III стадия – стадия рассасывания или фрагментации, длительность 1-3 года; IV стадия - стадия продуктивная или репарации, длительность данной стадии от 6 мес. до 2 лет; V стадия - конечная. Болезнь Легга – Кальве – Пертеса (БЛКП) характеризуется постепенным нарастанием хромоты, ограничений движений в тазобедренном суставе и появлением хронического болевого синдрома. Исходом заболевания даже при легкой степени служит деформация головки бедра и ранний коксартроз. К сожалению, I стадия заболевания не диагностируются рентгенологически, и диагноз выставляется на II, а чаще на III стадии, что значительно осложняет прогноз. Существует не менее 16 классификаций БЛКП, но все они в основном базируются на рентгенологических данных, тогда как на современном этапе «золотым стандартом» диагностики ранней стадии БЛКП является магнитно-резонансная томография (МРТ). Появление магнитно-резонансной томографии, как метода выбора при исследовании АН, и ее широкое использование привело к появлению системы классификации остеонекроза Steinberg, University of Pennsylvania osteonecrosis classification system, Association Research Circulation Osseous на основе данных МРТ. Стадии с I по IV классифицируются по проценту поражения головки бедренной кости: A < 15 %, B 15–30 %, C > 30 % [10]. При этом на МРТ оцениваются не только степень поражения головки, но и состояние вертлужной впадины, капсулы, мышц, что определяет выбор метода лечения и диктует применение МРТ, как наиболее эффективного метода не только ранней, но и детальной визуализации патологических изменений в тазобедренном суставе [11]. Таким образом, длительно сохраняющийся болевой синдром в области тазобедренного сустава, в основном связанный с физической нагрузкой, отсутствие воспаления в лабораторных исследованиях, использование МРТ на ранних стадиях позволяет заподозрить болезнь Легга – Кальве - Пертеса.

Из группы заболеваний системного аутоиммунного характера на первом месте стоит «Ювенильный идиопатический артрит» с частотой распространения 14,8 на 100000, включающий в себя разнородную группу заболеваний, для которых исключены всевозможные иные причины развития артрита [12]. ЮИА включает несколько клинических форм артритов, объединенных между собой в подгруппы на основании характера течения и исхода заболевания. В соответствие с классификацией Международного конгресса ассоциации ревматологов (ILAR, 1997, 2001 гг.) выделяют следующие варианты ЮИА:

– системный вариант
– полиартикулярный РФ +
– полиартикулярный РФ -
– олигоартикулярный
– персистирующий
– распространенный
– псориатический артрит
– энтезит-ассоциированный артрит
– другие артриты

Диагноз ЮИА устанавливался на основании суставного синдрома, лихорадки, утренней скованности, данных УЗИ, рентгенологического обследования и МРТ пораженных суставов, лабораторных исследований: уровня гемоглобина, числа лейкоцитов, тромбоцитов, наличие антинуклеарного фактора (АНФ), АЦЦП (антитела к циклическому цитруллин-содержащему пептиду), антигена HLA B27, ревматоидного фактора, С-реактивного белка (СРБ), скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

По критериям американской коллегии ревматологов от 2019 года, поражение лучезапястных и тазобедренных суставов (ТБС), шейного отдела позвоночника и височно-нижнечелюстных суставов относится к группе высокого риска тяжелого течения ЮИА [13]. Поражение тазобедренного сустава встречается у 20-70% пациентов с ЮИА, имеет разные механизмы развития в зависимости от подтипа ЮИА и характеризуется развитием необратимых структурных изменений в виде остеоартрита и необходимости эндопротезирования в детском возрасте [12,14]. В ретроспективном исследовании, проведенном Сорокиной Л.С., Аврусиной И.С., Рауповым Р.К. и др., включавшее анализ историй болезни 753 пациента с диагнозом ЮИА в возрасте от 2-х до 17 лет, было выявлено следующее:

- поражение ТБС имели 20,3% пациентов (обратимый артрит ТБС развился в 68,6%случаев, остеоартрит – в 20,9% и тотальное протезирование ТБС было выполнено10,5%) пациентам;
- поражение ТБС было ассоциировано с мужским полом, более поздним возрастом дебюта ЮИА, полиартикулярным (33,3%) или энтезит-ассоциированным (45,7%) вариантами ЮИА,
- высокая лабораторная активностью и позитивность по антигену HLA B27, вовлечение суставов осевого скелета и суставов верхних конечностей;
- поражение тазобедренных суставов при ЮИА ха-

рактеризуется преимущественно двусторонним поражением и отсроченным вовлечением (в среднем, через 2 года от дебюта) [15].

Таким образом, при постановке диагноза ЮИА, учитывается вовлечение других суставов, наличие лихорадки, утренней скованности, высокая активность маркеров воспаления, положительный антиген HLA B27, данные УЗИ, рентгенологического обследования, КТ, МРТ

Цель: обратить внимание специалистов (педиатров, ревматологов, ортопедов-травматологов) на своевременную диагностику и профилактику осложнений при поражении тазобедренн6ого сустава у детей и подростков.

Материалы и методы: ретроспективный анализ истории болезни пациента с диагнозом «Ювенильный идиопатический артрит, энтезит-ассоциированный вариант, HLA B 27 – позитивный, высокой степени активности». (М08.1)

Описание клинического случая. Больной Е. 16 лет, обратился с жалобами на боли в левых тазобедренном, коленном, голеностопном суставах, укорочение левой конечности, повышение температуры.

Из анамнеза жизни: Рос и развивался соответственно возрасту. Профилактические прививки получал по календарю. Аллергоанамнез и наследственность не отягощена. Туберкулез отрицают. Диаскин - тест отрицательный от 13.06.22.

Из анамнеза заболевания известно болен в течение 4 лет, с 2018 года, когда впервые боли появились в левом тазобедренном суставе. Наблюдались и лечились у травматолога по месту жительства, эффекта от проводимой терапии не отмечалось. Боли в тазобедренном суставе сохранялись. В последующем отмечено присоединение поражение других суставов и укорочение левой конечности. В апреле 2022 проконсультирован ортопедом ННЦМД: ортопедическая патология была снята. Рекомендована консультация ревматолога. Мальчик консультируется ревматологом МЦ “Медикер”, ему выставляется первоначальный диагноз “ ЮИА, олигоартикулярный вариант, выраженная степень активности”. В проведенных на тот момент лабораторно-инструментальных исследованиях: ОАК: Нв118г/л, СОЭ 18мм/ч, Тромбоциты 337х109/л. Биохимия крови: СРБ 108.8мг/л, витамин Д25-ОН - 18,7нг/л. КТ тазобедренного сустава: признаки вывиха левого тазобедренного сустава легкой степени, остеохондропатии головки левой бедренной кости, выраженного синовита обоих ТБС. R-графия позвоночника: сколиоз грудно-поясничного отдела. R-графия голеностопных суставов признаки артрита левого голеностопного сустава. Больному было рекомендовано лечение в специализированном отделении.

В мае 2022 больной госпитализируется в областную детскую больницу. Объективно: рост 176см, вес 51 кг, ИМТ 16,46; чдд 18в мин., чсс 100 в мин., АД 130/85 мм/рт.ст. Состояние средней степени тяжести за счет суставного синдрома. Самочувствие умеренно нарушено. Кожные покровы чистые, смуглые. Слизистые розовые влажные, зев спокоен. Дыхание через нос свободное. В легких дыхание везикулярное, проводится по всем полям. Перкуторно - легочной звук. Область сердца визуально не изменена. Границы сердца не изменены, верхушечный толчок локализован в 5 межреберье, по левой средне-ключичной линии, площадью 1 см2. Тоны ясные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не пальпируются. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Опорно-двигательный статус: левый голеностопный сустав отечный, движения ограничены, болезнены. Левый коленный сустав дефигурирован, объем движений ограничен, болезненен. Отмечается выраженный перекос таза за счет укорочения левой конечности на 4 см. Движения в левом тазобедренном суставе (ротация, отведение, приведение) ограничены, болезнены. Ригидность позвоночника. Энтезопатии нет. Остальные суставы интактны.

Лабораторные исследования демонстрируют высокую активность воспалительного процесса: высокое СОЭ, тромбоцитоз, высокий уровень СРБ.

ОАК от 10.05.2022 Нв 109 г/л. Эритроциты 5,3х 1012л, МСНС 20,6 п/г; Тромбоциты 546х109/л; Лейкоциты 7,65х109/л; нейтрофилы 53,1%; лимфоциты 34,4%; СОЭ 69 мм/час.

ОАК от 16.05.2022 Нв 121 г/л. Эритроциты 5,9х 1012л, МСНС 20,4 п/г; Тромбоциты 680х109/л; Лейкоциты 13,12 х109/л; нейтрофилы 77,7 %; лимфоциты 11,0 %; СОЭ 43 мм/час.

Гемостаз 10.05.2022: АЧТВ 29сек; фибриноген 7,23 г/л; протромбиновое время 14,6сек; протромбиновое время по Квику 66,4%; тромбиновое время 16,4сек; МНО 1,25.

Биохимия 10.05.22: Мочевина 6,61 ммоль/л; Креатинин 50,75 мкмоль/л; СКФ 151,0 мл/мин., АЛаТ 8,47 Ед/л; АСаТ 10,9 7Ед/л; Общий белок 74,08 г/л; РФ 4,38 Ед/мл; СРБ 93,39 мг/л; Глюкоза 5,4 ммоль/л.

Выявлен положительный антиген HLA B27.

Антинуклеарный фактор на клеточном субстрате НЕр-2 отрицательный

УЗИ голеностопных суставов: Эхо-картина артрита, более выраженного слева. Диффузное изменение гиалинового хряща.

УЗИ тазобедренных суставов: Эхо-картина выраженного артрита, синовита, бурсита с обеих сторон, дегенеративных изменений головки бедренной кости, выраженных слева. Диффузное изменение гиалинового хряща.

R - графия тазобедренного сустава: признаки двухстороннего коксартроза, асептического некроза и подвывиха головки бедренной кости слева (фото №1).

МР-томограмма Заключение: МР - картина коксоартроза тазобедренных суставов более выраженного

слева с признаками деформации проксимального эпифиза левой бедренной кости и вертлужной впадины слева, подвывиха головки левой бедренной кости, бурсита в тазобедренных суставах.

Таким образом, у пациента отмечалась высокая воспалительная активность патологического процесса, о чем свидельствуют высокие показатели СОЭ и СРБ. И хотя у больного визуально отмечались изменения только в крупных суставах левой конечности, рентгенологическое и ультразвуковое обследование выявило двустороннее поражение крупных суставов обеих нижних конечностей. Отсутствие адекватного лечения изначально пораженного левого тазобедренного сустава привело к осложнению в виде асептического некроза головки бедренной кости. Принимая во внимание вышеперечисленные факты, а также положительный HLA B27, пациенту выставлен диагноз «Ювенильный идиопатический артрит, энтезит-ассоциированный вариант, HLA B 27 – позитивный, высокой степени активности» (M08.1). В отделении начата комбинированная противовоспалительная терапия: пульстерапия солумедролом 750мг+0,9% натрия хлорид 250,0мл в/в капельно №3; методжект 15 мг/неделю подкожно №1; налгезин 550 мг-2 раза в день внутрь; в/суставное введение кеналога в левый голеностопный сустав 40мг; омез 20 мг- 2 раза в день, внутрь.

Учитывая высокую активность процесса, для решения вопроса о применении генно-инженерных биологических препаратов (ГИБТ) больной был направлен в Национальный научный медицинский центр г. Астаны, где пациенту впервые был введен ГИБТ Хумира в дозе 40мг/2 нед. Терапию ГИБТ пациент перенес удовлетворительно. На фоне проводимой терапии состояние больного улучшилось, воспалительный процесс был купирован, проявления суставного синдрома уменьшились. На поддерживающей базисной терапии методжект 15 мг/неделю ГИБТ Хумира 40мг/2 нед выписан домой. При последней госпитализации в январе 2023 в ОДБ сохраняются изменения со стороны тазобедренного сустава: нарушение отведения, ротации, болезненность при движении, левая конечность укорочена, болезненность и дефигурация левого коленного сустава. Но выраженная активность воспалительного процесса отсутствует, в анализе крови от 07.01.2023 СОЭ 2 мм/час, СРБ 8,5 мг/л. На рентгенограмме тазобедренных суставов от 10.01.2023 признаки коксартроза с обеих сторон, больше слева, признаки асептического некроза головки бедренной кости слева. После проведенного лечения в стационаре, мальчик выписан с вышеуказанными рекомендациями домой.

Обсуждение и выводы. Поражение тазобедренного сустава в многочисленных исследованиях рассматривается, как маркер неблагоприятного прогноза и тяжелого течения ЮИА, требующего активной визуализации, дифференциаль¬ной диагностики и существенного пересмотра терапии в сторону назначения ГИБП с отказом от системных кортикостероидов. Поэтому у детей и подростков с поражением тазобе¬дренного сустава необходимо учитывать возраст, знать особенности клиники поражения ТБС (не забывая, что помимо вышеуказанной патологии имеются группы инфекционных и онкологических артритов). Необходимо проведение прицельного лабораторного исследования, наблюде¬ния и мониторирования лучевой картины. Данный клинический случай продемонстрировал низкую осведомленность врачей в отношении ювенильного идиопатического артрита, что привело к его поздней диагностики. В свою очередь длительное отсутствие адекватной терапии привело к развитию такому неблагоприятному исходу, как асептический некроз и подвывиху головки левой бедренной кости у больного.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1 Норкин И.А., Сертакова А.В., Рубашкин С. А., Зоткин В.В., Герасимов В.А., Тимаев М.Х., Чибрикова Ю.А., Купина Е.С. Коксартроз детского и подросткового возраста: возможные пути профилактики (обзор). // Саратовский научно-медицинский журнал - 2017. - № 13 (3). - С. 751–755.
Norkin IA, Sertakova AV, Rubashkin SA, Zotkin VV, Gerasimov VA, Timaev MKh, Chibrikova YuA, Kupina ES. Coxarthrosis in infancy and adolescence: opportunities of preventive treatment (review) // Saratov Journal of Medical Scientific Research. - 2017. - № 13 (3). - P. 751–755.
2 Шамсиев А.М., Юсупов Ш.А., Махмудов З.М. Хирургическое лечение детей с острым гематогенным остеомиелитом костей, образующих тазобедренный сустав // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. - 2014. № 4 (3). - С. 86-9.
Shamsiev A.M., Yusupov Sh.A., Makhmudov Z.M. Surgical treatment of acute hematogenous osteomyelitis of bones that make up the hip joint in children // Russian Bulletin of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Resuscitation. - 2014. - № 4(3). - P. 86-89.
3 Родионовская С.Р, Торосян Г.Г., Транковский С.Е., Батова А.И. Скелетно-мышечная боль в тазобедренном суставе у детей: что должен знать ревматолог. Современная ревматология // - 2022. - № 16 (S1) - С. 19.
Rodionovskaya S.R., Torosyan G.G., Trankovsky S.E., Batova A.I. Musculoskeletal hip pain in children: what a rheumatologist should know // Modern rheumatology. - 2022. - № 16 (S1). - P. 19.
4 Цурикова Н.А., Лигостаева Е.А., Жолобова Е.С. Олигоартикулярный вариант ювенильного идиопатического артрита на ранних этапах заболевания: путь к верификации диагноза // Вопросы практической педиатрии. - 2017. - № 12(2). - С. 33–38.
N.A.Tsurikova, E.A.Ligostaeva1, E.S.Zholobova. Oligoarticular juvenile idiopathic arthritis at early stages of disease: a way to verification of diagnosis // Clinical Practice in Pediatrics. - 2017. - volume 12, No 2. - P. 33–38.
5 Krul M, van der Wouden JC, Schellevis FG, van Suijlekom-Smit LW, Koes BW. Acute non-traumatic hip pathology in children: incidence and presentation in family practice // Fam Pract. - 2010. - № 27. - P. 166–170.
6 Ayla Yagdiran, Kourosh Zarghooni, Jörg Oliver Semler, Peer Eysel. Hip Pain in Children // Deutsches Ärzteblatt Inernational. - 2020 Jan. - 117(5). - P. 72-82.
7 Sekouris N., Angoules A., Koukoulas D., Boutsikari E.C.. Hip pain in
children, a diagnostic challenge: transient synovitis or septic arthritis in
early stage? // Emerg Med (Los Angel). - 2014. - № 4. - P.195.
8 Bernd L, Niethard FU, Graf J, Kaps H-P. Die flüchtige Hüftgelenksentzündung. // Z Orthop Unfall. - 1992. - № 130. - P. 529–535.

9 Nelitz M, Lippacher S, Krauspe R, Reichel H. Perthes disease—current principles of diagnosis and treatment // Dtsch Arztebl Int. - 2009. - № 106. - P. 517–523.
10 Steinberg M.E., Hayken G.D., Steinberg D.R. A quantitative system for staging avascularnecrosis // J. Bone Joint Surg. Br. - 1995. - Vol. 77, No1. - P. 34-41.
11 Дьячкова Г.В., Тепленький М.П., Дьячков К.А., Ларионова Т.А., Болезнь Легга-Кальве-Пертеса и асептический некроз головки бедренной кости: МРТ–семиотика терминальных стадий заболевания с исходом в деформирующий артроз // Гений Ортопедии. - 2020. - том 26, № 3. - С. 370-375.
Diachkova G.V., Teplenky M.P., Diachkov K.A., Larionova T.A. Legg-Calvet-Perthes disease and aseptic necrosis of the femoral head: MRI-semiotics of the terminal disease stage with outcome in deforming arthrosis // Genij Ortopedii. - 2020. - vol. 26, no 3.
- P. 370-375. DOI 10.18019/1028-4427-2020-26-3-370-375
12 Genetic architecture distinguishes systemic juvenile idiopathic arthritis fromo the rforms of juvenile idiopathic arthritis: clinical and therapeutic implications /M.J. Ombrello, V.L. Arthur, E.F. Remmers [et al.] // Ann Rheum Dis. — 2017. — Vol. 76, № 5. — P. 906–913.
13 Predictors of Hip Disease in the Systemic Arthritis Subtype of Juvenile Idiopathic Arthritis / M. Batthish B.M. Feldman, P.S. Babyn [et al.] // J. Rheumatol. — 2011. — Vol. 38, № 5. — P. 954–958.
14 Ringold S, Angeles-HanS T, Beukelman T, Lovell D, Cuello C A, Becker ML et al. 2019 American College of Rheumatology / Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of JuvenileIdiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic
Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. Arthritis // Rheumatol. - 2019 Jun. - № 71(6). P. 846-863. doi:10.1002 / art.40884. Epub 2019 Apr 25. PMID: 31021537; PMCID: PMC 6561114.
15 Сорокина Л.С., Аврусин И.С., Раупов Р.К., Исупова Е.А., Гайдар Е.В., Винокурова Ф.В., Бурцева Т.Е., Чикова И.А., Дубко М.Ф., Масалова В.В., Лихачева Т.С., Снегирева Л.С., Канева М.А., Калашникова О.В., Авраменко В.В., Хрыпов С.В., Костик М.М. Артрит тазобедренного сустава, как прогностический маркер тяжести и исходов ювенильного идиопатического артрита // Лечение и профилактика. - 2021.- Том 11 · № 2. - Оригинальные исследования. С. 5-Sorokina L.S., Avrusin I.S., Raupov R.K., Isupova Ye.A., Gaidar Ye.V., Vinokurova F.V., Burtseva T.Ye., Chikova I.A., Dubko M.F., Masalova V.V., Lihacheva T.S., Snegireva L.S., Rfneva M.A., Kalashnikova O.V., Avramenko V.V., Khrypov S.V., Kostik M.M. Hip joint arthritis as a prognostic marker of the severity and outcomes of juvenile idiopathic arthritis // Treatment and prevention. - 2021. - Volume 11. No. 2. - Original research. P 5-12

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.

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.

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:
Кылышбекова Гулжамал Нуриевна: https //orcid.org/0000-0001-8425-8575; преподаватель кафедры Педиатрии Международного казахско-турецкого университета им. Ходжи Ахмеда Ясави; Туркестанская область, г. Шымкент; эл. почта: gulzhamal.kylyshbekova@mail.ru; сот. +77784188831.
Калменова Гулзейнеп Мирзашовна: https //orcid.org/0000-0003-0936-8621; преподаватель кафедры Педиатрии Международного казахско-турецкого университета им. Ходжи Ахмеда Ясави;
Туркестанская область, г. Шымкент; эл. почта: gulzina.kalmenova@mail.ru; сот . +77754322824.
Бисембина Айгерим Маликовна: детский врач-ревматолог, Областная детская больница; Туркестанская область, г. Шымкент; эл. почта: bisembina778@mail.ru; сот. +77471729695.
Мукашева Лаура Сабетбековна: ассистент кафедры Педиатрии I, АО «Южно-Казахстанская медицинская академия» ; Туркестанская область, г. Шымкент; эл. почта: laura.mukasheva15@mail.ru; сот . +77014547454

Получена: 21 февраля 2022 / Принята: 28 марта 2023 / Опубликована online: 30 апреля 2023 г.
УДК 616.5-002
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.47.95.009

Г.Н.Нурланова[1], А.Н. Искакова[1], А.Б. Байғулиева[1], Ә.Р. Астраханов[1], А.А. Аманжанова[1], Г.Д. Жумагалиева[2]
[1]Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, г. Актобе, Казахстан
[2] Медицинский университет Астана, г. Астана, Казахстан

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА TLR3 В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В И С

Резюме: *Вирусные гепатиты остаются одной из самых актуальных проблем мирового здравоохранения, занимая 7-е место среди причин летальности от всех заболеваний. На современном этапе вирусные инфекционные гепатиты (В, С, D) представляют серьезную медицинскую и социальную проблему в связи с широким распространением во всем мире (около 7% от общей численности населения в мире являются хроническими носителями ВГВ (ХВГВ), тогда как заражение вирусом гепатита С (ХВГС) – у 3% населения мира (185млн. человек). По новым данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), предположительно 325 миллионов человек в мире живут с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита В (HBV) или вирусом гепатита С (HCV). В РК по данным Национального регистра, на 1 января 2018 года больных вирусными гепатитами В, С зарегистрировано 47 563 человека: с С – 27 035, В – 20 528 случаев. На взаимодействия вирус - макроорганизм влияют различные генетические, иммунологические и вирусные факторы хозяина. Проблема вирусных гепатитов, по-прежнему, продолжает оставаться актуальной, и является одной из центральных для здравоохранения, в странах всего мира. Вирусные гепатиты относятся к социально значимым инфекциям, получившим широкое распространение в настоящее время. Несмотря на снижение уровня официально регистрируемой заболеваемости вирусными гепатитами, их повсеместное распространение, поражение трудоспособных слоев населения, развитие хронических форм, цирроза и первичного рака печени после некоторых этиологических форм, наибольший экономический ущерб в структуре всей инфекционной патологии обусловливают социально-экономическую значимость и научный интерес к данной проблеме.*
Ключевые слова: *Хронический вирусный гепатит, гепатит В, гепатит С, TLR3 рецепторы, полморфизм TLR3.*

Г.Н Нурланова[1], А.Н Искакова[1], А.Б.Байғулиева[1], Ә.Р Астраханов[1], А.А Аманжанова[1], Г.Д.Жумагалиева[2]
[1]Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе қ, Қазақстан
[2] Астана Медицина университеті, Астана қ., Қазақстан

СОЗЫЛМАЛЫ ВИРУСТЫҚ В ЖӘНЕ С ГЕПАТИТТЕРІНІҢ ДАМУЫНДАҒЫ TLR3 ПОЛИМОРФИЗМІНІҢ РӨЛІ

Түйін: Вирустық гепатиттер әлемдік денсаулық сақтаудың ең өзекті мәселелерінің бірі болып қала береді, барлық аурулардан болатын өлім-жітімнің 7-ші себебі болып табылады. Қазіргі кезеңде вирустық жұқпалы гепатиттер (В, С, D) бүкіл әлемде кең таралуына байланысты маңызды медициналық және әлеуметтік проблеманы тудырады (әлемдегі жалпы халықтың шамамен 7% – ы созылмалы вирусты гепатит В (СВГВ) тасымалдаушылары болып табылады, ал 3% С гепатиті вирусын (СВГС) (185 млн. адам)). Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (ДДҰ) жа-

G.N Nurlanova[1], A.N Iskakova[1], A.B.Baiguliyeva[1], A.R Astrakhanov[1], A.A Amanzhanova[1], G.D.Zhumagaliyeva[2]
[1]West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov, Aktobe, Kazakhstan
[2] Astana Medical University, Astana, Kazakhstan

THE ROLE OF TLR3 POLYMORPHISM IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS B AND C

Resume: Viral hepatitis remains one of the most pressing problems of world health, ranking 7th among the causes of mortality from all diseases. At the present stage, viral infectious hepatitis (B, C, D) is a serious medical and social problem due to its widespread worldwide (about 7% of the total population in the world are chronic carriers of HBV (HCV), while infection with hepatitis C virus (HCV) is in 3% of the world's population (185mn. man). According to new data from the World Health Organization (WHO), an estimated 325 million people in the world are living with a chronic infection caused by hepatitis B

ңа мәліметтері бойынша, әлемде шамамен 325 миллион адам В гепатиті вирусы (HBV) немесе С гепатиті вирусы (HCV) туды-ратын созылмалы инфекциямен өмір сүреді. ҚР-да Ұлттық тір-келімнің деректері бойынша 2018 жылғы 1 қаңтарға В, С вирус-тық гепатиттерімен ауыратын 47 563 адам тіркелген: с – 27 035, В – 20 528 жағдай. Вирус-макроорганизмнің өзара әрекеттесуі-не иесінің әртүрлі генетикалық, иммунологиялық және вирус-тық факторлары әсер етеді. Вирустық гепатит проблемасы әлі де өзекті болып қала береді және бүкіл әлем елдерінде денсау-лық сақтау үшін орталық болып табылады. Вирустық гепатиттер қазіргі уақытта кеңінен таралған әлеуметтік маңызды инфекция-ларға жатады. Вирустық гепатиттермен ресми тіркелген сырқат-танушылық деңгейінің төмендеуіне, олардың кеңінен таралуына, халықтың еңбекке қабілетті топтарының зақымдануына, кейбір этиологиялық формалардан кейін созылмалы формалардың, цирроздың және бауырдың бастапқы қатерлі ісігінің дамуына қа-рамастан, барлық инфекциялық патологияның құрылымындағы ең үлкен экономикалық залал әлеуметтік-экономикалық маңыз-дылығы мен осы мәселеге ғылыми қызығушылығын анықтайды.
Түйінді сөздер. Созылмалы вирустық гепатит, В гепатиті, С ге-патиті, TLR3 рецепторлары, полиморфизм TLR3.

virus (HBV) or hepatitis C virus (HCV). In the Republic of Kazakhstan, according to the National Register, as of January 1, 2018, 47,563 people were registered with viral hepatitis B, C: C – 27,035, B – 20,528 cases. Virus-macroorganism interactions are influenced by various genetic, immunological and viral factors of the host. The problem of viral hepatitis, as before, continues to be relevant, and is one of the central ones for public health in countries around the world. Viral hepatitis refers to socially significant infections that have become widespread at the present time. Despite the decrease in the officially registered incidence of viral hepatitis, their widespread spread, the defeat of able-bodied segments of the population, the development of chronic forms, cirrhosis and primary liver cancer after some etiological forms, the greatest economic damage in the structure of the entire infectious pathology determines the socio-economic significance and scientific interest in this problem.
Keywords. Chronic viral hepatitis, hepatitis B, hepatitis C, TLR3 receptors, polymorphism TLR3.

Введение. Вирусные гепатиты остаются одной из самых актуальных проблем мирового здравоохранения, занимая 7-е место среди причин летальности от всех заболеваний. На современном этапе вирусные инфекционные гепатиты (B, C, D) представляют серьезную медицинскую и социальную проблему в связи с широким распространением во всем мире (около 7% от общей численности населения в мире являются хроническими носителями ВГВ (ХВГВ), тогда как заражение вирусом гепатита С (ХВГС) – у 3% населения мира (185млн. человек) [1]. По новым данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), предположительно 325 миллионов человек в мире живут с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита В (HBV) или вирусом гепатита С (HCV). В РК по данным Национального регистра, на 1 января 2018 года больных вирусными гепатитами В, С зарегистрировано 47 563 человека: с С – 27 035, В – 20 528 случаев. На взаимодействия вирус-макроорганизм влияют различные генетические, иммунологические и вирусные факторы хозяина [2]. Вирусные гепатиты относятся к социально значимым инфекциям, получившим широкое распространение в настоящее время. Проблема вирусных гепатитов, по-прежнему, продолжает оставаться актуальной, и является одной из центральных для здравоохранения, в странах всего мира. Несмотря на снижение уровня официально регистрируемой заболеваемости вирусными гепатитами, их повсеместное распространение, поражение трудоспособных слоев населения, развитие хронических форм, цирроза и первичного рака печени после некоторых этиологических форм, наибольший экономический ущерб в структуре всей инфекционной патологии обусловливают социально-экономическую значимость и научный интерес к данной проблеме [3].

По последним оценкам ВОЗ, число больных хроническим гепатитом С (ХГС) в мире в 2015 г. составило 71 млн (1% населения Земли) [4]. Более 350 тыс. человек умирают ежегодно от болезней, связанных с гепатитом С. В России средний уровень обнаружения антител к вирусу гепатита С в популяции колеблется от 0,3% до 0,7% и увеличивается с возрастом, достигая максимума среди лиц старше 40 лет — 2,5–4% [5]. Значимость проблемы ХГС определяется не только самой болезнью, но и увеличением риска формирования отдаленных неблагоприятных последствий — цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Вирусные ЦП (в исходе хронических гепатитов В, С, В+D) составляют от 10% до 23,5% всех ЦП. В США вирусный гепатит С в качестве причины ЦП вышел на 1-е место и является причиной формирования ЦП в 26% случаев. В последние годы структура вирусных ЦП изменилась в сторону увеличения доли ЦП до 30,3% в исходе ХГС. В России в этиологической структуре ЦП (кроме алкогольного) вирусные гепатиты В и С составляют 73,3%, из которых ХГС — 58,2% [6]. По данным EASL, ГЦК, составляющая 70–90% случаев первичного рака печени, стоит на 5-м месте среди причин рака в Европе: 1–13 новых случаев и 1–10 смертей на 100 тыс. жителей в год [14]. ГЦК после возникновения ЦП, связанного с инфици-

рованием вирусным гепатитом С (HCV), развивается со скоростью до 8% в год (в среднем 1–4%) [7].

В настоящее время нет официальной статистики о распространённости вирусных гепатитов среди населения РК. В Республике Казахстан скрининговые исследования 2014 года выявили наличие HBsAg у 2,3% населения. При этом распространенность ВГВ среди беременных и доноров крови не превышает 2% (1,3% – 2013 г. и 1,2% – 2014 г. соответственно) [8].

Вирус гепатита В (HBV) и вирус гепатита С (HCV) представляют собой две постоянно растущие проблемы со здоровьем во всем мире [9]. Более 2 000 000 000 и 210 000 000 человек во всем мире пострадали от ВГВ и ВГС, соответственно[10]. Кроме того, генетические вариации, обычно однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), в рецепторах врожденного иммунитета могут быть факторами восприимчивости к инфекции вирусом гепатита[11]. Врожденная иммунная система является очень важным механизмом защиты от патогенного вторжения. Задержка распознавания и обнаружения наличия заражающих патогенных микроорганизмов приводит к дисфункции органов, неадекватным системным реакциям, разрушительному повреждению тканей, опасным для жизни инфекциям и даже смерти [12].

В начале XXI века был завершен глобальный проект по расшифровке генома человека [13]. В результате этого в медицине и биологии к настоящему времени появилось целое научное направление – изучение взаимосвязи между нуклеотидными полиморфизмами в предгеномной зоне генов человека и различными заболеваниями и патологическими состояниями. Один индивидуум отличается от другого нуклеотидными полиморфизмами в количестве примерно десять миллионов нуклеотидных пар [14].

SNP встречаются у> 1% населения в целом. Они могут вызывать аминокислотные превращения и тем самым изменять активность промотора [11,12]. Более ранние исследования предполагают значительно более высокие уровни экспрессии у пациентов с хронической инфекцией HCV с генотипами Toll-подобный рецептор 3 (TLR3) по сравнению с их здоровыми аналогами [12]. Недавние исследования также демонстрируют доказательства более высокого уровня инфицирования у людей, которые питают SNP гена TLR3 , который контролирует эффективность врожденного иммунитета [15]. Следовательно, SNP в TLR3 могут повышать риск заражения вирусом гепатита и заболеваниями, связанными с вирусом гепатита. Множественные SNP, расположенные в гене TLR3, особенно исследуемые (rs1879026, rs3775296, rs3775291, rs5743305), были нацелены на оценку риска HBV-, HCV-инфекции и связанных с ними заболеваний[16-23]. Но результаты противоречивы.

Одним из основных медиаторов противовирусного иммунного ответа является TLR3, распознающий двухцепочечную РНК вирусов. TLR3 распознают РНК целого ряда вирусов. TLR3 также играет важную роль в патофизиологии различных заболеваний печени [24,25] и присутствуют во всех типах печеночных клеток, включая гепатоциты [26], клетки Купфера, эпителий желчных протоков, а также иммунные клетки [27]. По литературным данным известны исследования, посвященные изучению генетических вариантов, ассоциациированных с развитием хронических форм вирусных инфекционных гепатитов и их осложнений. Так, по данным MashaelR. Al-Anazietall. (2017), обнаружен полиморфизм гена TLR3, ассоциациированный с развитием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы HCV-этиологии у населения Саудовской Арафии [28]. За последнее время описана опосредованная TLR3 противоопухолевая активность, ингибирующая развитие и прогрессирование ГЦК [29-31]. Секлер Д.Э. с соавт. (2014) выявил аллельные варианты полиморфизмов гена SNP rs8099917 среди центрально-азиатской группы [32]. Возможно, нарушения экспрессии TLRs в печени вследствие генетической предрасположенности способствуют формированию различных типов ответа на вирусные антигены, что обусловливает варианты клинического течения болезни.

TLR3 является ключевым рецептором распознавания образов врожденной иммунной системы. Ген TLR3 запускает врожденные иммунные ответы, усиливает выработку цитокинов, необходимых для активации врожденного иммунитета, и распознает связанные с патогеном молекулярные структуры, экспрессируемые на инфекционных микроорганизмах. Полиморфизм генов цитокинов имеет большое значение в популяционной генетике, поскольку объясняет врожденную предрасположенность или толерантность к ряду инфекционных заболеваний у представителей различных рас и этнических групп. Описаны однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) в генах, имеющих непосредственное отношение к врожденной устойчивости к инфекционным агентам.

TLR семейство эволюционно консервативных рецепторов, распознающих патогены, стали ключевыми регуляторами как врожденных, так и адаптивных иммунных реакций. В последнее время для терапии против HCV-инфекции разрабатывается активация иммунных клеток с помощью агонистов TLR, которая запускает выработку интерферона [33]. У людей было идентифицировано 10 белков TLR (TLR1–10) [21], которые обладают различной субклеточной локализацией в зависимости от специфических патоген-ассоциированных молекулярных паттернов или молекулярных паттернов, связанных с повреждением, которые они распознают, [34] так называемые рецепторы распознавания образов. TLR 1, 2, 4, 5, 6 и 10 обнаруживаются на внеклеточной поверхности клеток, тогда как TLR 3, 7, 8 и 9 являются сенсорами нуклеиновых кислот, расположенными в эндоплазматической сети и эндосомах [35, 36]. TLR 3 и 9 распознают молекуляр-

ные структуры микробных нуклеиновых кислот [37-40]. TLR-3 идентифицирует вирусную РНК [41], тогда как TLR-9 специфичен для неметилированныхцитозин-фосфат-гуанин-динуклеотидных мотивов в ДНК бактериального и вирусного патогена[37].

TLR представляют собой группу молекул, которые необходимы для врожденного иммунного ответа против заражающих патогенов [42]. Эффект TLR опосредуется восприятием молекул, называемых патоген-ассоциированными микробными паттернами (PAMP) [43]. У человека существует 10 TLR, которые экспрессируются в разных органах иммунной системы [44]. В частности, TLR3 кодируется геном, расположенным в 4q35.1, и охватывает пять экзонов. Он экспрессируется внутриклеточно и распознает двухцепочечную РНК (дцРНК) путем ответа с последующим увеличением интерферона- αтранскрипция и ее клеточный эффект опосредуются путем рекрутирования нижестоящих сигнальных молекул, таких как индуцируемый ретиноевой кислотой ген 1 (RIG-I), белок 5, ассоциированный с дифференциацией меланомы (MDA5), и NACHTLRR-PYD-содержащий белок-3 (NALP3) [45]. В последнее время, TLR3-опосредованный противоопухолевая активность , ингибирующее развитие и прогрессирование HCV также была описана [33-35]. Несколько исследований показали, что генетические изменения в гене TLR3 связаны с восприимчивостью и /или устойчивостью к многочисленным инфекционным и иммунным заболеваниям [49], включая синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) [50,51], вирусную инфекцию гепатита B (HBV) [52], заболевания печени у HCV-инфицированных пациентов [53], предрасположенность к клещевому энцефалиту [54], инфекция вируса простого герпеса 2 типа (HHV-2) [55], кожный кандидоз [56], аутоиммунитет [57] и сахарный диабет 1 типа [58].

TLR3 в основном расположен на мембране эндосома-лизосома, но также может экспрессироваться на плазматической мембране некоторых клеток. Иммунная защита хозяина инициируется присутствием побочного продукта репликативного цикла многих одноцепочечных РНК-вирусов, которые могут взаимодействовать с дцРНК-чувствительным рецептором, TLR3. Активация TLR3 приводит к стимуляции интерферон-регулирующих факторов (IRF-3-) зависимых ответов IFN типа I, NF-kB-зависимой продукции провоспалительных цитокинов и стимуляции генов IFN (ISG), которые подавляют репликацию HCV [59]. На ранних стадиях инфекции HCV экспрессия TLR3 повышается с помощью IFN, что указывает на положительную регуляцию обратной связи. Таким образом, передача сигналов TLR3 может иметь плейотропные функции и участвовать в воспалении, приводящем к клиренсу HCV во время острого повреждения печени. При этом наблюдается защитная роль генотипа TLR3 rs78726532 GG для инфекции HCV, что указывает на устойчивую экспрессию и функцию рецептора TLR3, который является важной детерминантой для клиренса вируса [60]. В предыдущем исследовании, оценивающем функцию TLR3 в макрофагах пациентов с хроническим HCV, было обнаружено, что интронный SNP TLR3 rs1316816 ассоциирован с высокой экспрессией TLR3 и клиренсом HCV [61]. В нашем исследовании, мониторинг уровня экспрессии TLR3 у пациентов, несущих TLR3 интерес представляет SNP rs78726532. Среди восьми генотипированных SNP TLR3 rs78726532 был сильно ассоциирован с инфекцией HCV по сравнению с таковой у их здоровых коллег. Множественные SNP, расположенные в гене TLR3 , предназначенном для оценки риска инфекции HCV, дали противоречивые результаты. Действительно, Sáetal., 2015, продемонстрировали, что SNP rs5743305 и rs3775291 не были связаны с риском заражения HCV [62]. Это не соответствовало исследованию Medhietal., 2011, в котором анализировались полиморфизмы в области промотора гена TLR3 [63], а также недавний мета-анализ, в котором был сделан вывод о том , что полиморфизмы гена TLR3 (в основном rs3775291) были связаны с риск заражения ВГС [64]. Это несоответствие может быть объяснено вовлечением генетических факторов из-за расовых и этнических различий, а также противоречий относительно того, является ли экспрессия TLR3 повышенной [65,66] или пониженной [67,68] в мононуклеарных клетках периферической крови от пациентов с хронический ВГС. Кроме того, все больше фактов свидетельствует о том, что передача сигналов TLR3 ингибируется или уменьшается во время инфекции HCV, механизм, который может способствовать модуляции HCV иммунной системы хозяина, ведущей к хронической инфекции. Кроме того, было показано, что HCV может модулировать функцию p53, которая, как было продемонстрировано, активирует транскрипцию TLR3 путем связывания с консенсусным сайтом p53 в TLR3. промоторе [69]. Более глубокое понимание молекулярной и регуляторной системы, которая приводит к понижающей регуляции TLR3, имеет решающее значение для улучшения опосредованного TLR3 врожденного иммунитета как терапевтического подхода. Три других SNP TLR3 (rs5743313, rs5743314 и rs111611328) были тесно связаны с прогрессированием заболевания печени на конечной стадии, связанным с ВГС (цирроз печени и ГЦК). Тем не менее, некоторые исследования показали, что TLR3 может способствовать устойчивости к инфекции HCV, даже несмотря на то, что TLR3, по-видимому, не играет роли в развитии заболевания после установления хронической инфекции [53, 70]. Было описано, что полиморфизм TLR3 (rs1879026 и rs3775290) связан с риском возникновения заболеваний печени, связанных с HBV, в китайской популяции [71], тогда как те же девять SNP нашего исследования не коррелировали с какой-либо восприимчивостью к заболеваниям пече-

ни, связанным с HBV среди населения Саудовской Аравии [51]. Следовательно, воздействие полиморфизмов TLR3 может действовать на этнической и вирусной основе. На клеточном и молекулярном уровне появляется все больше доказательств того, что TLR3 играет роль в патогенезе цирроза и гепатокарциногенезе [72,73]. Например, было задокументировано, что дцРНК активирует TLR3, что впоследствии приводит к накоплению и активации NK-клеток, что приводит к воспалению печени. Такой процесс может привести к циррозу и ГЦК, если его не лечить [73-75]. Предыдущие исследования с использованием модели на крысах показали, что активированный TLR3 может ингибировать развитие и прогрессирование ГЦК, ингибируя инвазию клеток и индуцируя апоптоз в раковых клетках [76,77]. Таким образом, сильная связь трех SNP TLR3 (rs5743313, rs5743314 и rs111611328) с прогрессирующим заболеванием печени на конечной стадии HCV (цирроз и ГЦК) указывает на нарушение функции TLR3 в предотвращении чрезмерного воспаления и контроле регенерации печени. Постоянство ВГС приводит к хроническим и прогрессирующим заболеваниям печени на конечной стадии, включая ГЦК, что часто требует трансплантации печени пациенту, что делает инфекцию ВГС важным бременем заболевания. Следовательно, существует острая потребность в генетических инструментах для прогнозирования, таких как инструменты, основанные на профилировании SNP (именуемые персонализированной медициной), для характеристики пациентов с восприимчивостью к инфекции HCV и заболеваниям печени, вызванным HCV. Это позволит лучше прогнозировать частоту прогрессирования инфекции ВГС и улучшить результаты стандартной терапии [45]. Остаются недостаточно изученными методологические подходы к использованию результатов геномных и постгеномных технологий у больных с осложнениями вирусных инфекционных гепатитов в казахской популяции. В то же время следует отметить, что полиморфизм генов при вирусных инфекционных гепатитах у представителей разных наций различно. И практически не изучены генетические маркеры предрасположенности в казахской популяции Казахстана. В связи с этим, особую актуальность приобретает усовершенствование методов диагностики к персонализированному подходу, применение которого неэффективно без данных геномных исследований.

Выводы. Различные полиморфизмы TLR3 были связаны с восприимчивостью к инфекции ВГС и прогрессирующей болезни печени в терминальной стадии, связанной с ВГС. Лучшее понимание этих различимых структурных и функциональных особенностей будет полезно для разработки терапевтических применений против HCV. Необходимы дальнейшие исследования с большими выборками пациентов, чтобы еще больше повысить достоверность результатов, а также требуются исследования, включающие других членов семейства TLR, выявленных у людей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Zheng Z, Sze CW, Keng CT, et al. Hepatitis C virus mediated chronic inflammation and tumorigenesis in the humanised immune system and liver mouse model. PLoS ONE. 2017;12(9):e0184127.
2 Saxena, R., Chawla, Y.K., Verma, I., Kaur, J., 2014. Association of interleukin-10 with hepatitis B virus (HBV) mediated disease progression in Indian population. Indian J. Med. Res. 139, 737–745.
3 Seki E., Brenner D.A. Toll-like receptors and adaptor molecules in liver disease: update. Hepatology. 2008; 48 (1): 322–35.
4 Mencin A., Kluwe J., Schwabe R.F. Toll-like receptors as targets in chronic liver diseases. Gut. 2009; 58 (5): 704–20.
5 Wang N., Liang Y., Devaraj S., Wang J., Lemon S.M., Li K. Toll-like receptor 3 mediates establishment of an antiviral state against hepatitis C virus in hepatoma cells. J. Virol. 2009; 83 (19): 9824–34.
6 Xiao X., Zhao P., Rodriguez-Pinto D., Qi D., Henegariu O., Alexopoulou L. et al. Inflammatory regulation by TLR3 in acute hepatitis. J. Immunol. 2009; 183 (6): 3712–9.
7 Mashael R. Al-Anazi,SabineMatou-Nasri et al., “Association of Toll-Like Receptor 3 Single-Nucleotide Polymorphisms and Hepatitis C Virus Infection ” Hindawi Journal of Immunology Research Volume 2017, Article ID 1590653,11 pages https://doi.org/10.1155/2017/1590653
8 M.-M.Yuan,Y.-Y.Xu,L.Chen,X.-Y.Li,J.Qin,andY. Shen, “TLR3 expression correlates with apoptosis, proliferation and angiogenesis in hepatocellular carcinoma and predicts prognosis,”BMC Cancer,vol.15,no.1,article245,2015.
9 Y. - Y. Xu , L . Ch e n , l . - M. Z h o u , Y. - Y. Wu , a n d Y. - Y. Z h u , “Inhibitory effect of dsRNA TLR3 agonist in a rat hepatocellular carcinoma model,”Molecular Medicine Reports,vol.8,no.4,pp. 1037–1042, 2013.
10 Z. Guo, L. Chen, Y. Zhu et al., “Double-stranded RNA-induced TLR3 activation inhibits angiogenesis and triggers apoptosis of human hepatocellular carcinoma cells,”OncologyReports,vol. 27,no.2,pp.396–402,2012.
11 Секлер Д.Э., Худайберганова Д.М., Латыпов Р.Р., Усманова Г.З., Рахманов М.И., МусабаевЭ.И“полиморфизм генаIL28B и прогноз эффективности противовирусной терапии при вирусном гепатитеС в Узбекистане” Эпидемиология и инфекционные болезни, т. 19, № 6, стр. 37-42, 2014
12 Михайлов М.И., Шахгильдян И.В., Онищенко Г.Г., Энтеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). − М: ГОУ ВУМЦ МЗ, 2003. − 349 с.
13 Global hepatitis report, 2017: World Health Organization. (Электронный ресурс). URL: http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en (дата обращения: 15.04.2017).
14 Гепатит С. Информационные бюллетени № 164 и № 204. ВОЗ, 2013 [GepatitC. Informatsionnyyebyulleteni № 164 i № 204. VOZ, 2013 (in Russian)]. (Электронныйресурс). URL: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/ru/;http://www.euro. who.int/__data/assets/pdf_fi le/0005/195332/Viral-Hepatitis-pres-Rus.pdf (датаобращения: 15.04.2017).
15 Хазанов А.И., Плющин С.В., Васильев А.П. и др. Алкогольные и вирусные циррозы печени у стационарных больных (1996–2005 гг.): распространенность и исходы // Рос.журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2007. Т. 17. № 2. С. 19–27 .
16 El-Serag H.B. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma // Gastroenterology. 2012. Vol. 14(2). P. 1264–1273.
17 Nersesov A, KaibullayevaZh, Raissova A, Dzhumabaeva AE. et al. The Liver Week 2014, Jeju, Korea, Abstract book; P. 176

18 Lopatkina T.N., Kudlinskiy I.S. The role of gene polymorphisms of interleukin 28B in assessing the effectiveness of antiviral therapy for chronic hepatitis C // KlinicheskayaGepatoogia. – 2011. – Vol. 2. – P.28-38. (in Russian)
19 Lange C.M., Zeuzem S. IL28B single nucleotide polymorphism in the treatment of hepatitis C // Journal of hepatology. – 2011. – Vol. 55. №3 – P.692-701.
20 E. J.Mifsud, A. C. L. Tan, andD. C. Jackson, "TLR agonists as modulators of the innate immune response and their potential as agents against infectious disease," Frontiers in Immunology, vol. 5, article 79, 2014
21 Janeway CA., Jr Как иммунная система защищает хозяина от инфекции. Инфекция микробов. 2001; 3 : 1167–71.
22 Рок Ф.Л., Хардиман Г., Тиманс Ю.С., Кастелейн Р.А., Базан Ю.Ф. Семейство человеческих рецепторов, структурно связанных с Drosophila Toll. Proc Natl AcadSci USA. 1998; 95 : 588–93.
23 K. Huik, R. Avi, M. Pauskar et al., "Association between TLR3 rs3775291 and resistance to HIV among highly exposed Caucasian intravenous drug users," Infection, Genetics and Evolution, vol. 20, pp. 78–82, 2013.
24 Миеттинен М., Саренева Т., Юлкунен И., Матикайнен С. ИФН активируют экспрессию генов toll-подобных рецепторов при вирусных инфекциях. Гены Иммун. 2001; 2 : 349–55.
25 Vercammen, E., Staal, J. &Beyaert, R. Sensing of Viral Infection and Activation of Innate Immunity by Toll-Like Receptor 3. ClinicalMicrobiologyReviews21, 13–25 (2008).
26 Dhiman, N. et al. Associations between SNPs in toll-like receptors and related intracellular signaling molecules and immune responses to measles vaccine: Preliminary results. Vaccine 26, 1731–1736 (2008).
27 Tanabe M, Kurita-Taniguchi M, Takeuchi K, Takeda M, Ayata M, Oyura H, Matsumoto M, Seya T, 2003. Mechanism of up-regulation of human Toll-like receptor receptor 3 secondaryto infection of measles virus-attenuated strains. BiochemBiophys Res Commun 311: 39–48.
28 Табета К., Георгель П., Янссен Е., Ду Х, Хобе К., Крозат К. и др. Toll-подобные рецепторы 9 и 3 как важнейшие компоненты врожденной иммунной защиты от цитомегаловирусной инфекции мыши. ProcNatlAcadSciUSA. 2004; 101 : 3516–21.
29 Кук Г.С., Хилл А.В. Генетика предрасположенности к инфекционным заболеваниям человека. NatRevGenet. 2001; 2 : 967–77.
30 Akira S, Uematsu S, Takeuchi O, 2006. Pathogen recognition and innate immunity. Cell 124: 783–801.
31 T. Kawai and S. Akira, "The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on toll-like receptors," Nature Immunology, vol. 11, no. 5, pp. 373–384, 2010.
32 M. Matsumoto, K. Funami, H. Oshiumi, and T. Seya, "Tolllike receptor 3: a link between toll-like receptor, interferon and viruses," Microbiology and Immunology, vol. 48, no. 3, pp. 147–154, 2004.
33 M.-M. Yuan, Y.-Y. Xu, L. Chen, X.-Y. Li, J. Qin, and Y. Shen, "TLR3 expression correlates with apoptosis, proliferation and angiogenesis in hepatocellular carcinoma and predicts prognosis," BMC Cancer, vol. 15, no. 1, article 245, 2015.
34 Y.-Y. Xu, L. Chen, I.-M. Zhou, Y.-Y.Wu, and Y.-Y. Zhu, "Inhibitory effect of dsRNA TLR3 agonist in a rat hepatocellular carcinomamodel,"MolecularMedicine Reports, vol. 8, no. 4, pp. 1037–1042, 2013.
35 Z. Guo, L. Chen, Y. Zhu et al., "Double-stranded RNA-induced TLR3 activation inhibits angiogenesis and triggers apoptosis of human hepatocellular carcinoma cells," Oncology Reports, vol. 27, no. 2, pp. 396–402, 2012.
36 Y.-T. Lin, A. Verma, and C. P.Hodgkinson, "Toll-like receptors and human disease: lessons from single nucleotide polymorphisms," Current Genomics, vol. 13, no. 8, pp. 633–645, 2012.
37 M. Sironi, M. Biasin, R. Cagliani et al., "A common polymorphism in TLR3 confers natural resistance to HIV-1 infection," Journal of Immunology, vol. 188, no. 2, pp. 818–823, 2012.
38 K. Huik, R. Avi, M. Pauskar et al., "Association between TLR3 rs3775291 and resistance to HIV among highly exposed Caucasian intravenous drug users," Infection, Genetics and Evolution, vol. 20, pp. 78–82, 2013.
A. Al-Qahtani, M. Al-Ahdal, A. Abdo et al., "Toll-like receptor 3 polymorphism and its association with hepatitis B virus infection in SaudiArabian patients," Journal ofMedical Virology, vol. 84, no. 9, pp. 1353–1359, 2012.
39 E. Askar, R. Bregadze, J. Mertens et al., "TLR3 gene polymorphisms and liver disease manifestations in chronic hepatitis C," Journal of Medical Virology, vol. 81, no. 7, pp. 1204–1211, 2009.
A. V. Barkhash, M. I. Voevoda, and A. G. Romaschenko, "Association of single nucleotide polymorphism rs3775291 in the coding region of the TLR3 gene with predisposition to tickborne encephalitis in a Russian population," Antiviral Research, vol. 99, no. 2, pp. 136–138, 2013.
40 Svensson, P. TunbËack, I. NordstrËom, L. Padyukov, and K. Eriksson, "Polymorphisms in Toll-like receptor 3 confer natural resistance to human herpes simplex virus type 2 infection," Journal of General Virology, vol. 93, no. 8, pp. 1717–1724, 2012.
41 Nahum, H. Dadi, A. Bates, and C. M. Roifman, "The L412F variant of Toll-like receptor 3 (TLR3) is associated with cutaneous candidiasis, increased susceptibility to cytomegalovirus, and autoimmunity," Journal of Allergy and Clinical Immunology, vol. 127, no. 2, pp. 528–531, 2011.
42 T. S. Assmann, L. De Almeida Brondani, A. C. Bauer, L. H. Canani, and D. Crispim, "Polymorphisms in the TLR3 gene are associated with risk for type 1 diabetes mellitus," European Journal of Endocrinology, vol. 170, no. 4, pp. 519–527, 2014.
43 K. H. Kim, B. K. Jang, W. J. Chung et al., "Peginterferon alpha and ribavirin combination therapy in patients with hepatitis C virus-related liver cirrhosis," The Korean Journal of Hepatology, vol. 17, no. 3, pp. 220–225, 2011.
44 N.Wang, Y. Liang, S. Devaraj, J.Wang, S.M. Lemon, and K. Li, "Toll-like receptor 3mediates establishment of an antiviral state against hepatitis C virus in hepatoma cells," Journal of Virology, vol. 83, no. 19, pp. 9824–9834, 2009.
45 R.Firdaus,A.Biswas, K. Saha et al., "ModulationofTLR3, 7 and 8 expressions in HCV genotype 3 infected individuals: potential correlations of pathogenesis and spontaneous clearance," BioMed Research International, vol. 2014, Article ID 491064, 7 pages, 2014.
46 F. Qian, C. R. Bolen, C. Jing et al., "Impaired toll-like receptor 3-mediated immune responses from macrophages of patients chronically infectedwith hepatitis C virus," Clinical and VaccineImmunology, vol. 20, no. 2, pp. 146–155, 2013.
47 K. S. Sŕa,O. D. Pires-Neto, B. B. Santana et al., "Toll-like receptor 3 gene polymorphisms are not associated with the risk of hepatitis B and hepatitis C virus infection," Revista da SociedadeBrasileiradeMedicina Tropical, vol. 48, no. 2, pp. 136–142, 2015.
48 S. Medhi,M. Deka, P. Deka et al., "Promoter region polymorphism & expression profile of toll like receptor-3 (TLR-3) gene in chronic hepatitis C virus (HCV) patients from India," Indian Journal of Medical Research, vol. 134, no. 8, pp. 200–207, 2011.
49 P. Geng, L. Song, H. An, J. Huang, S. Li, and X. Zeng, "Tolllike receptor 3 is associated with the risk of HCV infection and HBV-Related Diseases," Medicine, vol. 95, no. 21, p. e2302, 2016.
50 Q. He, C. S. Graham, E. D. Mangoni, andM. J. Koziel, "Differential expression of toll-like receptor mRNA in treatment nonresponders and sustained virologic responders at baseline in patients with chronic hepatitis C," Liver International, vol. 26, no. 9, pp. 1100–1110, 2006.
51 K. Sato, T. Ishikawa, A. Okumura et al., "Expression of Tolllike receptors in chronic hepatitis C virus infection," Journal of Gastroenterology and Hepatology, vol. 22, no. 10, pp. 1627–1632, 2007.
52 K. I. Mohammed, L. A. Adel, F. A. Ali-Eldin, and S. Eladawy, "Expression of Toll like receptors 3 & 7 in peripheral blood from patients with chronic hepatitis C virus infection and their correlation with interferon-alpha,"The Egyptian Journal of Immunology, vol. 20, no. 1, pp. 13–22, 2013.
53 Q. Yang, S. Fu, and J. Wang, "Hepatitis C virus infection decreases the expression of Toll-like receptors 3 and 7 via upregulation of miR-758," Archives of Virology, vol. 159, no. 11, pp. 2997–3003, 2014.
54 M. Taura, A. Eguma, M. A. Suico et al., "p53 regulates tolllike receptor 3 expression and function in human epithelial cell lines," Molecular and Cellular Biology, vol. 28, no. 21, pp. 6557– 6567, 2008.
55 S. Yin and B. Gao, "Toll-like receptor 3 in liver diseases," Gastroenterology Research and Practice, vol. 2010, Article ID 750904, 6 pages, 2010.
56 X.Huang,H. Li, J.Wang et al., "GeneticpolymorphismsinTolllike receptor 3 gene are associated with the risk of hepatitis B virus-related liver diseases in a Chinese population," Gene, vol. 569, no. 2, pp. 218–224, 2015.

57 L. Sun, J. Dai, W. Hu, and J. Wang, “Expression of toll-like receptors in hepatic cirrhosis and hepatocellular carcinoma,” Genetics and Molecular Research, vol. 15, no. 2, 2016.
58 Y. Takii, M. Nakamura, M. Ito et al., “Enhanced expression of type I interferon and toll-like receptor-3 in primary biliary cirrhosis,” Laboratory Investigation, vol. 85, no. 7, pp. 908–920, 2005.
59 T. R. Gardner, Q. Chen, Y. Jin, and M. N. Ajuebor, “Toll-like receptor 3 ligand dampens liver inflammation by stimulating V-14 invariant natural killer T cells to negatively regulate -T cells,” The American Journal of Pathology, vol. 176, no. 4, pp. 779–1789, 2010.
60 R. Zampino, A. Marrone, L. Restivo et al., “Chronic HCV infection and inflammation: clinical impact on hepatic and extra-hepaticmanifestations,”World Journal of Hepatology, vol. 5, no. 10, pp. 528–540, 2013.
61 J. Wang, J. Xu, W. Zhang, H. Wei, and Z. Tian, “TLR3 ligandinduced accumulation of activated splenic natural killer cells into liver,” Cellular & Molecular Immunology, vol. 2, no. 6, pp. 449–453, 2005.
62 Helbig KJ, Beard MR. The interferon signaling pathway genes as biomarkers of hepatitis C virus disease progression and response to treatment. Biomark Med. 2012;6:141–150.
63 Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. Lancet Infect Dis. 2005;5:558–567.
64 Sanclemente G, Moreno A, Navasa M, et al. Genetic variants of innate immune receptors and infections after liver transplantation. World J Gastroenterol. 2014;20:11116–11130.
65 Skevaki C, Pararas M, Kostelidou K, et al. Single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptors and susceptibility to infectious diseases. ClinExpImmunol. 2015;180:165–177.
66 Medhi S, Deka M, Deka P, et al. Promoter region polymorphism & expression profile of toll like receptor-3 (TLR-3) gene in chronic hepatitis C virus (HCV) patients from India. Indian J Med Res. 2011;134:200–207.
67 Lin YT, Verma A, Hodgkinson CP. Toll-like receptors and human disease: lessons from single nucleotide polymorphisms. Curr Genomics. 2012;13:633–645.
68 Al-Qahtani A, Al-Ahdal M, Abdo A, et al. Toll-like receptor 3 polymorphism and its association with hepatitis B virus infection in Saudi Arabian patients. J Med Virol. 2012;84:1353–1359.
69 He D, Tao S, Guo S, et al. Interaction of TLR-IFN and HLA polymorphisms on susceptibility of chronic HBV infection in Southwest Han Chinese. Liver Int. 2015;35:1941–1949.
70 Huang X, Li H, Wang J, et al. Genetic polymorphisms in Toll-like receptor 3 gene are associated with the risk of hepatitis B virus-related liver diseases in a Chinese population. Gene. 2015;569: 218–224.
71 Lee SO, Brown RA, Razonable RR. Association between a functional polymorphism in Toll-like receptor 3 and chronic hepatitis C in liver transplant recipients. Transpl Infect Dis.2013;15:111–119.
72 Li G, Zheng Z. Toll-like receptor 3 genetic variants and susceptibility to hepatocellular carcinoma and HBV-related hepatocellular carcinoma. Tumour Biol. 2013;34:1589–1594.
73 Qian F, Bolen CR, Jing C, et al. Impaired toll-like receptor 3-mediated immune responses from macrophages of patients chronically infected with hepatitis C virus. Clin Vaccine Immunol.2013;20:146–155.
74 Rong Y, Song H, You S, et al. Association of Toll-like receptor 3 polymorphisms with chronic hepatitis B and hepatitis B-related acute-on-chronic liver failure. Inflammation. 2013;36:413–418.
75 de Sa´ KS, Pires-Neto Ode S, Santana BB, et al. Toll-like receptor 3 gene polymorphisms are not associated with the risk of hepatitis B and hepatitis C virus infection. Rev Soc Bras Med Trop.2015;48:136–142.

REFERENCES

1 Zheng Z, Sze CW, Keng CT, et al. Hepatitis C virus mediated chronic inflammation and tumorigenesis in the humanised immune system and liver mouse model. PLoS ONE. 2017;12(9):e0184127.
2 Saxena, R., Chawla, Y.K., Verma, I., Kaur, J., 2014. Association of interleukin-10 with hepatitis B virus (HBV) mediated disease progression in Indian population. Indian J. Med. Res. 139, 737–745.
3 Seki E., Brenner D.A. Toll-like receptors and adaptor molecules in liver disease: update. Hepatology. 2008; 48 (1): 322–35.
4 Mencin A., Kluwe J., Schwabe R.F. Toll-like receptors as targets in chronic liver diseases. Gut. 2009; 58 (5): 704–20.
5 Wang N., Liang Y., Devaraj S., Wang J., Lemon S.M., Li K. Toll-like receptor 3 mediates establishment of an antiviral state against hepatitis C virus in hepatoma cells. J. Virol. 2009; 83 (19): 9824–34.
6 Xiao X., Zhao P., Rodriguez-Pinto D., Qi D., Henegariu O., Alexopoulou L. et al. Inflammatory regulation by TLR3 in acute hepatitis. J. Immunol. 2009; 183 (6): 3712–9.
7 Mashael R. Al-Anazi,SabineMatou-Nasri et al., “Association of Toll-Like Receptor 3 Single-Nucleotide Polymorphisms and Hepatitis C Virus Infection ” Hindawi Journal of Immunology Research Volume 2017, Article ID 1590653,11 pages https://doi.org/10.1155/2017/1590653
8 M.-M.Yuan,Y.-Y.Xu,L.Chen,X.-Y.Li,J.Qin,andY. Shen, “TLR3 expression correlates with apoptosis, proliferation and angiogenesis in hepatocellular carcinoma and predicts prognosis,”BMC Cancer,vol.15,no.1,article245,2015.
9 Y. - Y. Xu , L . Ch e n , l . - M. Z h o u , Y. - Y. Wu , a n d Y. - Y. Z h u , “Inhibitory effect of dsRNA TLR3 agonist in a rat hepatocellular carcinoma model,”Molecular Medicine Reports,vol.8,no.4,pp. 1037–1042, 2013.
10 Z. Guo, L. Chen, Y. Zhu et al., “Double-stranded RNA-induced TLR3 activation inhibits angiogenesis and triggers apoptosis of human hepatocellular carcinoma cells,”OncologyReports,vol. 27,no.2,pp.396–402,2012.
11 Sekler D.Je., Hudajberganova D.M., Latypov R.R., Usmanova G.Z., Rahmanov M.I., MusabaevJe.I“polimorfizm genaIL28B i prognoz jeffektivnosti protivovirusnoj terapii pri virusnom gepatiteS v Uzbekistane” Jepidemiologija i infekcionnye bolezni, t. 19, № 6, str. 37-42, 2014
12 Mihajlov M.I., Shahgil'djan I.V., Onishhenko G.G., Jenteral'nye virusnye gepatity (jepidemiologija, diagnostika, profilaktika). − M: GOU VUMC MZ, 2003. − 349 s.
13 Global hepatitis report, 2017: World Health Organization. (Jelektronnyj resurs). URL: http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en (data obrashhenija: 15.04.2017).
14 Gepatit S. Informacionnye bjulleteni № 164 i № 204. VOZ, 2013 [GepatitS. Informatsionnyyebyulleteni № 164 i № 204. VOZ, 2013 (in Russian)]. (Jelektronnyjresurs). URL: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/ru/;http://www.euro. who.int/__data/assets/pdf_fi le/0005/195332/Viral-Hepatitis-pres-Rus.pdf (dataobrashhenija: 15.04.2017).
15 Hazanov A.I., Pljushhin S.V., Vasil'ev A.P. i dr. Alkogol'nye i virusnye cirrozy pecheni u stacionarnyh bol'nyh (1996–2005 gg.): rasprostranennost' i ishody // Ros.zhurn. gastrojenterol., gepatol., koloproktol. 2007. T. 17. № 2. S. 19–27 .
16 El-Serag H.B. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma // Gastroenterology. 2012. Vol. 14(2). P. 1264–1273.
17 Nersesov A, KaibullayevaZh, Raissova A, Dzhumabaeva AE. et al. The Liver Week 2014, Jeju, Korea, Abstract book; P. 176
18 Lopatkina T.N., Kudlinskiy I.S. The role of gene polymorphisms of interleukin 28B in assessing the effectiveness of antiviral therapy for chronic hepatitis C // KlinicheskayaGepatoogia. – 2011. – Vol. 2. – P.28-38. (in Russian)
19 Lange C.M., Zeuzem S. IL28B single nucleotide polymorphism in the treatment of hepatitis C // Journal of hepatology. – 2011. – Vol. 55. №3 – P.692-701.
20 E. J.Mifsud, A. C. L. Tan, andD. C. Jackson, “TLR agonists as modulators of the innate immune response and their potential as agents against infectious disease,” Frontiers in Immunology, vol. 5, article 79, 2014
21 Janeway CA., Jr Kak immunnaja sistema zashhishhaet hozjaina ot infekcii. Infekcija mikrobov. 2001; 3 : 1167–71.
22 Rok F.L., Hardiman G., Timans Ju.S., Kastelejn R.A., Bazan Ju.F. Semejstvo chelovecheskih receptorov, strukturno svjazannyh s Drosophila Toll. Proc Natl AcadSci USA. 1998; 95 : 588–93.

23 K. Huik, R. Avi, M. Pauskar et al., “Association between TLR3 rs3775291 and resistance to HIV among highly exposed Caucasian intravenous drug users,” Infection, Genetics and Evolution, vol. 20, pp. 78–82, 2013.
24 Miettinen M., Sareneva T., Julkunen I., Matikajnen S. IFN aktivirujut jekspressiju genov toll-podobnyh receptorov pri virusnyh infekcijah. Geny Immun. 2001; 2 : 349–55.
25 Vercammen, E., Staal, J. &Beyaert, R. Sensing of Viral Infection and Activation of Innate Immunity by Toll-Like Receptor 3. ClinicalMicrobiologyReviews21, 13–25 (2008).
26 Dhiman, N. et al. Associations between SNPs in toll-like receptors and related intracellular signaling molecules and immune responses to measles vaccine: Preliminary results. Vaccine 26, 1731–1736 (2008).
27 Tanabe M, Kurita-Taniguchi M, Takeuchi K, Takeda M, Ayata M, Oyura H, Matsumoto M, Seya T, 2003. Mechanism of up-regulation of human Toll-like receptor receptor 3 secondaryto infection of measles virus-attenuated strains. BiochemBiophys Res Commun 311: 39–48.
28 Tabeta K., Georgel' P., Janssen E., Du H, Hobe K., Krozat K. i dr. Toll-podobnye receptory 9 i 3 kak vazhnejshie komponenty vrozhdennoj immunnoj zashhity ot citomegalovirusnoj infekcii myshi. ProcNatlAcadSciUSA. 2004; 101 : 3516–21.
29 Kuk G.S., Hill A.V. Genetika predraspolozhennosti k infekcionnym zabolevanijam cheloveka. NatRevGenet. 2001; 2 : 967–77.
30 Akira S, Uematsu S, Takeuchi O, 2006. Pathogen recognition and innate immunity. Cell 124: 783–801.
31 T. Kawai and S. Akira, “The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on toll-like receptors,” Nature Immunology, vol. 11, no. 5, pp. 373–384, 2010.
32 M. Matsumoto, K. Funami, H. Oshiumi, and T. Seya, “Tolllike receptor 3: a link between toll-like receptor, interferon and viruses,” Microbiology and Immunology, vol. 48, no. 3, pp. 147–154, 2004.
33 M.-M. Yuan, Y.-Y. Xu, L. Chen, X.-Y. Li, J. Qin, and Y. Shen, “TLR3 expression correlates with apoptosis, proliferation and angiogenesis in hepatocellular carcinoma and predicts prognosis,” BMC Cancer, vol. 15, no. 1, article 245, 2015.
34 Y.-Y. Xu, L. Chen, I.-M. Zhou, Y.-Y.Wu, and Y.-Y. Zhu, “Inhibitory effect of dsRNA TLR3 agonist in a rat hepatocellular carcinomamodel,”MolecularMedicine Reports, vol. 8, no. 4, pp. 1037–1042, 2013.
35 Z. Guo, L. Chen, Y. Zhu et al., “Double-stranded RNA-induced TLR3 activation inhibits angiogenesis and triggers apoptosis of human hepatocellular carcinoma cells,” Oncology Reports, vol. 27, no. 2, pp. 396–402, 2012.
36 Y.-T. Lin, A. Verma, and C. P.Hodgkinson, “Toll-like receptors and human disease: lessons from single nucleotide polymorphisms,” Current Genomics, vol. 13, no. 8, pp. 633–645, 2012.
37 M. Sironi, M. Biasin, R. Cagliani et al., “A common polymorphism in TLR3 confers natural resistance to HIV-1 infection,” Journal of Immunology, vol. 188, no. 2, pp. 818–823, 2012.
38 K. Huik, R. Avi, M. Pauskar et al., “Association between TLR3 rs3775291 and resistance to HIV among highly exposed Caucasian intravenous drug users,” Infection, Genetics and Evolution, vol. 20, pp. 78–82, 2013.
A. Al-Qahtani, M. Al-Ahdal, A. Abdo et al., “Toll-like receptor 3 polymorphism and its association with hepatitis B virus infection in SaudiArabian patients,” Journal ofMedical Virology, vol. 84, no. 9, pp. 1353–1359, 2012.
39 E. Askar, R. Bregadze, J. Mertens et al., “TLR3 gene polymorphisms and liver disease manifestations in chronic hepatitis C,” Journal of Medical Virology, vol. 81, no. 7, pp. 1204–1211, 2009.
A. V. Barkhash, M. I. Voevoda, and A. G. Romaschenko, “Association of single nucleotide polymorphism rs3775291 in the coding region of the TLR3 gene with predisposition to tickborne encephalitis in a Russian population,” Antiviral Research, vol. 99, no. 2, pp. 136–138, 2013.
40 Svensson, P. TunbJoack, I. NordstrJoom, L. Padyukov, and K. Eriksson, “Polymorphisms in Toll-like receptor 3 confer natural resistance to human herpes simplex virus type 2 infection,” Journal of General Virology, vol. 93, no. 8, pp. 1717–1724, 2012.
41 Nahum, H. Dadi, A. Bates, and C. M. Roifman, “The L412F variant of Toll-like receptor 3 (TLR3) is associated with cutaneous candidiasis, increased susceptibility to cytomegalovirus, and autoimmunity,” Journal of Allergy and Clinical Immunology, vol. 127, no. 2, pp. 528–531, 2011.
42 T. S. Assmann, L. De Almeida Brondani, A. C. Bauer, L. H. Canani, and D. Crispim, “Polymorphisms in the TLR3 gene are associated with risk for type 1 diabetes mellitus,” European Journal of Endocrinology, vol. 170, no. 4, pp. 519–527, 2014.
43 K. H. Kim, B. K. Jang, W. J. Chung et al., “Peginterferon alpha and ribavirin combination therapy in patients with hepatitis C virus-related liver cirrhosis,” The Korean Journal of Hepatology, vol. 17, no. 3, pp. 220–225, 2011.
44 N.Wang, Y. Liang, S. Devaraj, J.Wang, S.M. Lemon, and K. Li, “Toll-like receptor 3mediates establishment of an antiviral state against hepatitis C virus in hepatoma cells,” Journal of Virology, vol. 83, no. 19, pp. 9824–9834, 2009.
45 R.Firdaus,A.Biswas, K. Saha et al., “ModulationofTLR3, 7 and 8 expressions in HCV genotype 3 infected individuals: potential correlations of pathogenesis and spontaneous clearance,” BioMed Research International, vol. 2014, Article ID 491064, 7 pages, 2014.
46 F. Qian, C. R. Bolen, C. Jing et al., “Impaired toll-like receptor 3-mediated immune responses from macrophages of patients chronically infectedwith hepatitis C virus,” Clinical and VaccineImmunology, vol. 20, no. 2, pp. 146–155, 2013.
47 K. S. Sr'a,O. D. Pires-Neto, B. B. Santana et al., “Toll-like receptor 3 gene polymorphisms are not associated with the risk of hepatitis B and hepatitis C virus infection,” Revista da SociedadeBrasileiradeMedicina Tropical, vol. 48, no. 2, pp. 136–142, 2015.
48 S. Medhi,M. Deka, P. Deka et al., “Promoter region polymorphism & expression profile of toll like receptor-3 (TLR-3) gene in chronic hepatitis C virus (HCV) patients from India,” Indian Journal of Medical Research, vol. 134, no. 8, pp. 200–207, 2011.
49 P. Geng, L. Song, H. An, J. Huang, S. Li, and X. Zeng, “Tolllike receptor 3 is associated with the risk of HCV infection and HBV-Related Diseases,” Medicine, vol. 95, no. 21, p. e2302, 2016.
50 Q. He, C. S. Graham, E. D. Mangoni, andM. J. Koziel, “Differential expression of toll-like receptor mRNA in treatment nonresponders and sustained virologic responders at baseline in patients with chronic hepatitis C,” Liver International, vol. 26, no. 9, pp. 1100–1110, 2006.
51 K. Sato, T. Ishikawa, A. Okumura et al., “Expression of Tolllike receptors in chronic hepatitis C virus infection,” Journal of Gastroenterology and Hepatology, vol. 22, no. 10, pp. 1627–1632, 2007.
52 K. I. Mohammed, L. A. Adel, F. A. Ali-Eldin, and S. Eladawy, “Expression of Toll like receptors 3 & 7 in peripheral blood from patients with chronic hepatitis C virus infection and their correlation with interferon-alpha,”The Egyptian Journal of Immunology, vol. 20, no. 1, pp. 13–22, 2013.
53 Q. Yang, S. Fu, and J. Wang, “Hepatitis C virus infection decreases the expression of Toll-like receptors 3 and 7 via upregulation of miR-758,” Archives of Virology, vol. 159, no. 11, pp. 2997–3003, 2014.
54 M. Taura, A. Eguma, M. A. Suico et al., “p53 regulates tolllike receptor 3 expression and function in human epithelial cell lines,” Molecular and Cellular Biology, vol. 28, no. 21, pp. 6557– 6567, 2008.
55 S. Yin and B. Gao, “Toll-like receptor 3 in liver diseases,” Gastroenterology Research and Practice, vol. 2010, Article ID 750904, 6 pages, 2010.
56 X.Huang,H. Li, J.Wang et al., “GeneticpolymorphismsinTolllike receptor 3 gene are associated with the risk of hepatitis B virus-related liver diseases in a Chinese population,” Gene, vol. 569, no. 2, pp. 218–224, 2015.
57 L. Sun, J. Dai, W. Hu, and J. Wang, “Expression of toll-like receptors in hepatic cirrhosis and hepatocellular carcinoma,” Genetics and Molecular Research, vol. 15, no. 2, 2016.
58 Y. Takii, M. Nakamura, M. Ito et al., “Enhanced expression of type I interferon and toll-like receptor-3 in primary biliary cirrhosis,” Laboratory Investigation, vol. 85, no. 7, pp. 908–920, 2005.
59 T. R. Gardner, Q. Chen, Y. Jin, and M. N. Ajuebor, “Toll-like receptor 3 ligand dampens liver inflammation by stimulating V□14 invariant natural killer T cells to negatively regulate □□T cells,” The American Journal of Pathology, vol. 176, no. 4, pp. 779–1789, 2010.
60 R. Zampino, A. Marrone, L. Restivo et al., “Chronic HCV infection and inflammation: clinical impact on hepatic and extra-hepaticmanifestations,”World Journal of Hepatology, vol. 5, no. 10, pp. 528–540, 2013.

61 J. Wang, J. Xu, W. Zhang, H. Wei, and Z. Tian, “TLR3 ligandinduced accumulation of activated splenic natural killer cells into liver,” Cellular & Molecular Immunology, vol. 2, no. 6, pp. 449–453, 2005.
62 Helbig KJ, Beard MR. The interferon signaling pathway genes as biomarkers of hepatitis C virus disease progression and response to treatment. Biomark Med. 2012;6:141–150.
63 Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. Lancet Infect Dis. 2005;5:558–567.
64 Sanclemente G, Moreno A, Navasa M, et al. Genetic variants of innate immune receptors and infections after liver transplantation. World J Gastroenterol. 2014;20:11116–11130.
65 Skevaki C, Pararas M, Kostelidou K, et al. Single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptors and susceptibility to infectious diseases. ClinExpImmunol. 2015;180:165–177.
66 Medhi S, Deka M, Deka P, et al. Promoter region polymorphism & expression profile of toll like receptor-3 (TLR-3) gene in chronic hepatitis C virus (HCV) patients from India. Indian J Med Res. 2011;134:200–207.
67 Lin YT, Verma A, Hodgkinson CP. Toll-like receptors and human disease: lessons from single nucleotide polymorphisms. Curr Genomics. 2012;13:633–645.
68 Al-Qahtani A, Al-Ahdal M, Abdo A, et al. Toll-like receptor 3 polymorphism and its association with hepatitis B virus infection in Saudi Arabian patients. J Med Virol. 2012;84:1353–1359.
69 He D, Tao S, Guo S, et al. Interaction of TLR-IFN and HLA polymorphisms on susceptibility of chronic HBV infection in Southwest Han Chinese. Liver Int. 2015;35:1941–1949.
70 Huang X, Li H, Wang J, et al. Genetic polymorphisms in Toll-like receptor 3 gene are associated with the risk of hepatitis B virus-related liver diseases in a Chinese population. Gene. 2015;569: 218–224.
71 Lee SO, Brown RA, Razonable RR. Association between a functional polymorphism in Toll-like receptor 3 and chronic hepatitis C in liver transplant recipients. Transpl Infect Dis.2013;15:111–119.
72 Li G, Zheng Z. Toll-like receptor 3 genetic variants and susceptibility to hepatocellular carcinoma and HBV-related hepatocellular carcinoma. Tumour Biol. 2013;34:1589–1594.
73 Qian F, Bolen CR, Jing C, et al. Impaired toll-like receptor 3-mediated immune responses from macrophages of patients chronically infected with hepatitis C virus. Clin Vaccine Immunol.2013;20:146–155.
74 Rong Y, Song H, You S, et al. Association of Toll-like receptor 3 polymorphisms with chronic hepatitis B and hepatitis B-related acute-on-chronic liver failure. Inflammation. 2013;36:413–418.
75 de Sa´ KS, Pires-Neto Ode S, Santana BB, et al. Toll-like receptor 3 gene polymorphisms are not associated with the risk of hepatitis B and hepatitis C virus infection. Rev Soc Bras Med Trop.2015;48:136–142.

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.

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.

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:
Нурланова Гулжанат Нурлановна, ассистент кафедры инфекционных болезней НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», gul_88_25@mail.ru, 87019440686 https:// ORCID 0000-0003-3313-514X
Искакова Айгерим Набиевна, ассистент кафедры инфекционных болезней НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», phd1013@mail.ru https://ORCID 0000-0002-8022-5212
Астраханов Әкежан Рүстемұлы, ассистент кафедры инфекционных болезней НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», astrakhanov.akezhan@mail.ru https://ORCID 0000-0001-5363-3168
Байгулиева Айгерім Бауыржанқызы, ассистент кафедры инфекционных болезней и детских инфекций, Западно-Казахстанский медицинский университет, aika-pediatr@mail.ru, город Актобе, Казахстан, 87026822127 https://orcid.org/0000-0001-6638-261X
Аманжанова Айгуль Арыстанбаевна, ассистент кафедры инфекционных болезней НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», Айгуль Арыстанбаевна Аманжанова aygularystanbaevna@mail.ru https://ORCID 0000-0002-6504-2418
Жумагалиева Галина Даутовна, профессор кафедры детских инфекционных болезней, galdau@mail.ru, город Астана, Казахстан, 87078258977, https://orcid.org/0000-0002-5448-072X

Алынды: 25 қаңтар 2022 / Қабылданды: 13 наурыз 2023 / Онлайн жарияланды: 30 сәуір 2023 ж.
ОӘК 616-007.19
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.52.52.010

В.А. Ким[1], П.Е.Калменова[2], В.М. Рашимбетова[2], А.Ж. Дүйсенбаева[3]
[1] Түркістан облыстық балалар ауруханасы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы
[2] Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ – түрік университеті, Шымкент кампусы, Жоғары білімінен кейінгі білім беру факультеті, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы
[3] С. Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

ЖЫНЫС БЕЗДЕРІНІҢ ТОЛЫҚ ДИСГЕНЕЗІНІҢ КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙЫ

Түйін: *Мақалада авторлар 7 жастан асқан науқаста Свайер синдромының немесе жыныс бездерінің толық дисгенезінің клиникалық жағдайын ұсынып отыр, анамнестикалық және клиникалық деректерді, зертханалық және аспаптық зерттеу нәтижелерінің талдаулары келтірілген. Гормонға төзімді нефротикалық синдром - Денис-Драш синдромының тұқым қуалайтын нұсқасы бар пациентті тексеру барысында әйел фенотипі болған кезде гонадотропиндер деңгейінің жоғарылауы анықталды, бұл өз кезегінде қан лимфоциттеріне цитогенетикалық зерттеу жүргізуге себеп болды (кариотиптеу). Науқаста хромосомалық патология анықталды- 46, XY жыныстың инверсиясы. Сондай-ақ, әйел фенотипі, қыздың мінез-құлқы паспорттық жынысына сәйкес келеді. Әйел фенотипіндегі гормонға төзімді нефротикалық синдромы мен 46, XY кариотипі бар науқасты анықтау дәрігерлерді WT1 геніне молекулалық-генетикалық зерттеу жүргізуге міндеттейді.*
Түйінді сөздер: *Свайер синдромы, жыныс түзілуінің бұзылуы, жыныс бездерінің таза дисгенезі, нефротикалық синдром, Денис-Драш синдромы.*

В. А. Ким[1], П. Е. Калменова[2], В. М. Рашимбетова[2], А.Ж.Дуйсенбаева[3]
[1] Областная детская больница Туркестанской области, г. Шымкент, Казахстан
[2] Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави, Шымкентский кампус, Факультет послевузовского образования, г. Шымкент, Казахстан
[3] Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, г.Алматы, Казахстан

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПОЛНОЙ ДИСГЕНЕЗИИ ГОНАД

Резюме: В статье авторами представлен клинический случай синдрома Свайера или полной дисгенезии гонад у пациентки старше 7 лет, проанализированы анамнестические и клинические данные, результаты лабораторных и инструментальных обследований. В процессе обследования пациентки с наследственным вариантом гормонорезистентного нефротического синдрома - Дениса-Драша, при наличие женского фенотипа было выявлено повышение уровня гонадотропинов, что послужило поводом для проведения цитогенетического исследования лимфоцитов крови (кариотипирование). У пациентки была выявлена хромосомная патология – инверсия пола 46, XY. А также установлен женский фенотип, поведение девочки адекватно паспортному полу. Выявление у больного с гормонорезистентным нефротическим синдромом кариотипа 46, XY при женском фенотипе должно обуславливать врачей в проведении молекулярно-генетического исследования гена WT1.

V. A. Kim [1], P. E. Kalmenova[2], V. M. Rashimbetova[2], A.J.Duysenbayeva[3]
[1] Regional Children's Hospital of Turkestan region, Shymkent , Kazakhstan
[2] Khoja Ahmed Yasawi International Kazakh-Turkish University, Shymkent Campus, Faculty of Postgraduate Education, Shymkent , Kazakhstan
[3] S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

A CLINICAL CASE OF COMPLETE GONADAL DYSGENESIS

Resume: In the article, the authors present a clinical case of Swayer syndrome or complete gonadal dysgenesis in a patient older than 7 years, analyzed anamnestic and clinical data, the results of laboratory and instrumental examinations. During the examination of a patient with a hereditary varia nt of hormone-resistant nephrotic syndrome - Denis-Drash, in the presence of a female phenotype, an increase in the level of gonadotropins was detected, which was the reason for a cytogenetic study of blood lymphocytes (karyotyping). The patient was diagnosed with a chromosomal pathology – sex inversion 46, XY. And also a female phenotype has been established, the girl's behavior is adequate to the passport gender. Detection of karyotype 46, XY in a patient with hormone-resistant nephrotic syndrome with a female phenotype should cause doctors to conduct a molecular genetic study of the WT1 gene.
Keywords: Swayer syndrome, violation of the formation of genitals, pure gonadal dysgenesis, nephrotic syndrome, Denis-Drache syndrome.

Ключевые слова: синдром Свайера, нарушение образования половых органов, чистый дисгенез гонад, нефротический синдром, синдром Дениса-Драша

Кіріспе

1955 жылы, доктор Джеральд Свайер (G. I. M. Swayer) алғаш рет бастапқы аменореясы бар, сыртқы жыныс мүшелері мен қынап қалыпты дамыған, жатыр гипоплазиясы және аналық безі жоқ екі фенотиптік әйелді сипаттады. Бұл жағдайда генотип бұл әйелдерде 46 XY болды. Жыныс бездерінің толық дисгенезі, Свайер синдромы-бұл сыртқы жыныс мүшелерінің андрогенизациясының толық болмауымен және антимюллер гормонының жеткіліксіз синтезіне байланысты Мюллер құрылымдарының тұрақтылығымен сипатталатын жыныстық дифференциацияның бұзылуы. Пациенттерде 46, Xy кариотипі бола тұра әйел фенотиптік белгілері бар. Бұл патология 80 000-ға 1 жиілікте кездеседі [1]. Свайер синдромын анықтаудың эпидемиологиялық жасы әдетте 18 – ден 23 жасқа дейін, B. Temime мәліметтері бойынша, Свайер синдромы бар науқастардың 5 клиникалық жағдайын сипаттаған, анықтаудың орташа жасы 17,6 жас [1-5]. Тестикулярлық дифференциацияның бұл ауытқуын зерттеу аталық бездердің дамуының детерминант факторы болып табылатын SRY генін анықтауға ықпал етті. 20% дейін 46, XY жыныс бездерінің толық дисгенезі SRY мутациясымен немесе жойылуымен түсіндіріледі – бұл ген эмбрионның дамуының жетінші аптасында болатын тестикулярлық дифференциацияның бастаушысы болып табылады. 80% жағдайда SRY генетикалық өзгерістері анықталмайды. Xp21 және 1p31–35 хромосомаларының орналасуындағы dax1 және WNT4 гендерінің қайталануы және 9p және 12q учаскелеріндегі аутосомды мутациялар да жыныс бездерінің дисгенезін тудыруы мүмкін [4-6]. SRY-ден басқа, аталық безді құралуы және саралауға басқа гендер де қатысады, олардың ішінде X хромосомасында орналасқан NROB1 (DAX -1) гені, сондай-ақ NR5A1 (SF-1), WT1 және SOX9 аутосомды гендері ең жақсы зерттелген. Вильмс ісігінің гені бүйрек пен жыныс бездерінің құралуы мен дифференциациясында шешуші рөл атқаратын транскрипция факторын кодтайды. WT1 генінің мутациясы WAGR кешені бар емделушілерде анықталды (Вильмс ісігі, аниридия, несеп - жыныс патологиясының әртүрлі түрлері, ақыл-ой кемістігі), Фрейзер синдромы және Денис-Драш синдромы (ерте бүйрек жеткіліксіздігі, диффузды мезангиалды склероз, жыныс бездерінің дисгенезінің әртүрлі дәрежесі, Вильмс ісігінің даму қаупі жоғары) [7]. Соңғы синдром ПС (псевдогермафродитизмі) бар балаларда нефротикалық синдромның ерте дебютімен сипатталады. Денис-Драш синдромы бар барлық науқастар созылмалы бүйрек жеткіліксіздігіне келеді.

Свайер синдромының клиникалық сипаттамасына арналған басылымдардың көпшілігінде пациенттерде жиі кездесетін негізгі шағымдар-бастапқы аменорея, сирек-қайталама жыныстық белгілердің кешігуі. Пациенттерде әйел фенотипі бар, сыртқы жыныс мүшелері әйел типі бойынша қалыптасады, алайда гирсутизм және клиторлық гипертрофия түріндегі гиперандрогенияның көріністері сипатталып отырады [8]. Көбінесе пациенттер орташа немесе жоғары бойлы, екіншілік жыныстық белгілер нашар дамыған болады. Тексеру кезінде эстрадиолдың төмен деңгейінде фолликулды ынталандыратын гормонның (FSH) және лютеиндеуші гормонның (LH) гонадотропиндерінің жоғары деңгейі анықталады. Дисгенетикалық жыныс бездері андрогендерді шығаруға қабілетті болғандықтан, тестостерон деңгейінің жоғарылауы тіркелуі мүмкін. Жамбас ультрадыбыстық зерттеуінде жатыр мен аналық без гипоплазиясы анықталады. Көмекші репродуктивті технологияларды қолдана отырып, 46, XY жыныс бездерінің дисгенезі бар гонадэктопиялық әйелдерде сәтті жүктілік жағдайлары сипатталған [5]. 46, XY жыныс бездерінің толық дисгенезі бар емделушілерде жыныс бездерінің қатерлі ісігінің қаупі 37-ден 45% - ға дейінгі жиілікте болады, бұл оларды профилактикалық мақсатта ерте жоюды қажет етеді. Гонадобластома және дисгерминома - ең жиі кездесетін қатерлі ісіктер. Эмбриоиалды карциноманың оқшауланған жағдайлары да сипатталған. Жас ұлғайған сайын неоплазия қаупі артады: мысалы, 15 жасында ол 15%, 20 жасында-16%, 30 жаста– 27,5 % [3, 9, 10]. Қазіргі уақытта отандық эндокринологиялық әдебиеттерде Свайер синдромы балалардағы нефротикалық синдромның тұқым қуалайтын нұсқасының негізгі көріністерінің бірі ретінде сипатталмаған (Денис-Драш синдромы).

Мақсаты-осы патологияны уақтылы диагностикалау үшін 7,7 жастағы науқаста жыныс бездерінің толық дисгенезі жағдайын талдауды ұсыну.

Материалдар мен әдістер: 7.7 жастағы қызда Свайер синдромының (жыныс бездерінің толық дисгенезі) клиникалық жағдайына талдау жасалды.

Нәтижелер және оларды талқылау: Клиникалық жағдай: Науқас А., 7.7 жаста, мерзімді әлсіздікке шағымданып, ата-анасы балалар эндокринологының қабылдауына алып келген.

Өмір тарихы: Бала 4-ші жүктіліктен, гестацияның 40-аптасында болған жедел босанудан туылған. Жүктілік және босану ағымы ерекшеліксіз өткен. Туылған кездегі далмағы 3800 г, денесінің ұзындығы 54 см. 1,5 жасында желшешекпен ауырып, өткізген. Туылған кезде баланың жынысы «әйел» ретінде анықталады.

Ауру тарихы. Бала 2018 жылдан бастап нефротикалық синдромның фонында СБЖ диагнозы қойыл-

ған, нефрологтың есебінде, мультирезистентті нұсқа (Денис-Драш синдромы: нефротикалық синдром, wt1 генінің мутациясы, 46 ХУ кариотипі). Созылмалы бүйрек ауруы 3G, А3 (43,57 мл/57 мл/мин). Нефротикалық синдромның алғашқы эпизоды 2018 жылдың маусым айының ортасында (3 жаста) баспа ауруынан кейін анықталды: қабақтың ісінуі, құсу, бас ауруы, олигурия пайда болды. 15.06.2018 жылғы талдауында: ЭТЖ 22 мм/сағ, холестерин 6,9 ммоль/л, жалпы ақуыз 48,8 г/л, альбумин 26,5 г/л, креатинин 54,4 мкмоль/л, протеинурия 13,2 13,2 г/л. Науқас келесі ем алды : Преднизолон 35 мг/тәулігіне 18.07-29.08.2018 (6 апта)→ Тәулігіне 40 мг тағы 2 апта + Солу-Медролды пульсті енгізу 12,14,16 қыркүйек. Кортикостероидты терапия фонында 3,3 г/л-0,99 г/л протеинурия сақталды.

Нефротикалық синдромды преднизолонмен және цитостатиктермен емдеу әрекеттері тиімсіз болып шықты, стероидқа төзімділік анықталды. Осы ауруда глюкокортикоидты қатардағы препараттармен және циклоспориндермен нефротикалық синдромды емдеудің тиімсіздігін ескере отырып, бұдан бұрын тағайындалған терапия тоқтатылды. Сонымен қатар, иммуносупрессивті терапияны одан әрі тағайындау бірқатар асқынуларға, әлеуметтік бейімделудің бұзылуына және, ең бастысы, жыныстық түзету мен бүйрек трансплантациясын тиімді жүргізу ықтималдығының төмендеуіне әкелуі мүмкін. Әрі қарай балаға балалар эндокринологының кеңесі тағайындалды, ал эндокринолог-дәрігер өз кезегінде пациентті жыныс бездерінің патологиясын диагностикалау мақсатында қан сарысуындағы фолликулды ынталандыратын және лютеиндеуші гормондардың деңгейін анықтауға жолдады.

2022 жылдың қараша айынан бастап субклиникалық гипотиреоз диагнозымен балалар эндокринологында қаралады. Науқас эутироксты 25 мг дозада қабылдайды. Бүйрек аурулары бойынша тұқым қуалаушылық анамнезі ауыртпалықсыз. Эндокриндік патология бойынша тұқым қуалау анамнезі ауыр: әпкесінде диффузды зоб, әжесінде қант диабеті бар. Алғаш рет эндокринологқа 7 жасында мерзімді әлсіздік шағымымен қаралған. Тексеру кезінде: бойы 125 см, өсу SDS: 041, салмағы - 22 кг, SDS BMI – 1.14 кг/м2. Сыртқы жыныс мүшелері әйел түріне сәйкес қалыптасқан. Жыныстық даму Таннер бойынша Ma0 P0 Me0.

19.12.2022 ж. биохимиялық тексеру нәтижелері бойынша пациенттің Эутирокс препаратын 25 мг дозасында қабылдау фонында эстрадиолдың қалыпты деңгейі 5,0 пг/мл (6.0-57.0) кезінде гонадотропиндер деңгейінің (ФСГ = 126 мм/мл (0-11.1), ЛГ = 16.9 (0,3-3.1) мм/мл) айтарлықтай жоғарылауы анықталды. Кіші жамбас мүшелерінің ультрадыбыстық зерттеуі (ультрадыбыстық зерттеу) 07.10.2022 жасалған: жатыр денесі анықталады. Оң және сол жақ аналық без анықталады. Жатыр мен аналық бездердің мөлшері 2-7 жасқа сәйкес келеді. Кариотип -46 ХУ. Сыртқы жыныс мүшелерінің құрылымы әйел түріне сәйкес.

Қалқанша безінің ультрадыбыстық зерттеуі (УДЗ): 2-дәрежелі қалқанша безінің гиперплазиясы. 20.10.2022 ж. қалқанша безінің гормондарын зерттеу нәтижелері қалыпты Т4 (бос) және қалқанша безінің пероксидазасына антиденелердің фонында қалқанша безді ынталандыратын гормонның жоғарылауын көрсетті : ТТГ - 6.49 мкМЕ (0.6-4.84), Т4 бос - 1.08 нг/дл (0.97-1.67), АТ к ТПО -11.5 ХБ/мл (0-18).

Бүйректің ультрадыбыстық зерттеуі (УДЗ) 08.08.2022 ж.: Оң бүйрек: Топографиясы өзгерген жоқ. Өлшемдері: 86,0 мм х 31,0 ММ. Интрареналды құрылымдар барлық бөлімдерде сараланбаған. Паренхимасы біркелкі, диффузды-жоғарылаған. Табақша-тостағанша жүйесі кеңеймеген. Сол жақ бүйрек: Топографиясы өзгермеген. Өлшемдері: 77,0 мм х 34,0 ММ. Интрареналды құрылымдар барлық бөлімдерде сараланбаған. Паренхимасы біркелкі, диффузды-жоғарылаған. Табақша-тостағанша жүйесі кеңеймеген. Диагноз: бүйректің диффузды өзгеруінің Эхо белгілері.

Нефробиопсия нәтижелері № 24618-30 04.10.10.18 ж.: фокалды-сегментті гломерулосклероз аралық тіндердің фиброзы (тамырлы ілмектердің сегменттік склерозы -75 %, фокалды склероз-25%).

Объективті деректер. Бойы - 125 см, дене салмағы - 22 кг, BMI = 1,14 кг / м2, АД - 90/50 мм сын.бағ. ст., жүрек соғу жиілігі – 90 КД/мин. Жағдайы қанағаттанарлық. Дене бітімі пропорционалды. Терісі таза, ылғалдылығы мен серпімділігі орташа. Тері асты май қабаты жеткілікті дамыған, таралуы біркелкі. Бұлшықеттері қанағаттанарлық дамыған. Тынысы везикулярлы, сырылдар жоқ. Жүрек тондары айқын, ырғақты. Тілі таза, ылғалды. Іші жұмсақ, ауырсынусыз, терең пальпацияға қол жетімді. Бауыры қабырға доғасының шетінен шықпайды. Диурезі жеткілікті. Үлкен дәреті тұрақты, күнделікті, пішінделген. Қалқанша безі пальпацияланбайды, біркелкі, жұмсақ, серпімді, түйіндер пальпацияланбайды. Жыныстық дамуы: Әйел түрі бойынша. Жыныстық дамуы Ma0 P0 Me0.

Зертханалық зерттеулердің нәтижелері. 12.08.2022 ж. жалпы қан анализі: гемоглобин 122 г/л, эритроциттер 4,36 $\times 10^{12}$, лейкоциттер 13,54 $\times 10^{9}$, тромбоциттер 365$\times 10^{9}$, гематокрит 37,10%, лимфоциттер 34,10%, моноциттер 6,30%, эозинофилдер 5,30%, нейтрофилдер 52,60%, ЭТЖ 30 мм/сағ. 12.08.2022 ж. биохимиялық қан анализі: натрий 139 ммоль/л, фосфор-3,1 мг /дл, глюкоза-5,0 моль/л, калий 5,1 ммоль/л, иондалған кальций 1.25 ммоль/ л, мочевина 10.05 ммоль/л, креатинин 93,84 мкмоль/л, ШФЖ (СКФ) 42, 25 мл/мин, жалпы ақуыз 52.99, г/л, альбумин 27.60 г/л, иммуноглобулин А 2,49 г/л, иммуноглобулиндер М 1,98 г/л, иммуноглобулин G 0,29 г/л, АСТ 20,3 – бірлік/л, АЛТ – 9,4 бірлік/мл, холестерин – 3,0 ммоль/л, АСТ 22.70 бірлік / л, АЛТ 11.20 бірлік / л, СРБ 0.80 бірлік / л, глюкоза 4,36 ммоль / л. Зертханалық зерттеулердің нәтижелері. 12.08.2022 Ж. жалпы қан анализі: гемоглобин 122 г/л, эритроциттер 4,36 ×1012, лейкоциттер 13,54 ×109, тромбоциттер 365×10 9, гематокрит

37,10%, лимфоциттер 34,10%, моноциттер 6,30%, эозинофилдер 5,30%, нейтрофилдер 52,60%, ESR 30 мм/сағ. 12.08.2022 жылғы биохимиялық қан анализі: натрий 139 ммоль / л, фосфор-3,1 мг / дл, глюкоза-5,0 моль / л, калий 5,1 ммоль / л, иондалған кальций 1.25 ммоль / л, мочевина 10.05 ммоль / л, креатинин 93,84 мкмоль / л, GFR 42, 25 мл / мин, жалпы ақуыз 52.99, г / л, альбумин 27.60 г/л, иммуноглобулин A 2,49 г/л, иммуноглобулиндер M 1,98 г/л, иммуноглобулин G 0,29 г/л, АСТ 20,3 – бірлік/л, АЛТ – 9,4 бірлік/мл, холестерин – 3,0 ммоль/л, АСТ 22.70 бірлік / л, alt 11.20 бірлік / л, CRP 0.80 бірлік / л, глюкоза 4,36 ммоль / л. жалпы зәр анализі 12.08.2022 ж. меншікті салмағы 1010, ақуыз 4.13 г/л. Жалпы зәр анализі 12.08.2022 ж.- меншікті салмағы 1010, ақуыз 4.13 г/л. Қан лимфоциттерін **цитогенетикалық зерттеу (кариотиптеу):** хромосомалық патология – жыныстың инверсиясы 46, XY. Науқаста әйел фенотипі бар, бұл мінез-құлық төлқұжат жынысына сәйкес келеді. Молекулалық-генетикалық зерттеу (толық экзомдық): гетерозиготалы құрамда, WT1 генінің 9 интронында (9-дан).

Қорытынды

Тұрақты әлсіздікке, объективті деректерге , әйел типі бойынша жыныстық дамуға шағымдардың болуына; зертханалық-аспаптық зерттеулердің нәтижелеріне (кариотип 46, ХУ, Y-спецификалық маркердің болуы, гонадотропиндер мен қалқанша безді ынталандыратын гормон деңгейінің жоғарылауы, қалқанша безінің 2-дәрежелі гиперплазиясы, өзгерген жыныс бездерінің болуы) мынадай клиникалық диагноз қойылды: субклиникалық гипотиреоз, жыныстың қалыптасуының бұзылуы 46, ХУ, жыныс бездерінің "толық" дисгенезі, Свайер синдромы.

Пациентке балалар эндокринологының ұсыныстары:

1. Тұрғылықты жері бойынша педиатр дәрігерінің, невропатологтың, эндокринологтың бақылауы.
2. Эутирокс 25 қабылдау, аш қарынға 1 таблеткадан, тамақтанудан 20 минут бұрын (2 сағат ішінде темір мен кальций препараттарын қабылдаудан аулақ болыңыз).
3. Хирург кеңесі (46 Ху жыныс бездерінің толық дисгенезі бар науқаста гонадобластоманың пайда болу қаупінің жоғары болуын ескере отырып, оларды жасөспірім кезеңінде ерте профилактикалық алып тастау, содан кейін гормондарды алмастыру терапиясын тағайындау ұсынылады).
4. Тестостеронды, ТТГ, Т4-бос, АМГ зертханалық анықтау нәтижелерімен 2 айдан кейін қайта қарау.

Осылайша, сипатталған пациенттің Свайер синдромы түріндегі жыныс бездерінің толық дисгенезі нефротикалық синдроммен және WT1 геніндегі мутациямен бірге Денис-Драш синдромының көріністерінің бірі болып табылады.

Денис-Драш синдромындағы нефротикалық синдром морфологиялық тұрғыдан диффузды мезангиалды склерозбен сипатталады, ол туылған кезде немесе өмірдің алғашқы жылдарында сөзсіз өрши түседі және кейіннен СБЖ дамуымен жалғасады. Нефропатияның болуы триаданың үш компонентінен тұратын толық формада немесе толық емес формада болуы мүмкін синдромның ерекшелігін анықтайды, мұнда нефротикалық синдром Вильмс ісігімен немесе жыныстың қалыптасу патологиясымен біріктіріледі [11]. Денис-Драш синдромын диагностикалаудың күрделілігін ескере отырып, кариотиптеу гормонға төзімді нефротикалық синдромы бар науқастарды (бүйрек жеткіліксіздігінің ерте дамуы) басқаруда қажетті зерттеу болып табылады.

Әйел фенотипінде гормонға төзімді нефротикалық синдромы бар науқаста 46, XY кариотипін анықтау WT1 геніне молекулалық-генетикалық зерттеу жүргізу қажеттілігін тудырады. Денис-Драш синдромы бар балаларда Преднизолон мен цитостатиктерді қолдану науқастардың жағдайының нашарлауына және протеинурия дәрежесінің жоғарылауына әкеледі, бүйрек тініндегі склеротикалық өзгерістердің жоғарылауына және СБЖ-де ертерек нәтиже беретін аурудың өршуіне ықпал етеді.

46, XY кезінде жыныс бездерінің толық дисгенезі жыныс түзілуінің бұзылуының күрделі түрі болып табылады. Бастапқы аменореямен ауыратын барлық қыздарда гормоналды профильді және кіші жамбас ультрадыбыстық зерттеуін жүргізуі керек, олардың нәтижелері бойынша цитогенетикалық зерттеу жүргізу қажеттілігі туралы мәселені шешу қажет. Свайер синдромындағы қатерлі ісіктердің жоғары қаупіне байланысты ерте диагноз қою маңызды. Радикалды хирургиялық емдеу және гормондарды алмастыратын терапияны таңдау мүмкіндігі болжамды жақсартады және пациенттердің репродуктивті әлеуетін сақтайды.

ӘДЕБИЕТТЕР

1 Coutin A. S., Hamy A., Fondevilla M., Savigny B., Paineau J., Visset J. Pure 46,XY Gonadal Dysgenesis // J Gynecol Obstet Biol Reprod- 1996.- Vol. 25, Is. 8.- P. 792–796.
2 Верховых Е. В., Гирш Я. В., Калинченко Н. Ю. Клинический случай чистой дисгенезии гонад – синдрома Свайера // Вестник СурГУ, Медицина- 2022.- № 2 (52).- С. 65–68.
3 Газизова Г. Р., Валеева Ф. В., Шайдуллина М. Р., Акбирова Э. И. Синдром Свайера // Медицинский вестник Юга России- 2020.- Т. 11, № 3.- С. 65–68.
4 Dimitri P., Cohen M., Wright N. Indications for Familial Screening and Gonadectomy in Patients with 46,XY Gonadal Dysgenesis // Int J Gynaecol Obstet- 2006.- Vol. 95, Is. 2. -P. 167–168.
5 Ben Temime R., Chechia A., Attia L. et al. Swyer Syndrome: Report of 5 Cases // J Gynecol Obstet Biol Reprod- 2008.- Vol. 38, Is. 3.- P. 220–225.
6 Carrillo A. A., Berkovitz G. D. Genetic Mechanisms that Regulate Testis Determination // Rev Endocr Metab Disord- 2004.- Vol. 5, Is. 1.- P. 77–82.

7 Hossain A., Saunders G. F. // J. Biol. Chem.-2001. - Vol. 276. - P. 16817-16823
8 Chen M. J., Yang J.-H., Mao T.-L., Ho H.-N., Yang Y.-S. Successful Pregnancy in a Gonadectomized Woman with 46,XY Gonadal Dysgenesis and Gonadoblastoma // Fertil Steril- 2005-Vol. 84, Is. 1.- P. 217.e5-217.e6.
9 Chen M. J., Yang J.-H., Mao T.-L., Ho H.-N., Yang Y.-S. Successful Pregnancy in a Gonadectomized Woman with 46,XY Gonadal Dysgenesis and Gonadoblastoma // Fertil Steril- 2005.-Vol. 84, Is. 1.- P. 217.e5-217.e6.
10 Diessner J., Stuber T., Niederle B., Pawlik M., Dietl J., Honig A. XY Gonadal Dysgenesis – Development of a Germ Cell Tumor: Case Report // Eur J Gynaecol Oncol.- 2013.- Vol. 34, Is. 6.- P. 572–57.
11 Mueller R.F. The Denys-Drash syndrome.// J Med Genet.- 1994.- Vol. 31, P. 471–477.

REFERENCES

1 Coutin A. S., Hamy A., Fondevilla M., Savigny B., Paineau J., Visset J. Pure 46,XY Gonadal Dysgenesis // J Gynecol Obstet Biol Reprod- 1996.- Vol. 25, Is. 8.- R. 792–796.
2 Verhovyh E. V., Girsh YA. V., Kalinchenko N. YU. Klinicheskij sluchaj chistoj disgenezii gonad – sindroma Svajera // Vestnik SurGU, Medicina- 2022.- № 2 (52).- S. 65–68.
3 Gazizova G. R., Valeeva F. V., SHajdullina M. R., Akbirova E. I. Sindrom Svajera // Medicinskij vestnik YUga Rossii- 2020.- T. 11, № 3.- S. 65–68.
4 Dimitri P., Cohen M., Wright N. Indications for Familial Screening and Gonadectomy in Patients with 46,XY Gonadal Dysgenesis // Int J Gynaecol Obstet- 2006.- Vol. 95, Is. 2. -R. 167–168.
5 Ben Temime R., Chechia A., Attia L. et al. Swyer Syndrome: Report of 5 Cases // J Gynecol Obstet Biol Reprod- 2008.- Vol. 38, Is. 3.- R. 220–225.
6 Carrillo A. A., Berkovitz G. D. Genetic Mechanisms that Regulate Testis Determination // Rev Endocr Metab Disord- 2004.- Vol. 5, Is. 1.- R. 77–82.
7 Hossain A., Saunders G. F. // J. Biol. Chem.-2001. - Vol. 276. - P. 16817-16823
8 Chen M. J., Yang J.-H., Mao T.-L., Ho H.-N., Yang Y.-S. Successful Pregnancy in a Gonadectomized Woman with 46,XY Gonadal Dysgenesis and Gonadoblastoma // Fertil Steril- 2005-Vol. 84, Is. 1.- R. 217.e5-217.e6.
9 Chen M. J., Yang J.-H., Mao T.-L., Ho H.-N., Yang Y.-S. Successful Pregnancy in a Gonadectomized Woman with 46,XY Gonadal Dysgenesis and Gonadoblastoma // Fertil Steril- 2005.-Vol. 84, Is. 1.- R. 217.e5-217.e6.
10 Diessner J., Stuber T., Niederle B., Pawlik M., Dietl J., Honig A. XY Gonadal Dysgenesis – Development of a Germ Cell Tumor: Case Report // Eur J Gynaecol Oncol.- 2013.- Vol. 34, Is. 6.- R. 572–57.
11 Mueller R.F. The Denys-Drash syndrome.// J Med Genet.- 1994.- Vol. 31, R. 471–477.

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.

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.

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 мәлімет:
В. А. Ким, ORCID ID идентификаторы https://orcid.org/0000-0001-7983-5673, магистр; эндокринолог-дәрігер; Түркістан облысының облыстық балалар ауруханасы, Шымкент қ., Қазақстан; +77077095886
П. Е. Қалменова, ORCID ID https://orcid.org/0000-0001-5148-2781, медицина ғылымдарының кандидаты, Қ. А. Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университетінің Шымкент кампусы Педиатрия кафедрасының доценті, Шымкент қ., Қазақстан;
В. М. Рашимбетова, ORCID ID https://orcid.org/0009-0003-2106-0213, магистр, Қ. А. Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университетінің Шымкент кампусы Педиатрия кафедрасының оқытушысы, Шымкент қ., Қазақстан;
А. Ж. Дүйсенбаева, С. Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университетінің ЖДТ-2 кафедрасының ассистенті, Алматы қ., Қазақстан.

Получена: 25 января 2023 / Принята: 28 марта 2023 / Опубликована online: 30 апреля 2023 г.
УДК 616-06.1:611.84
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.27.95.011

Ж.Д. Ерсариева [1,2], Б.О. Сулеева[2], Б.С. Турдалиева[1], К.Т. Кайназарова[3], А.А.Аканова[4]
[1]Казахстанский Медицинский Университет «ВШОЗ», Алматы, Казахстан
[2]ТОО «Региональный диагностический центр «Офтальмологический центр», Алматы, Казахстан
[3]ТОО «Международный центр охраны зрения», Алматы, Казахстан
[4]Высшая Школа Медицины и Общественного Здравоохранения, КазНУ им.Аль-Фараби, Алматы, Казахстан

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОСТКОВИДНОЙ СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ ОРГАНИЗМА И ОРГАНА ЗРЕНИЯ

Резюме. *В статье приведены данные международных публикации и собственные наблюдения о возможных осложнениях заднего отрезка глаза, в частности сосудистые изменения сетчатки у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. Предварительное выявление взаимосвязи постковидной сосудистой патологии организма и органа зрения послужит основанием для детального изучения данных изменений с целью разработки алгоритма диагностики, лечения и профилактики серьезной патологии зрительного анализатора.*
Ключевые слова: *COVID-19, постковидные сосудистые заболевания заднего отрезка глаза, эндотелиит, гиперкоагуляционный синдром.*

Ж.Д. Ерсариева[1,2], Б.О. Сулеева[2], Б.С. Турдалиева[1], К.Т. Кайназарова[3], А.А. Ақанова[4]
[1]«Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі» Қазақстан Медицина Университеті, Алматы, Қазақстан
[2]«Аймақтық диагностикалық орталық «Офтальмологиялық орталық» ЖШС , Алматы, Қазақстан
[3]«Көруді қорғаудың халықаралық орталығы» ЖШС, Алматы, Қазақстан
[4]Әл-Фараби атындағы ҚазҰУ Медицина және Қоғамдық денсаулық сақтау жоғарғы мектебі, Алматы, Қазақстан

АҒЗАНЫҢ ЖӘНЕ КӨРУ МҮШЕСІНІҢ ПОСТКОВИДТІК ҚАН ТАМЫРЛЫҚ ПАТОЛОГИЯЛАРЫНЫҢ БАЙЛАНЫСЫ

Түйін: Мақалада халықаралық басылымдардың деректері және көздің артқы сегментінің ықтимал асқынулары, атап айтқанда, коронавирустық инфекциямен ауыратын науқастардың тор қабығындағы тамырлық өзгерістер туралы өз бақылауларымыз келтірілген. Ковидтен кейінгі ағзаның қан тамырлары патологиясы мен көру органының арасындағы байланысты алдын ала анықтау көру анализаторының ауыр патологиясын диагностикалау, емдеу және алдын алу алгоритмін әзірлеу мақсатында егжей-тегжейлі зерттеуге негіз болады.
Түйінді сөздер: COVID-19, көздің артқы бөлігінің постковидтік қан тамырлық өзгерістері, эндотелиит, гиперкоагуляциялық синдром.

Zh.D. Ersariyeva [1,2], B.O. Suleeva [2], B.S. Turdaliyeva [1], K.T. Kainazarova [3], A.A. Akanova [4]
[1]Kazakhstan's Medical University "Graduate School of Public Health"
[2]LLP "Regional diagnostic center "Ophthalmological center"
[3]LLP "International eye protection center"
[4]Department of Clinical Subjects at high school of Medicine and Public Health, Al-Farabi Kazakh National University

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE BODY'S POST-VASCULAR PATHOLOGY AND THE VISUAL ORGAN

Resume: The article presents data from international publications and our own observations on possible complications of the posterior segment of the eye, in particular, vascular changes in the retina in patients who have had a coronavirus infection. Preliminary identification of the relationship between post-covid vascular pathology of the body and the organ of vision will serve as the basis for a detailed study in order to develop an algorithm for the diagnosis, treatment and prevention of a serious pathology of the visual analyzer.
Keywords: COVID-19, postcovid vascular diseases of the posterior segment of the eye, endothelitis, hypercoagulable syndrome.

Актуальность. Масштабная всемирная распространенность новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2) имеет значительные, порой необратимые последствия для всех органов человека. На сегодняшний день по данным всемирной статистики COVID-19 число зарегистрированных случаев заражения коронавирусом в мире составляет 613 760 913 человек, летальных исходов 6 539 263. Пострадало 78,7 человек на 1000 населения. По современным представлениям COVID-19 — это вирусное респираторное заболевание, сопровождающееся вовлечением в процесс эндотелия сосудистой стенки (местный и/или системный «эндотелиит») и развитием, связанного с этим, гиперкоагуляционного синдрома [1]. Основными проявлениями инфицирования SARS-CoV-2, наряду с бессимптомным течением заболевания, являются острые респираторные заболевания, интерстициальная пневмония, гастроэнтерит, а также развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания с полиорганной патологией [1, 2].

Офтальмологическая симптоматика при COVID-19 в основном определялась развитием фолликулярного конъюнктивита, слезотечения [3, 4]. Однако по мере накопления опыта, более глубокого изучения клинических проявлений заболевания появляется все больше информации и о других поражениях глаз. И если в первых публикациях после начала эпидемии авторами описывалось только изменение конъюнктивы [2,5,6], в настоящее время установлены сосудистые изменения заднего отдела глазного яблока. Прямое влияние вируса, иммуноопосредованное повреждение тканей, активация каскада коагуляции и протромботическое состояние, вызванное вирусной инфекцией, сопутствующие заболевания и лекарства, используемые при лечении, являются причиной появления патологических изменений в тканях глаза [7,8]. Постковидные сосудистые заболевания заднего отрезка глаза в настоящее время не исключение и являются одной из ведущих проблем в офтальмологии. По данным ряда авторов, распространённость сосудистых заболеваний глаза составляет от 41,6% до 54,9% из общего количества заболеваний сетчатки и зрительного нерва. Острые и хронические нарушения кровообращения сетчатки приводят не только к снижению зрительной функции, но и к таким осложнениям как: неоваскулярная глаукома, рецидивирующие геморрагии, а в социальном аспекте это приводит к нарушению ряда категорий жизнедеятельности, инвалидности и потере профессиональной пригодности. Тревожной тенденцией является зафиксированный в последние годы рост острых нарушений кровообращения органа зрения среди работоспособной части населения, а также распространённость новой коронавирусной инфекции, последствиями которой являются сосудистые нарушения глаза [9].

По данным зарубежных источников, слепота сосудистого происхождения составляет 2,6% случаев, что обусловлено чрезвычайной чувствительностью нервных окончаний органа зрения к гипоксии, которая приводит к развитию дистрофических изменений в сетчатке и в зрительном нерве, стойкому снижению зрительных функций, ограничению жизнедеятельности и снижению качества жизни больных и инвалидности [9,10,11,12].

По анализам публикаций базы данных PubMed, Scopus и Google Scholar, в патологический процесс коронавирусного генеза могут вовлекаться сосуды глаза и зрительный нерв, возникающих как при непосредственном воздействии проникающего через гематоофтальмический барьер (ГОБ) в задний отрезок глаза вирусного агента, так и опосредованно, вследствие изменений в организме в целом и способствующих развитию зрительной патологии [13,14,15].

Ученые из лаборатории стволовых клеток и регенерации сетчатки глазной больницы Медицинского Университета Вэньчжоу в Китае указали на ключевую роль двух рецепторов, через которые SARS-CoV-2 может поражать зрительную систему. Как известно, SARS-CoV-2 для проникновения в клетки использует рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) [16,17]. Установлено, что рецептор АПФ-2 широко экспрессируется во многих органах, включая сетчатку. Известно, что АПФ-2 относится к каскаду ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). РААС играет ведущую роль в регуляции уровня артериального давления, в реологии крови. Вирус SARS-CoV-2 не только проникает внутрь клетки при посредничестве АПФ-2, но также снижает концентрацию АПФ-2. Конечно же это не может не приводить к дисфункции РААС. Рецептор SARS-CoV-2 - АПФ-2 представляет собой мембраносвязанную аминопептидазу, которая является обратным регулятором РААС, отвечающей за регуляцию давления, проницаемость сосудов, регуляцию водно-электролитного баланса [17]. После проникновения в клетку АПФ-2 теряет активность, что впоследствии обусловливает снижение инактивации ангиотензина II и сужение сосудов, а также подавление выработки оксида азота, приводя к повышению тромбогенности [9].Второй рецептор, через который вирус проникает в глаза - это CD147. Это белок из семейства иммуноглобулинов, который в том числе запускает работу металлопротеиназ - белков, перестраивающих внеклеточное вещество в тканях. SARS-CoV-2 может связываться с рецептором на поверхности клеток. В глазах он экспрессируется на поверхности палочко-колбочковых клеток [18,19].

Специфическое вирусное и вызванное цитокиновым штормом (а в более поздние сроки – возможно, и аутоиммунное) повреждение эндотелия, получившее название SARS CoV 2-ассоциированная эндотелиальная дисфункция и, даже, эндотелиит, и синдром гиперкоагуляции – основа характерных для COVID-19 тромботической микроангиопатии преимуществен-

но легких, а также всех других органов и тромбоза крупных артерий и вен (нередко с тромбоэмболией) [20,21,22,23]. Фактически, как указано C.Qin и соавторами [32], при COVID-19 гипервоспаление, опосредованное интерлейкином-1 (ИЛ-1), фактором некроза опухоли альфа и ИЛ-6, приводит к увеличению плазменных концентраций фибриногена, лактатдегидрогеназы, ингибитора активатора плазминогена 1. ИЛ -1 бетта и ИЛ-6 вызывают активацию свертывания крови почти у всех пациентов с COVID-19. Избыточная продукция воспалительных цитокинов может вызвать гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, или синдром активации макрофагов, что приводит к нарушению тромботической коагуляции. Таким образом, между воспалительными цитокинами и коагуляцией существует тесное молекулярное взаимодействие, приводящее к прокоагулянтному состоянию и способствующее активации тромбоцитов, эндотелиальных клеток и экспрессии тканевого фактора [23].
Изменения сетчатки у пациентов с коронавирусным заболеванием многими авторами расцениваются как проявления системного эндотелиита. Первые сообщения на тему «постковидной ретинопатии» появились в марте 2020 г. в журнале «Lancet». Авторы описали на глазном дне у 4 из 12 обследованных пациентов с COVID-19 ватообразные очаги и интраретинальные кровоизлияния [24,25,26]. Позже подобные изменения отмечались и другими офтальмологами, связывающими их появление с выраженным нарушением перфузии сетчатки [27,28].
Наиболее масштабным исследованием в этой области является SERPICO-19 (ScrEening the Retina in Patients with COVID-19), выявившее патологическую дилатацию вен у 27,7 % обследованных пациентов, перенесших COVID-19, у 7,4 % также были отмечены ватообразные очаги и у 9,3 % - интраретинальные кровоизлияния. Степень проявления изменений сетчатки коррелировала со степенью тяжести основного заболевания [29].
Важными условиями развития всех острых сосудистых заболеваний организма, а также глаза являются: увеличение протромботического потенциала (как общего, так и местного) и снижение перфузионного давления (резкое кратковременное или умеренное, но длительное). И то, и другое можно наблюдать при новой коронавирусной инфекции [30,31].
Одним из наиболее часто описываемых проявлений данной инфекции со стороны заднего отрезка является окклюзия центральной вены сетчатки, частота которой при COVID-19 не коррелирует ни с тяжестью заболевания, ни с сопутствующей патологией, типичной для данного осложнения. Клинические проявления окклюзии ЦВС, развившейся у больных COVID-19, не имеют специфических характеристик, что следует из данных флюоресцентной ангиографии и оптической когерентной томографии.
Все описанные пациенты, перенёсшие коронавирусную инфекцию имели повышенные D-димеры, протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, повышенный уровень фибриногена и цитокинов, несмотря на отсутствие общих системных состояний, таких как гипертония, диабет или дислипидемия [31,32].
А также в литературе имеются единичные о редких формах макулярного поражения при COVID-19. Примером являются острая макулярная нейроретинопатия и парацентральная острая срединная макулопатия. Обследование глазного дна выявило стушёванные границы диска зрительного нерва, наличие твёрдого экссудата в макулярной области и складки внутренней пограничной мембраны, спектральная оптическая когерентная томография показала отслойку нейросенсорной сетчатки и гиперрефлективные отложения в ее наружных слоях [32].
Витреит при COVID-19 сопровождает различные воспалительные и ишемические проявления, связанные с данной инфекцией, и характеризуется гиперрефлективностью на уровне заднего гиалоида, что заметно на оптической когерентной томографии. Гиперрефлективность также присутствует на уровне внутреннего плексиформного слоя и слоя ганглиозных клеток с нарушением эллипсоидной зоны [33].
Описаны также случаи острого некроза сетчатки у пациентов с отягощенным системным статусом, различных хориоидитов, поражения микроциркуляторного русла сетчатки.
Целью настоящего исследования явилось предварительное изучение взаимосвязи постковидной сосудистой патологии организма и органа зрения.
Материалы и методы. Под наблюдением находились 27 пациентов в возрасте от 29 до 59 лет, перенесшие COVID-19 (степень тяжести по данным компьютерной томографии (КТ): 2–3) в сроки от 1 до 12 месяцев после выздоровления, обратившихся в офтальмологическую клинику с жалобами на значительное ухудшение зрения, появления темных кругов и пятен перед глазами. В анализируемую группу не попали лица, у которых диагностирована диабетическая ретинопатия или постокклюзионная ретинопатия, экссудативная форма возрастной макулярной дегенерации. Клинически значимой патологии, влияющих на остроту зрения, таких как глаукома или катаракта полная, не было выявлено ни у одного пациента. У всех участников исследования имелись данные первичной медицинской документации о предыдущем офтальмологическом обследовании в сроки 1–10 месяцев до инфекции COVID-19.
Всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование: визометрия с определением максимально корригируемой остроты зрения, по стандартной таблице определения остроты зрения, авторефрактометрия, бесконтактная офтальмотонометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия. В дополнение к стандартному обследованию проводи-

лась оптическая когерентная томография (ОКТ), ультразвуковое исследование глазного кровотока. А также исследовалась коагуляционная система организма (D-димеры, протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, уровень фибриногена), консультация кардиолога/терапевта.
Результаты. До заболевания COVID-19 ни у одного из пациентов жалоб на зрение не было. Во время первичного осмотра пациенты предъявляли как общие жалобы: головокружение, периодические головные боли, ухудшение памяти, быстрая утомляемость, апатия, периодические боли грудной клетки, так и зрительные: снижение и затуманивание зрения, фиксированные пятна перед глазом, пелена в центре, плавающие помутнения в глазах. Острота зрения с коррекцией определялась в пределах от 0,05 до - 0.7. Внутриглазное давление бесконтактным методом у 25 пациентов было в пределах нормы - от 11.0 до 18.0 мм.рт.ст., а у 2 пациентов показатели были верхней границы нормы - от 19.0 до 21.0 мм.рт.ст. При офтальмоскопии в условиях медикаментозного мидриаза изменения на глазном дне были выявлены у всех пациентов – изменение диска зрительного нерва, включая как гиперемию, так и побледнение, изменение калибра сосудов (сужение артерий, расширение вен), кровоизлияния различной степени, кистозный макулярный отек.
При проведении оптической когерентной томографии (ОКТ) отмечены изменения в ретинальном нейроэпителии на уровне внутреннего плексиформного слоя и слоя ганглиозных клеток сетчатки в виде гиперрефлективных полиморфных очагов с четкими границами. На ультразвуковой доплерографии глазного кровотока выявлены патологические изменения – искажение спектрального профиля, наличие патологических перетоков, вплоть до существенного снижения кровотока в сосудах глаза.
На коагулограмме отмечалось повышение показателей коагуляционной системы организма (уровень D-димера варьировал от 300 нг/мл до 550 нг/мл, уровень фибриногена от 4.0 г/л до 5.8 г/л).
По данным заключений кардиолога у 18 больных определялось нарушение артериального давления (как высокое артериальное давление, так и затяжная гипотония). Кроме этого, у 3 пациентов развивался ортостатический коллапс, у 13 больных нарушение сердечного ритма (аритмия, тахикардия, замедленный сердечный ритм).

Заключение:
1) Коронавирусная инфекция активизировала каскад свертывания крови в организме пациентов, что привело к повышению уровня D-димера и фибриногена, вовлекая множество патогенетических механизмов, включая эндотелиальную дисфункцию и системного эндотелиита сосудов организма, в том числе микрососудов глаза.
2) Предварительное изучение патологии органа зрения у пациентов, перенесших короновирусную инфекцию различной степени тяжести, обнаружило сосудистые изменения заднего отрезка глаза, а также всего организма.
3) Проведение более тщательного исследования заднего отрезка глаза у пациентов, перенесших COVID-19 позволит определить и провести своевременное лечение и профилактику острых нарушений кровообращения, которые могут привести к потере функций органа зрения и слепоте.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Prothrombotic phenotype in Covid-19 severe patients /J. Helms, F.Severae, H.Merdjii [et al.] // Intensive care medicine. - 2020. - Vol. 46, №7. - P. 1502-1503.
2 Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М. Поражение нервной системы при COVID-19. Клиническая практика. 2020. - научная электронная библиотека / КиберЛенинка / https: //doi.org /10.17816/ clinpract 34151 - С. 3-5
3 Хорева М.А. Постковидный синдром — новая реальность. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова - 2021. - №121(10) - С. 131 137.
4 Тургель В.А.1, Антонов В.А.1, Тульцева С.Н.1, Шадричев, Ф.Е.2, Григорьева Н.Н.2 COVID-19 как новый фактор риска развития острых сосудистых заболеваний зрительного нерва и сетчатки. Офтальмологические ведомости Том 14, № 2 (2021) - С.105-115
5 Marinho PM, Marcos AAA, Romano AC, et al. Retinal findings in patients with COVID-19 // Lancet. 2020. - Vol. 395(10237). - P. 1610. DOI: 1016/S0140-6736(20)31014-X
6 Caporossi T., Bacherini D., Tartaro., et al. Retinal findings in patients affected by COVID19 intubated in an intensive care unit // Acta Ophthalmol. 2020. DOI: 10.1111/aos.14734
7 Lani-Louzada R., Ramos CdVF., Cordeiro R.M., et al. Retinal changes in COVID-19 hospitalized cases // PLoS ONE. 2020. Vol. 15, No. 12. P. e0243346. DOI: 10.1371/journal.pone.0243346
8 Invernizzi A., Torre A., Parrulli S., Zicarelli F., et al. Retinal findings in patients with COVID-19: Results from the SERPICO-19 study // EClinicalMedicine. 2020. Vol. 27. P. 100550. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100550
9 COVID-19 and vascular disease // EBioMedicine. 2020. Vol. 58. 102966. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102966
10 Marinho PM, Marcos AAA, Romano AC, Nascimento H, Belfort R Jr. Ret final findings in patients with COVID-19. Lancet. 2020;395(10237):1610. - P. 55-58- https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31014-X
11 Optic nerve head biomechanics in aging and disease.,Downs JC.// Exp Eye Res. 2015 Apr;133/ P. 19-29.
12 Padolecchia R., Puglioli M. er al. Superselective intraarterial fibrinolysis in central retinal artery occlusion // Am. J. Neuradiol. – 1999; 20(4) – P. 565–567.
13 Алексеева, Л.Л. Исследование гемодинамики глаз больных тромбозом вен сетчатки с целью оптимизации его лечения: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.08 / Алексеева Любовь Леонидовна. – Красноярск, 1996. – С. 19.
14 Алиева, Ш. Н. Комплексное лечение острых сосудистых нарушений сетчатки и зрительного нерва // Новое в диагностике и лечении глазных заболеваний. – 1991. – С. 253–262
15 Архипова, М. М. Патогенетические принципы терапии ишемии сетчатки при некоторой сосудистой патологии глазного дна на основе изучения роли оксида азота // Вестн. офтальмологии. – 2001. – Т.117, № 1.– С. 51–53.
16 Бикбов, М.М. Эффективность локальной симптоматической селективной терапии макулярного отека при окклюзионных процессах в системе ретинальных вен/ М.М. Бикбов, Р.Р. Файзрахманов, Т.Р.Гильманшин // Вестник офтальмологии. – 2017. – Т.133, №2. – С.18–21.

17 Бунин, А. Я. Тромбоцитопатии и их роль в развитии геморрагического синдрома при сосудистых заболеваниях глазного дна // Вестн. офтальмологии. – 2001. – Т.117. – № 1.– С. 24–26.
18 Воробьева, И.В. Современные подходы к ранней диагностике, патогенетическому лечению диабетической ретинопатии/ И.В. Воробьева // Вестник офтальмологии. – 2016. – Т.132, №5. – С.60–67
19 Гавриленко, А. В., Глазной ишемический синдром у больных со стенозами сонных артерий //Анналы хирургии. – 2007. – № 1. – С. 9–11.
20 Bashshur Z.F., Taher A., Masri A.F., Najjar D. et al. Anticardiolipin antibodies in patients with retinal vein occlusion and no risk factors: a prospective study. // Retina 2003 – Vol. 23(4) – P.486–490
21 Baseline predictors of visual acuity and retinal thickness in patients with retinal vein occlusion., Kim SJ, Yoon YH, Kim HK, Yoon HS, Kang SW, Kim JG, Park KH, Jo YJ, Lee DH; Korean RVO Study Group. // J Korean Med Sci. – 2015 – Apr;30(4) – P. 475-82.
22 Cosca Y., Phermy P. Occlusion viennuses retiniennes. – Paris, Masson, 1978. – P. 427.
23 Brunel Y. M. Etude telechronoangiographige du circulation retinniene // Bull du soc. d´ophtalmologie de France – 1977 – Vol. 1 – P. 73–75.
24 Bilateral retinal artery occlusion., Schmidt D. // Ophthalmologe. – 2015 – Mar;112(3) – doi: 10.1007/s00347-015-3245-y. German - P.279-80.
25 Brown G.C. e.a. Betinal arterial obstruction in children and yong cedults. // Ophthalmology – 1981 – Vol. 88 – №1 – P. 18–25.
26 Babel Y., Korol S. Exploration clectro-phisiologige des affections vasculaires du nerf ophigue. // Mallattie vascolari del nervo ottico, lavori del congression Catania – 1975 – P. 217–223.
27 Chiozz R. et. a. A provs d´un cus d´emlolie graisscuse unilaterale de la retine après fracture d´un member supeieure // Bull de soc. d´ophtalmol. De France. – 1982 – vol. LXXXII – 11 – P. 1383–1386.
28 Cogan D.G., Kuwabara T. Histochemistry of the Retina in Tay-Sachs Disease // Arch. Ophthalmol. – 1968. – Vol. 79. – P. 437–452.
29 Ciulla T.A., Moulton R., Oberoi A., Miller J.W. Retinal artery occlusion in rabbit eyes using human atheroma // Curr. Eye Res. – 1995. – Vol. 14, N 7. – P. 573–578.
30 Chuman H., Maekubo T., Osako T., Kodama Y., Ishiai M., Nao I.N. Rodent model of nonarteritic ishemic optic neuropathy and its electrophysiological evaluation // Jpn. J. Ophthalmol. – 2012 – Vol. 56(5) – P. 518–527.260
31 Sheth J.U., Narayanan R., Goyal J., et al. Retinal vein occlusion in COVID-19: A novel entity // Indian J Ophthalmol. 2020. Vol. 68, No. (10). P. 2291–2293. DOI: 10.4103/ijo.IJO_2380_20
32 C.Qin, L. Zhou, Z. Hu [et al]/ Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China //Clinical infectious diseases. - 2020/ - Vol. 71, №15. - P 762-768
33 Y. Jin, W. Ji, H. Yang [et al.] /Endotelial activation and dysfunction in COVID-19 from basic mechanisms to potential therapeutic approaches // Signal transduction and targeted therapy. - 20202. - Vol. 5, №1. - P.293.

REFERENCES

1 Prothrombotic phenotype in Covid-19 severe patients /J. Helms, F.Severae, H.Merdjii [et al.] // Intensive care medicine. - 2020. - Vol. 46, №7. - P. 1502-1503.
2 Belopasov V.V., YAshu YA., Samojlova E.M. Porazhenie nervnoj sistemy pri COVID-19. Klinicheskaya praktika. 2020. - nauchnaya elektronnaya biblioteka / KiberLeninka / https: //doi.org /10.17816/ clinpract 34151 - S. 3-5
3 Horeva M.A. Postkovidnyj sindrom — novaya real'nost'. ZHurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova - 2021. - №121(10) - S. 131 137.
4 Turgel' V.A.1, Antonov V.A.1, Tul'ceva S.N.1, SHadrichev, F.E.2, Grigor'eva N.N.2 COVID-19 kak novyj faktor riska razvitiya ostryh sosudistyh zabolevanij zritel'nogo nerva i setchatki. Oftal'mologicheskie vedomosti Tom 14, № 2 (2021) - S.105-115
5 Marinho PM, Marcos AAA, Romano AC, et al. Retinal findings in patients with COVID-19 // Lancet. 2020. - Vol. 395(10237). - P. 1610. DOI: 1016/S0140-6736(20)31014-X
6 Caporossi T., Bacherini D., Tartaro., et al. Retinal findings in patients affected by COVID19 intubated in an intensive care unit // Acta Ophthalmol. 2020. DOI: 10.1111/aos.14734
7 Lani-Louzada R., Ramos CdVF., Cordeiro R.M., et al. Retinal changes in COVID-19 hospitalized cases // PLoS ONE. 2020. Vol. 15, No. 12. P. e0243346. DOI: 10.1371/journal.pone.0243346
8 Invernizzi A., Torre A., Parrulli S., Zicarelli F., et al. Retinal findings in patients with COVID-19: Results from the SERPICO-19 study // EClinicalMedicine. 2020. Vol. 27. P. 100550. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100550
9 COVID-19 and vascular disease // EBioMedicine. 2020. Vol. 58. 102966. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102966
10 Marinho PM, Marcos AAA, Romano AC, Nascimento H, Belfort R Jr. Ret final findings in patients with COVID-19. Lancet. 2020;395(10237):1610. - R. 55-58- https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31014-X
11 Optic nerve head biomechanics in aging and disease.,Downs JC.// Exp Eye Res. 2015 Apr;133/ R. 19-29.
12 Padolecchia R., Puglioli M. er al. Superselective intraarterial fibrinolysis in central retinal artery occlusion // Am. J. Neuradiol. – 1999; 20(4) – P. 565–567.
13 Alekseeva, L.L. Issledovanie gemodinamiki glaz bol'nyh trombozom ven setchatki s cel'yu optimizacii ego lecheniya: avtoref. dis. kand. med. nauk: 14.00.08 / Alekseeva Lyubov' Leonidovna. – Krasnoyarsk, 1996. – S. 19.
14 Alieva, SH. N. Kompleksnoe lechenie ostryh sosudistyh narushenij setchatki i zritel'nogo nerva // Novoe v diagnostike i lechenii glaznyh zabolevanij. – 1991. – C. 253–262
15 Arhipova, M. M. Patogeneticheskie principy terapii ishemii setchatki pri nekotoroj sosudistoj patologii glaznogo dna na osnove izucheniya roli oksida azota // Vestn. oftal'mologii. – 2001. – T.117, № 1.– C. 51–53.
16 Bikbov, M.M. Effektivnost' lokal'noj simptomaticheskoj selektivnoj terapii makulyarnogo oteka pri okklyuzionnyh processah v sisteme retinal'nyh ven/ M.M. Bikbov, R.R. Fajzrahmanov, T.R.Gil'manshin // Vestnik oftal'mologii. – 2017. – T.133, №2. – S.18–21.
17 Bunin, A. YA. Trombocitopatii i ih rol' v razvitii gemorragicheskogo sindroma pri sosudistyh zabolevaniyah glaznogo dna // Vestn. oftal'mologii. – 2001. – T.117. – № 1.– C. 24–26.
18 Vorob'eva, I.V. Sovremennye podhody k rannej diagnostike, patogeneticheskomu lecheniyu diabeticheskoj retinopatii/ I.V. Vorob'eva // Vestnik oftal'mologii. – 2016. – T.132, №5. – S.60–67
19 Gavrilenko, A. V., Glaznoj ishemicheskij sindrom u bol'nyh so stenozami sonnyh arterij //Annaly hirurgii. – 2007. – № 1. – S. 9–11.
20 Bashshur Z.F., Taher A., Masri A.F., Najjar D. et al. Anticardiolipin antibodies in patients with retinal vein occlusion and no risk factors: a prospective study. // Retina 2003 – Vol. 23(4) – P.486–490
21 Baseline predictors of visual acuity and retinal thickness in patients with retinal vein occlusion., Kim SJ, Yoon YH, Kim HK, Yoon HS, Kang SW, Kim JG, Park KH, Jo YJ, Lee DH; Korean RVO Study Group. // J Korean Med Sci. – 2015 – Apr;30(4) – R. 475-82.
22 Cosca Y., Phermy P. Occlusion viennuses retiniennes. – Paris, Masson, 1978. – P. 427.
23 Brunel Y. M. Etude telechronoangiographige du circulation retinniene // Bull du soc. d´ophtalmologie de France – 1977 – Vol. 1 – P. 73–75.
24 Bilateral retinal artery occlusion., Schmidt D. // Ophthalmologe. – 2015 – Mar;112(3) – doi: 10.1007/s00347-015-3245-y. German - P.279-80.
25 Brown G.C. e.a. Betinal arterial obstruction in children and yong cedults. // Ophthalmology – 1981 – Vol. 88 – №1 – P. 18–25.
26 Babel Y., Korol S. Exploration clectro-phisiologige des affections vasculaires du nerf ophigue. // Mallattie vascolari del nervo ottico, lavori del congression Catania – 1975 – P. 217–223.
27 Chiozz R. et. a. A provs d´un cus d´emlolie graisscuse unilaterale de la retine après fracture d´un member supeieure // Bull de soc. d´ophtalmol. De France. – 1982 – vol. LXXXII – 11 – P. 1383–1386.
28 Cogan D.G., Kuwabara T. Histochemistry of the Retina in Tay-Sachs Disease // Arch. Ophthalmol. – 1968. – Vol. 79. – P. 437–452.
29 Ciulla T.A., Moulton R., Oberoi A., Miller J.W. Retinal artery occlusion in rabbit eyes using human atheroma // Curr. Eye Res. – 1995. – Vol. 14, N 7. – P. 573–578.

30 Chuman H., Maekubo T., Osako T., Kodama Y., Ishiai M., Nao I.N. Rodent model of nonarteritic ishemic optic neuropathy and its electrophysiological evaluation // Jpn. J. Ophthalmol. – 2012 – Vol. 56(5) – P. 518–527.260
31 Sheth J.U., Narayanan R., Goyal J., et al. Retinal vein occlusion in COVID-19: A novel entity // Indian J Ophthalmol. 2020. Vol. 68, No. (10). P. 2291–2293. DOI: 10.4103/ijo.IJO_2380_20
32 C.Qin, L. Zhou, Z. Hu [et al]/ Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China //Clinical infectious diseases. - 2020/ - Vol. 71, №15. - P 762-768
33 Y. Jin, W. Ji, H. Yang [et al.] /Endotelial activation and dysfunction in COVID-19 from basic mechanisms to potential therapeutic approaches // Signal transduction and targeted therapy. - 20202. - Vol. 5, №1. - P.293

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.

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.

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:
Ерсариева Жадыра Даулеткелдиевна, врач-офтальмолог ТОО «Региональный диагностический центр «Офтальмологический центр», PhD-докторант Казахстанский Медицинский Университет «ВШОЗ» ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2976-312X, super_tasbaha@mail.ru, номер телефона: 87019936703
Сулеева Багдад Омаровна, д.м.н., профессор, руководитель ТОО «Региональный диагностический центр «Офтальмологический центр»
Турдалиева Ботагоз Саитовна, д.м.н., профессор, ректор Казахстанский Медицинский Университет «ВШОЗ» https://orcid.org/0000-0001-9884-0777
Кайназарова Куралай Турсынбековна, PhD, директор ТОО «Международный центр охраны зрения»
Аканова Асия Акановна, MSci, PhD, преподаватель ассистент Высшей Школы Медицины и Общественного Здравоохранения, КазНУ им. Аль-Фараби ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3929-5411

Получена: 14 марта 2023 / Принята: 16 марта 2023 / Опубликована online: 30 апреля 2023 г.
УДК: 616.22-008.59
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.75.17.012

Г.И.Нукусбекова[1-2], Д.Е.Тогузбаева[1-2], С.А.Таукелева[2], А.Р.Медеулова[1], Р.П.Суатбаева[1]
[1]Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова
[2] Казахстанско-Российский медицинский университет

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ АКУСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ГОЛОСА У ЛИЦ ГОЛОСОВОЙ ПРОФЕССИЙ С ЛАРИНГОФАРИНГЕАЛЬНЫМ РЕФЛЮКСОМ

Резюме: *Ларингофарингеальный рефлюкс (ЛФР) — воспалительное заболевание гортаноглотки, который приводит к развитию нарушения голоса и поражения голосовых складок. ЛФР приводит к значительным макроскопическим и микроскопическим гистопатологическим изменениям слизистой оболочки вибрационного края голосовых складок. Многие исследования предполагают, что изменения в гортани, такие как микротравмы, высыхание пространства Рейнке, изменения эпителиальных клеток, воспалительные процессы, сухость слизистой оболочки и увеличения эпителия, возможно, приводят к охриплости, взаимосвязанную с рефлюксом, и ухудшению показателей субъективной и объективной оценки качества голоса.*
Акустический анализ голоса — является объективным и не инвазивным методом диагностики голосовых расстройств, который позволяет быстро и качественно оценить состояние нарушения голоса. Часто ларингоскопия может не в полной мере отражать реальное состояние структур гортани. Наличие отклонения от нормативных показателей акустического анализа голоса является показанием для назначения эмпирического лечения.
Ключевые слова: *ларингофарингеальный рефлюкс, акустический анализ голоса, дисфония, нарушения голоса.*

Г.И.Нүкісбекова[1-2], Д.Е.Тоғызбаева[1-2], С.А.Таукелева[2], А.Р.Медеулова[1], Р.П.Суатбаева[1]
[1]С.Ж. Асфендиярова атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті,
[2] Қазақстан - Ресей медицина университеті

ЛАРИНГОФАРИНГЕАЛЬДЫ РЕФЛЮКСІ БАР ДАУЫС КӘСІБІМЕН АЙНАЛЫСАТЫН АДАМДАРДА ДАУЫСТЫ АКУСТИКАЛЫҚ ТАЛДАУДЫҢ ДИАГНОСТИКАЛЫҚ МӘНІ

Ларингофарингеальды рефлюкс (ЛФР) — бұл дауыстың бұзылуына және дауыс қатпарларының зақымдалуына әкелетін көмейдің қабыну ауруы. ЛФР дауыс қатпарларының діріл жиегінің шырышты қабатында айтарлықтай макроскопиялық және микроскопиялық гистопатологиялық өзгерістерге әкеледі. Көптеген зерттеулердің болжауы бойынша микротравмалар, Рейнке кеңістігінің кебуі, эпителий жасушаларының өзгеруі, қабыну процестері, шырышты қабықтың құрғауы және эпителийдің ұлғаюы сияқты көмейдегі өзгерістер рефлюкспен өзара байланысты дауыстың қарлығуына және дауыс сапасын субъективті және объективті бағалау көрсеткіштерінің нашарлауына әкелуі мүмкін. Дауысты акустикалық талдау - дауыстық бұзылуларды диагностикалаудың объективті және инвазивті емес әдісі, бұл дауыстың бұзылу жағдайын тез және сапалы бағалауға мүмкіндік береді. Көбінесе ларингоскопия көмей құрылымдарының нақты күйін толық көрсетпеуі мүмкін. Акустикалық талдауда нормативтік көрсеткіштерден ауытқудың болуы эмпирикалық емдеуді тағайын-

G.I.Nukusbekova[1-2], D.E.Toguzbayeva[1-2], S.A.Taukeleva[2], A.R.Medeulova[1], R.P.Suatbayeva[1]
[1]Asfendiyarov Kazakh National medical university
[2] Kazakh-Russian medical university

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF ACOUSTIC VOICE ANALYSIS IN VOCAL PROFESSIONALS WITH LARINGOPHARINGEAL REFLUX

Resume: Laryngopharyngeal reflux (LFR) is an inflammatory disease of the larynx that causes voice disorders and lesions of the vocal folds. As a result of LFR, the mucous membrane at the vibratory edge of the vocal folds undergoes significant macroscopic and microscopic changes. Researchers have found that changes in the larynx, including microtrauma, drying of the Reinke space, epithelial cell changes, inflammatory processes, dryness of the mucous membrane, and epithelial enlargement, can result in hoarseness, accompanied by reflux, and deterioration of subjective and objective voice evaluation.
Voice disorders can be diagnosed using acoustic voice analysis in a quick and qualitative manner, as it is an objective and noninvasive method that can be applied to anyone. Laryngoscopy may not always reflect the true state of laryngeal structures. A deviation from normative indicators during acoustic voice analysis indicates that empirical treatment should be considered.
Keywords: Laryngopharyngeal reflux, acoustic analysis of the voice, dysphonia, voice disorders.

дау үшін көрсеткіш болып табылады.

Кілт сөздер. Ларингофарингеальды рефлюкс, дауысты акустикалық талдау, дисфония, дауыстың бұзылуы.

Введение: Ларингофарингеальный рефлюкс (ЛФР) это обратный заброс желудочного или гастродуоденального содержимого в гортаноглотку, где оно контактирует с тканями верхних отделов пищеварительного и дыхательного тракта[1]. Исследование показало что среди пятьсот последовательных пациентов, которым проводили осмотр гортани, анализ голоса и заполняли анкету, частота аномальных заболеваний гортани составила 35,8%, среди которых наиболее часто встречался ЛФР (27,2%).[2]

ЛФР приводит к гистологическим изменениям и может модифицировать биомеханические свойства ткани голосовых складок, приводя к осиплости голоса. На практике певцы с ЛФР могут иметь нормальный или дискретно патологический голос при разговоре, но нарушение певческого голоса (голосовая усталость, охриплость и потеря диапазона).[3]

Относительно клинической картины ЛФР многие ларингологи едины в том, что ЛФР участвует в развитии охриплости, доброкачественном поражении голосовых складок, и снижении коммуникативной эффективности говорящего[4],[5],[6].

Согласно проведенному исследованию использование акустического анализа голоса может помочь лучше понять нарушения голоса при ЛФР и может быть применен для оценки результатов лечения пациентов [7],[8]. Акустический анализ голоса и глотограмма показывают что голосовая функция может быть нарушена из-за повреждения голосовой связки при ЛФР. Основная частота была снижена и колебания голосовых связок были нестабильными, плохое смыкание голосовой щели, время контакта понижено. Было выявлено у пациентов с неопределенными симптомами ЛФР, имели признаки рефлюкса.[9]

Турецкие ученые обнаружили у пациентов с ЛФР значения акустического анализа значительно отличались от контрольных испытуемых. Все показатели частотных возмущений были выше у объективных пациентов с ЛФР и у пациентов с симптоматической ЛФР, чем в контрольной здоровой группе. Определение этой объективной разницы в голосе может положительно сказаться как на комплаентности пациента, так и на лечение при длительной медикаментозной терапии, необходимой для лечения ЛФР.[10] Оценка качества голоса может быть использована в качестве индикатора эффективности лечения пациентов с ЛФР. Улучшение качества голоса, было связано с клиническим улучшением.[7] Среди объективных показателей акустические параметры, представляют интерес в качестве результатов лечения у пациентов с ЛФР, и при определенных условиях они могут быть использованы для лучшего понимания патофизиологических механизмов ЛФР, в основе которой лежит развития коммуникативной инвалидности.[6] Ученые во время проведенного исследования, обратили внимания что, на голос влияет гиперемия облитерация желудочков, псевдоборозда и отек голосовых складок, что позволяет предположить, что на них следует сосредоточить внимание при диагностике и наблюдении в динамике пациентов с ЛФР с нарушениями голоса.[11]

Согласно параметрам оценки акустического анализа были изучены разные измерения у пациентов с ЛФР. По сравнению с контрольной группой, пациенты с ЛФР имели более сильные значения индекса тяжести дисфонии (ИТД), степень частотной нестабильности вибрации голосовых складок, или джиттер (от англ. jitter – дрожание), аналогичная мера амплитудной нестабильности – шиммер (от англ. shimmer – мерцание).[12] Также ученые обнаружили, что джиттер обладает наилучшей прогностической возможностью во время устойчивой фонации.[13] Частота основного тона (F0), джиттер, и мерцание могут быть основными показателями для оценки изменения высоты тона во время устойчивых фонаций и нарушения голоса.[14] Группа ученых пришли к выводам, ИТД точный и надежный показатель, который можно использовать в качестве объективного индекса оценки для диагностики и лечения голосовых заболеваний, связанных с ЛФР.[15]

Цель исследования: оценить полезность акустических параметров в качестве результатов лечения у пациентов с ЛФР.

Материалы и методы исследования: Это проспективное когортное исследование проводилось в период с февраля 2021 по январь 2022 года, где было включено 24 пациентов с симптомами ЛФР и 24 пациента без симптомов ЛФР. Диагноз ЛФР выставлен с помощью видеоларингостробоскопии, после проводилась оценка шкалы рефлюксных признаков (ШРП) > 7 и опросник индекса рефлюксных симптомов (ИРС) > 13, где казахская версия опросника была переведена и проведена валидация авторами [16], шкала и опросник первоначально были разработаны Belafsky et al.[17],[18]. Пациенты с ЛФР получали ингибиторы протонной помпы (ИПП) в дозе 20 мг два раза в день, были даны рекомендации для изменения образа жизни и по диете в течение месяца. Протокол исследования был одобрен Локальным комитетом по этике Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова. Все участники дали письменное информированное согласие перед началом исследования. Оценка голоса как качественного, так и количественного производилось с помощью цент-

ра голосовой диагностики LingWAVES (Heinemann Medizintechnik), который дает возможность сделать обзор и документировать различные параметры голоса. Анализ голоса был проведен в тихом помещении, при уровне посторонних шумов не более 40-45 дБ. Акустические показатели измерялись в положении стоя, таким образом, чтобы микрофон находился на расстоянии 30 см от говорящего. Выбиралась наиболее устойчивый интервала гласного /a/, /o/, /y/ и постепенно повышать высоту тона. Все результаты обследования сохранялись в программе LingWAVES в индивидуальных профилях, маркированных фамилией пациента, а также были внесены в индивидуальную регистрационную карту и базу данных.

Программа LingWaves исследует разговорный профиль и определить основные акустические характеристики голоса, такие как частота основного тона (F0, Гц), коэффициента амплитудного возмущения (APQ), аналогичная мера амплитудной нестабильности – шиммер, пертубация основного тона (Jitter, в %), максимальная (Fmax) и минимальная (Fmin) частота голоса и разница между ними, т.е. частотный диапазон (Fdelta в Гц), максимальная (SPLmax) и минимальная (SPLmin) сила голоса и разница между ними (SPLdelta, в дБ). В качестве объективного критерия для отражения основных показателей свойств голоса использовался индекс тяжести дисфонии (Dysphonia 33 Severity Index, DSI (ИТД). Он сочетает в себе максимальную основную частоту (F0) (Гц), минмальную интенсивность фонации, МВФ и величину «дрожания» голоса и рассчитывается автоматически. В среднем ИТД достигается от +5 при нормальном голосе до -5 при сильной дисфонии. (Таблица 1) Чем хуже качество голоса пациента, тем более негативным становится ИТД.

Данные были проанализированы с использованием статистического программного обеспечения для социальных наук SPSS (version 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Изучение корреляции между акустическими показателями, ИРС и ларингоскопическими признаками (ШРП) проводилось в основной группе до и после лечения. Параметрами рассчитывали с использованием корреляционного теста Пирсона, где был принят уровень значимости 0,05.

Результаты. В группе с ЛФР мужчин было 10 (42 %), женщин 14 (58 %) и средний возраст испытуемых составил 35 лет (34 лет в женской подгруппе (18–50 года) и 35 лет в мужской подгруппе (18–56 лет)). Побочных реакций на лечение не было. Все пациенты соблюдали режим приема ИПП. В первой части нашего исследования мы субъективно оценили голос наших пациентов, страдающих ЛФР, до и после месячного лечения омепразолом (20 мг два раза в день). Наш субъективный анализ включал показатели ИРС, ШРП, вариации основной частоты (vF0). Среднее значение ИРС для группы до лечения составило 23,98 ± 8,05, что было значительно выше, чем среднее значение ИРС для группы после лечения (8,04 ± 5,16). Среднее значение ШРП составило 10,63 ± 2,14 в группе до лечения и значительно снизилось (4,53 ± 3,21) в группе после лечения.

На основании полученных акустических характеристик голоса, всем пациентам автоматически выполнялся расчёт индекса тяжести дисфонии (ИТД). Среди пациентов контрольной группы (n=24) ИТД был более 4,4, что является нормой. Значение ИТД у пациентов с ЛФР до лечения составляло в 79% случаев (n=19) от +3,4 до +4,3, что показывает легкую степень дис-

Таблица 1 - Классификация ИТД в системе LingWaves

Группа	Значение ИТД	Значение
0	< -2,0	Тяжелая стойкая афония: голос отсутствует, фонация невозможна
1	от -1,9 до +0,3	Постоянная дисфония: единичные периоды фонации, возможны периоды афонии
2	от +0,4 до +2,2	Умеренная дисфония: голосообразование возможно, однако отмечаются частые периоды дисфонии
3	от +2,3 до +3,3	Дисфония лёгкой/средней степени: нечастые периоды нарушения фонации или лёгкая остоянная дисфония
4	от +3,4 до +4,3	Лёгкая дисфония: единичные кратковременные эпизоды дисфонии
5	>4,4	Дисфонии нет

Таблица 2 - Акустические показатели до и после лечения у пациентов с ЛФР (среднее значение ± межквартильные значения)

Акустические параметры	Предварительная обработка	После лечения	p -значение*
vF0	1.92±1.05	1.59±0.92	0.236
Джиттер	1.42±1.10	1.12±1.10	0.038
Шиммер	5.14±2.90	4.12±2.30	0.006
APQ	4,35 ± 2,20	3,31 ± 1,82	0,003

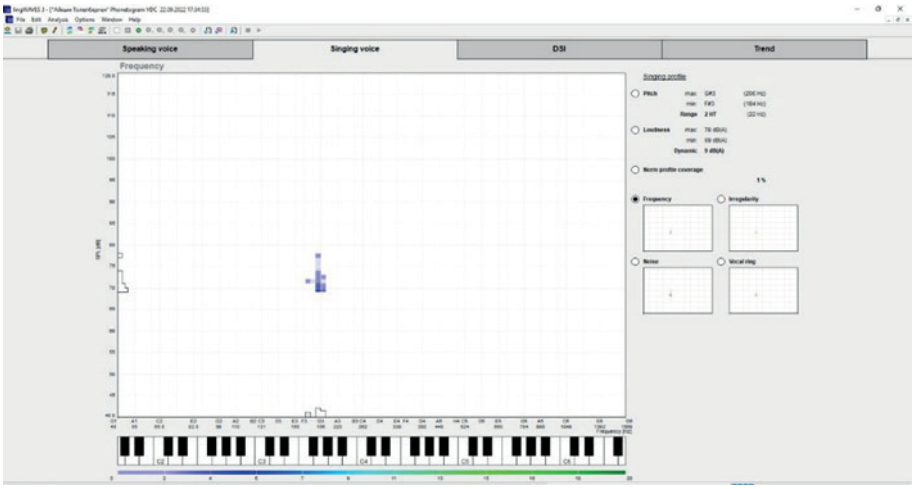


Рисунок 1 - Фонетограмма до лечения

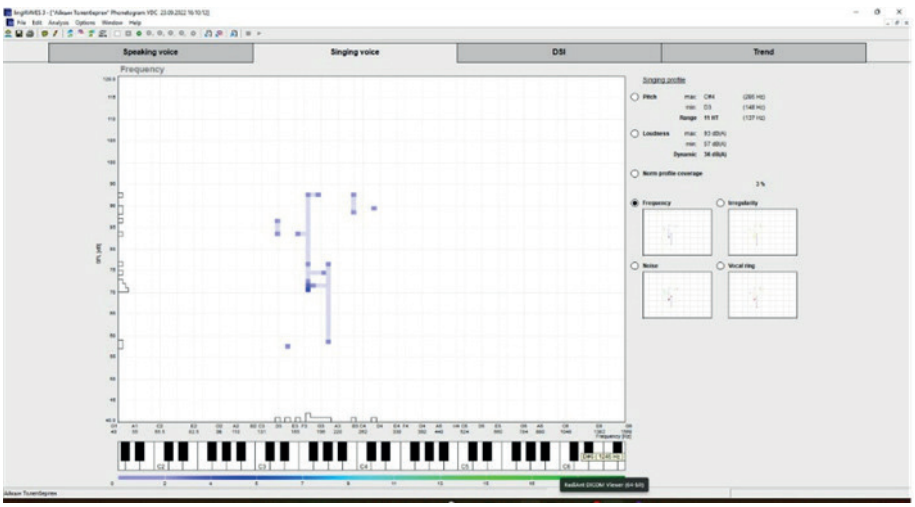


Рисунок 2 - Фонетограмма после лечения

фонии. Умеренная дисфония выявлена у 5 пациентов (21%). Через месяц после проведенной терапии ИТД составил более 4,4 у 20 пациентов (83%), у 4 пациентов (17%) показывал легкую степень дисфонии.

Обсуждение: В данном проспективном когортном исследовании изучались параметры акустического анализа голоса у лиц с голосовой профессией с ЛФР. Проведенное исследование продемонстрировало, что через 1 месяца лечения было обнаружено значительное улучшение ИРС и ШРП у пациентов с ЛФР, таким образом, клинические оценки продемонстрировали важное улучшение, характеризующееся значительным снижением как ИРС ($p < 0,001$), так и ШРП ($p < 0,001$) после месяца лечения. Опросник Индекс рефлюксных симптомов (ИРС) и оценка ларингоскопии Шкалой рефлюксных признаков (ШРП) является наиболее широко используемыми инструментами для определения ларингофарингеального рефлюкса.

По данным акустических показателей можно отметить улучшение процентного джиттера, процентного мерцания, ИТД и коэффициента амплитудного возрастания (APQ) ($p <0,05$) (Таблица 2). Значение ИТД у пациентов с ЛФР после проведенной терапии и соблюдении рекомендации у 83% пациентов было в пределах нормы, и у 17% было в легкая степень дисфонии, также пациенты субъективно отмечали улучшение голоса, голосовой усталости и охриплости в течении дня. У пациентов после лечения отмечалась увеличение максимальной (Fmax) и уменьшение минимальной (Fmin) частота голоса и разница между ними, т.е. частотный диапазон (Fdelta в Гц) увеличивалась, максимальная (SPLmax) увеличилась и минимальная (SPLmin) уменьшилась сила голоса и разница между ними (SPLdelta, в дБ) увеличилась. (Рисунок 1, 2)

Выводы: Акустический анализ голоса является объективным, не инвазивным методом оценки голосовой функции, который может выявить функциональную и органическую патологию гортани и ее связочного аппарата. Данные акустического анализа голоса незаменимы при диагностике заболеваний с нарушением голоса связанное с ЛФР, а также при осуществлении оценки качества проводимого лечения. Для получения точных данных важно правильно проводить технику исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1 J. A. Koufman, “The Otolaryngologic Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD): A Clinical Investigation of 225 Patients Using Ambulatory 24-Hour pH Monitoring and an Experimental Investigation of the Role of Acid and Pepsin in the Development of Laryngeal ,” Laryngoscope, vol. 101, no. S53, pp. 1–78, 1991, doi: https://doi.org/10.1002/lary.1991.101.s53.1.
2 I.-C. Nam, J.-S. Bae, M.-R. Shim, Y.-S. Hwang, M.-S. Kim, and D.-I. Sun, “The importance of preoperative laryngeal examination before thyroidectomy and the usefulness of a voice questionnaire in screening.,” World J. Surg., vol. 36, no. 2, pp. 303–309, Feb. 2012, doi: 10.1007/s00268-011-1347-5.
3 J. R. Lechien, A. Schindler, C. Robotti, L. Lejeune, and C. Finck, “Laryngopharyngeal reflux disease in singers: Pathophysiology, clinical findings and perspectives of a new patient-reported outcome instrument,” Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis., vol. 136, no. 3, Supplement, pp. S39–S43, 2019, doi: https://doi.org/10.1016/j.anorl.2018.08.008.
4 R. T. Sataloff, M. J. Hawkshaw, and R. Gupta, “Laryngopharyngeal reflux and voice disorders: an overview on disease mechanisms, treatments, and research advances.,” Discov. Med., vol. 10, no. 52, pp. 213–224, Sep. 2010.
5 J. R. Lechien, S. Saussez, B. Harmegnies, C. Finck, and J. A. Burns, “Laryngopharyngeal Reflux and Voice Disorders: A Multifactorial Model of Etiology and Pathophysiology.,” J. Voice, vol. 31, no. 6, pp. 733–752, Nov. 2017, doi: 10.1016/j.jvoice.2017.03.015.
6 J. R. Lechien et al., “Voice outcomes of laryngopharyngeal reflux treatment: a systematic review of 1483 patients.,” Eur. Arch. oto-rhino-laryngology Off. J. Eur. Fed. Oto-Rhino-Laryngological Soc. Affil. with Ger. Soc. Oto-Rhino-Laryngology - Head Neck Surg., vol. 274, no. 1, pp. 1–23, Jan. 2017, doi: 10.1007/s00405-016-3984-7.
7 J. R. Lechien et al., “Impact of laryngopharyngeal reflux on subjective and objective voice assessments: a prospective study.,” J. Otolaryngol. - head neck Surg. = Le J. d’oto-rhino-laryngologie Chir. cervico-faciale, vol. 45, no. 1, p. 59, Nov. 2016, doi: 10.1186/s40463-016-0171-1.
8 bBong J. Jin, Y. S. Lee, S. W. Jeong, J. H. Jeong, S. H. Lee, and K. Tae, “Change of acoustic parameters before and after treatment in laryngopharyngeal reflux patients.,” Laryngoscope, vol. 118, no. 5, pp. 938–941, May 2008, doi: 10.1097/MLG.0b013e3181651c3a.
9 Y. Zhou, L. Wang, P. Ning, X. Cui, and S. Sun, “[Investigation of dependability of laryngopharyngeal reflux and disorders of phonation].,” Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = J. Clin. Otorhinolaryngol. head, neck Surg., vol. 26, no. 3, pp. 97–101, Feb. 2012, doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2012.03.011.
10 H. Oguz et al., “Acoustic analysis findings in objective laryngopharyngeal reflux patients.,” J. Voice, vol. 21, no. 2, pp. 203–210, Mar. 2007, doi: 10.1016/j.jvoice.2005.10.005.
11 S. Akyildiz, F. Ogut, A. Varis, T. Kirazli, and S. Bor, “Impact of laryngeal findings on acoustic parameters of patients with laryngopharyngeal reflux.,” ORL. J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec., vol. 74, no. 4, pp. 215–219, 2012, doi: 10.1159/000340046.
12 J. R. Lechien et al., “Gender differences in the presentation of dysphonia related to laryngopharyngeal reflux disease: a case-control study.,” Eur. Arch. oto-rhino-laryngology Off. J. Eur. Fed. Oto-Rhino-Laryngological Soc. Affil. with Ger. Soc. Oto-Rhino-Laryngology - Head Neck Surg., vol. 275, no. 6, pp. 1513–1524, Jun. 2018, doi: 10.1007/s00405-018-4951-2.
13 E. M. Hassan, A. F. Abdel Hady, S. S. Shohdi, H. M. Eldessouky, and M. H. B. Din, “Assessment of dysphonia: cepstral analysis versus conventional acoustic analysis.,” Logoped. Phoniatr. Vocol., vol. 46, no. 3, pp. 99–109, Oct. 2021, doi: 10.1080/14015439.2020.1767202.
14 G. Li, Q. Hou, C. Zhang, Z. Jiang, and S. Gong, “Acoustic parameters for the evaluation of voice quality in patients with voice disorders.,” Ann. Palliat. Med., vol. 10, no. 1, pp. 130–136, Jan. 2021, doi: 10.21037/apm-20-2102.
15 F. Zhang, L. Yao, Y. C. Peng, and S. X. Zheng, “[Application of dysphonia severity index in laryngeal reflux related voice diseases].,” Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = J. Clin. Otorhinolaryngol. head, neck Surg., vol. 31, no. 22, pp. 1745–1748, Nov. 2017, doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2017.22.0010.
16 G. Nukusbekova, D. Toguzbayeva, R. Hashimli, H. Oguz, and S. Taukeleva, “Reflux Symptom Index: Translation to the Kazakh Language and Validation.,” J. Voice, Aug. 2022, doi: 10.1016/j.jvoice.2022.07.004.
17 P. C. Belafsky, G. N. Postma, and J. A. Koufman, “The validity and reliability of the reflux finding score (RFS).,” Laryngoscope, vol. 111, no. 8, pp. 1313–1317, Aug. 2001, doi: 10.1097/00005537-200108000-00001.
18 P. C. Belafsky, G. N. Postma, and J. A. Koufman, “Validity and Reliability of the Reflux Symptom Index (RSI),” J. Voice, vol. 16, no. 2, pp. 274–277, Jun. 2002, doi: 10.1016/S0892-1997(02)00097-8.

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.

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.

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:
Нукусбекова Гульнур Исбасаровна- PhD-докторант. Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, г.Алматы, Республика Казахстан. Преподаватель курса Оториноларингологии послевузовского образования НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», г.Алматы, Казахстан. E-mail: N_gulnur_86@mail.ru, Orcid ID: https://orcid.org/0000-0002-4426-322X
Тогузбаева Динара Еркеновна- кандидат медицинских наук, доцент курса Оториноларингологии послевузовского образования НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», г.Алматы, Казахстан. E-mail: toguzbayeva@list.ru, Orcid ID: https://orcid.org/0000-0002-4341-1956
Таукелева Сауле Айдаратовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая курса Оториноларингологии послевузовского образования НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», г.Алматы, Казахстан. Orcid ID: https://orcid.org/0000-0001-6281-6492
Медеулова Айгуль Рахмановна – PhD, главный внештатный детский оториноларинголог МЗ РК, заведующая кафедры оториноларингологии НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова». г. Алматы, Казахстан. E-mail: medeulova@bk.ru, Orcid ID: https://orcid.org/0000-0001-6941-4525
Суатбаева Римма Петровна – ассистент кафедры оториноларингологии НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова». г. Алматы, Казахстан. E-mail: rimma77786@mail.ru, Orcid ID: https://orcid.org/0000-0002-0935-9840

Received: 25 january 2023 / Accepted: 13 march 2023 / Published online: 30 april 2023
UDC: 616.441- 006.6:611.018.575
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.39.97.013

S.B. Kaydarova, T.B. Kadyssov, N.M. Urazalina, S.O. Rakhyzhanova, G.M. Muftiyeva, A.A. Abenov, Zh.U. Kozykenova
Semey Medical University NCJSC, Semey, Republic of Kazakhstan

HISTOLOGICAL AND MOLECULAR GENETIC CHARACTERISTICS OF CLINICALLY AGGRESSIVE VARIANTS OF PAPILLARY THYROID CARCINOMA: A LITERATURE REVIEW

Resume: *Papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most common thyroid cancer; this cancer presents relatively low malignancy, good prognosis, and a 10-year survival rate of over 90 %. However, the clinical behaviors of this cancer are complex and varied. PTC is easy to spread via lymphatic ducts, which results in recurrence, metastases, and even death [1]. Differentiated thyroid cancer has a favorable prognosis in terms of relapse-free and overall survival. However, some cases of differentiated thyroid cancer (TC) are characterized by aggressive course with distant metastases. Identification of histological subtypes of papillary thyroid cancer (PTC) and detection of specific mutations may have some prognostic value in the prediction of the disease course and clinical response to treatment. The severity of the disease depends on multiple clinical characteristics, morphological and molecular features of the tumor. Several histological variants of PTC with varying degrees of malignancy have been described so far: from well-differentiated PTC to radioiodine refractory undifferentiated anaplastic carcinoma with a high mitotic index and high probability of relapses. Recurrent PTC mainly refers to localized and distant recurrence, including recurrence of the primary tumor, lymph node metastases, invasion of the esophagus and trachea, invasion of muscles, soft tissues and nerves, and distant metastases. Many factors can affect the recurrence of thyroid cancer, and final conclusion has not yet been reached.*
Aim: *to summarize the available literature data on the molecular genetic characteristics of aggressive variants of papillary thyroid carcinoma.*
Methods: *We conducted a literature review of scientific papers over the past decade using PubMed search engine resources. In addition, a search was conducted using the data of the scientific electronic library eLIBRARY for the above keywords. For this meta-analysis, we used articles containing clinical evidence on the most recent issues regarding aggressive variants of papillary thyroid carcinoma.*
Results: *The highest frequency of BRAF V600E among PTC is shown by the high-cell variant of PTC (90%), also significantly higher with «shoe nail» cells than in classical PTC and varies from 40-90%. In a columnar cell, PTC, mutations in the BRAF V600E gene are much less common than in classic PTC. The diffuse sclerosing type of PTC is characterized by the presence of a RET/PTC translocation, and the percentage of the BRAF V600E mutation is 0-60 in various studies.*
Conclusion: *In the presented work, the morphological and clinical features of patients with prognostic unfavorable variants of PTC are considered. Correct recognition of these variants is an important component in the diagnosis of tumor pathology of the thyroid gland, except for accidentally detected microcarcinomas without signs of invasion into the tissues and into the capsule of the thyroid gland and into the lymphatic vessels. The most aggressive forms of PTC include diffuse sclerosing, tall cell, and insular variants of PTC. Various genetic abnormalities, such as BRAF mutation, can be detected in this case. Thus, in some cases these markers can help to predict the course of TC and to provide adequate and timely treatment.*
Keywords: *thyroid gland, tumor, carcinoma, metastases, histologic types, tall cell features*

С.Б. Кайдарова, Т.Б. Кадысов, Н.М. Уразалина, С.О. Рахыжанова, Г.М. Муфтиева, А.А. Абенов, Ж.У.Козыкенова

НАО «Медицинский университет Семей», Семей, Республика Казахстан

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИ АГРЕССИВНЫХ ВАРИАНТОВ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Резюме: Папиллярная карцинома щитовидной железы (ПРЩЖ) является наиболее распространенным раком щитовидной железы; этот рак характеризуется относительно низкой злокачественностью, хорошим прогнозом и 10-летней выживаемостью более 90%. Однако клинические проявления этого рака сложны и разнообразны. ПРЩЖ легко распространяется по лимфатическим протокам, что приводит к рецидиву, метастазированию и даже смерти [1]. Дифференцированные формы рака щитовидной железы (РЩЖ) имеют благоприятный прогноз в отношении безрецидивной и общей выживаемости. Тем не менее в практике встречаются случаи агрессивного течения дифференцированных форм РЩЖ с отдаленными метастазами. При этом определение гистологических подтипов папиллярного РЩЖ (ПРЩЖ) и выявление генетических мутаций могут иметь прогностическую значимость в течении заболевания и частоте клинического ответа на лечение. Тяжесть заболевания определяют многочисленные клинические характеристики, морфологические и молекулярные особенности опухоли. В литературе описаны гистологические варианты ПРЩЖ, имеющие различную степень злокачественности – от высокодифференцированного подтипа ПРЩЖ до недифференцированной анапластической карциномы с высоким митотическим индексом, склонностью к рецидивам. Рецидивирующий ПРЩЖ в основном относится к локализованному и отдаленному рецидиву, включая рецидив первичной опухоли, метастазы в лимфатические узлы, инвазию в пищевод и трахею, инвазию в мышцы, мягкие ткани и нервы, а также отдаленные метастазы. Многие факторы могут влиять на рецидив рака щитовидной железы, и окончательное заключение еще не сделано.

Ключевые слова: щитовидная железа, опухоль, карцинома, метастазы, гистологические типы, признаки высоких клеток

С.Б. Кайдарова, Т.Б. Кадысов, Н.М. Уразалина, С.О. Рахыжанова, Г.М. Муфтиева, А.А. Абенов, Ж.У.Козыкенова

КеАҚ «Семей Медицина университеті»,Семей, Қазақстан Республикасы

ҚАЛҚАНША БЕЗІНІҢ ПАПИЛЛЯРЛЫ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНІҢ КЛИНИКАЛЫҚ АГРЕССИВТІ ТҮРІНІҢ ГИСТОЛОГИЯЛЫҚ ЖӘНЕ МОЛЕКУЛЯРЛЫ-ГЕНЕТИКАЛЫҚ СИПАТТАМАСЫ: ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ

Түйін: Қалқанша безінің папиллярлы карциномасы (ҚБПҚІ) қалқанша безінің қатерлі ісіктерінің ішінде ең көп таралған қатерлі ісіктердің бірі болып табылады, бұл қатерлігі жағынан салыстырмалы түрде төмен болуымен, сонымен қатар 90%-жағдайда жақсы болжаммен және өмір сүру деңгейінің 10 жылға жоғарлауымен сипатталады. Дегенмен, бұл ісіктің клиникалық көрінісі күрделі және әртүрлі. ҚБПҚІ лимфа жолдары арқылы оңай таралады, ол өз кезегінде рецидив пен метастазға әкеліп, тіпті өлімге де ұшыратып жатады [1]. Қалқанша безінің қатерлі ісігінің (ҚБҚІ) сараланған түрлері рецидивсіз және жалпы өмір сүру тұрғысынан қарағанда болжамы қолайлы болып келееді. Дегенмен, тәжірибеде метастаздары кездеседі, сонымен бірге қалқанша безінің қатерлі ісігінің сараланған түрлерінің алыстағы ағзаларға метастаз беретін агрессивті ағымы бар түрлері де кездеседі. Аурудың ауырлығы көптеген клиникалық сипаттамаларымен, ісіктің морфологиялық және молекулалық ерекшеліктерімен анықталады. Әдебиеттерде жоғары дифференциацияланған (ҚБҚІ) қосалқы түрінен жоғары митоздық индексі және қайталануға қабілеті жоғары дифференцирленбеген анапластикалық карциномаға дейін әртүрлі дәрежедегі қатерлі ісіктері бар ҚБҚІ-нің гистологиялық нұсқалары сипатталған. Қайталанатын ҚБҚІ негізінен локализацияланған және алыс ағзаларға метастаз беретін, оның ішінде бастапқы ісіктің қайталануы, лимфа түйіндерінің метастаздары, өңеш пен трахеяның инвазиясы, бұлшықет, жұмсақ тіндер және жүйке инвазиясы кездеседі. Қалқанша безінің қатерлі ісігінің қайталануына көптеген факторлар әсер етуі мүмкін бірақ соңғы қорытынды түйін әлі тұжырымдалмады.

Түйінді сөздер: қалқанша безі, ісік, карцинома, метастаздар, гистологиялық түрлері, жоғары жасушалар белгілері

Introduction. Papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most common thyroid cancer; this cancer presents relatively low malignancy, good prognosis, and a 10-year survival rate of over 90 %. However, the clinical behaviors of this cancer are complex and varied. PTC is easy to spread via lymphatic ducts, which results in recurrence, metastases, and even death [1]. Papillary thyroid cancer (PTC) can be further classified into a common variant (CPTC), a follicular variant (FVPTC), and another rare variant [2]. Although PTC is usually a well-differentiated thyroid carcinoma with a favorable prognosis, its incidence has increased dramatically in many countries over the past decades [3]. In addition, relapses and metastases are characteristic of a small proportion of PTC that reaches the advanced stages of the disease [4]. The vast majority of the increase in new cases has been observed among small papillary thyroid carcinomas (PTCs). There is recent evidence suggesting that the increase in incidence has leveled off within the past few years; however, it is yet to be observed whether this will be sustained. In the end, the prevalence of thyroid cancer is steadily increasing, most likely because ma-

ny patients receive their diagnosis at a young age, and because thyroid cancer is associated with a 5-year disease-specific survival rate of 98%, with a nearly 100% survival rate for the 68% of patients diagnosed with localized disease [5].

Genetic alterations and their correlations with clinicopathological factors, including survival outcomes, were also analysed. ATC with PTC components is typically characterised by a BRAF mutation with a late mutation event, whereas PDTC with PTC components is more closely correlated with RET fusion. TERT and concurrent PIK-3CA mutations predict worse overall survival in PDTC/ATC patients [6].

Tall cell PTC is more common in women, but the ratio of women to men is somewhat lower than in the case of classic PTC (2.9 versus 4.1, respectively) [7,8]. The mean age of patients with high-cell PTC is slightly older than those with classic PTC (50.1 versus 45.7).

In recent years, the prevalence of PTC with Hashimoto's thyroiditis has been increasing, but little is known about the genetic changes in PTC with Hashimoto's thyroiditis. This study analyzed the mutation spectrum and mutational signature of somatic single nucleotide variants (SNVs) for ten non-tumor and-tumor paired PTC tissues with TH using whole exome sequencing [9].

This review of the literature is devoted to the features of the histological picture and molecular genetics of unfavorable prognostic variants of PTC, namely, PTC from tall cells, PTC from columnar cells, PTC from hobnail variant cells, as well as a diffuse sclerosing variant of PTC.

Aim: to summarize the available literature data on the molecular genetic characteristics of aggressive variants of papillary thyroid carcinoma.

Methods: We conducted a literature review of scientific papers over the past decade using PubMed search engine resources. In addition, a search was conducted using the data of the scientific electronic library eLIBRARY for the above keywords. For this meta-analysis, we used articles containing clinical evidence on the most recent issues regarding aggressive variants of papillary thyroid cancer.

Histological characteristics clinically aggressive variants of PTC. H. Wang et al. [10] have analyzed studies that focused on the clinical features of tall cell PTC and showed that the average rates of multifocal lesions, extrathyroidal popularization, regional lymph node involvement, and the presence of distant metastases were 58 and 8.4% for tall cell PTC 33 and 3.0% for classic PTC. S. Dettmer et al. compared the importance and thresholds in 10 and 50% high cells. 5% of papillary thyroid carcinomas (PTCs) show the poor clinical outcome. The high-cell variant of papillary thyroid carcinoma (TCV) is a good predictor of poor clinical outcomes, but high-cell identification is a subjective process [11]. A study of all cases of PTC showed that a threshold of 10% high cells is better for isolating the most aggressive tumors than 50% since it allows more rigorous isolation of patients with metastatic lesions of regional lymph nodes and lower overall survival. The importance of the threshold of 10% high cells is also noted in the study by W. Oh et al., who demonstrated that tumors in which the percentage of high cells is 10–30 are more aggressive than carcinomas with the classic (common) type of PTC [12]. This study compared patients with a high-cell variant of PTC (percentage of high cells over 30) and patients with a classic variant containing a focal high-cell component (10-30%). The investigators did not reveal statistically significant differences between the groups in the (p) T-stage, distant and draining lymph node metastases, and the percentage of BRAF V600E-positive tumors. Groups of classical PTC with and without a high-cellular component differed significantly by those parameters.

Thus, the diagnostic criteria for isolating the PTC variant from tall cells are still under discussion and may be revised. Most authors agree that, regardless of the final diagnosis (high-cell PTC or classic PTC), an assessment of the percentage of the focal high-cell component of the tumor is highly desirable.

Papillary columnar cell thyroid carcinoma. Like the tall cell PTC variant, the cytological feature of columnar PTC is an elongated cell shape, but cytoplasmic eosinophilia is uncharacteristic of them. Large sub- and supranuclear vacuoles are usually found in tumors of this variant, which give a histological similarity to endometrioid adenocarcinoma or intestinal adenocarcinoma [13]. Notably, the tumor cell nuclei do not show changes characteristic of PTC (presence of furrows and pseudo-inclusions). In addition, the WHO classification does not provide data on the percentage of columnar cells, upon reaching which the tumor should be attributed to a particular histological variant. Tumors of columnar cytomorphology often express the CDX2 transcription factor, one of the important regulators of intestinal development in the early stages of embryonic development, which may partly explain such an unusual cell morphology in this variant of PTC [14].

In the work of Ann E Walts [15], Recent reports indicate that encapsulated FVPTC behaves like follicular adenomas, while infiltrative FVPTC behaves like cPTC. This raises the possibility that histology and/or mutation status might help personalize management of FVPTC regarding extent of surgery, intensity of follow-up, and targeted therapy. This study correlates histological features, immunoreactivity for CK19, HBME, and Gal, and BRAF V600E mutation with lymph node (LN) metastasis and follow-up in FVPTC. Tumors included in the FTUMP category generally do not differ in immunophenotype from follicular adenomas, and WDT-UMP tumors can be positive in reactions with antibodies to galectin-3, HBME-1, cytokeratin-19, which makes them similar to tumors classified as NIFTP and follicular variant of papillary cancer. Molecular genetic profile of FT-UMP, WDT-UMP, NIFTP, characterized by the presence of point mutations in the genes of the RAS family, rarely structural rearrange-

ments of chromosomes with formation of PAX8-PPARG (FT-UMP), RET-PTC1 (for WDT-UMP) and the absence of BRAF V600E mutations, is similar to the genetic profile of follicular and follicular (non-papillary) tumors. The prognosis in patients with FT-UMP and WDT-UMP is generally favorable, but additional longer-term follow-up is required to provide evidence for the absence of recurrence and metastasis of borderline tumors with questionable evidence of capsular and/or vascular invasion [16].

Hobnail variant papillary thyroid carcinoma. PTC from cells of the «hobnail nail» type (hobnail variant) has been isolated as a separate variant of PTC relatively recently and occurs in 1-2% [17]. It is more often diagnosed in older people, and the ratio of women to men is lower than in classic PTC. Hobnail PTC (HPTC) was newly recognized as one of these aggressive forms, affecting recurrence, metastasis, and overall survival rates. [18]. PTC from «hobnail nail» cells usually presents papillary and micropapillary structures lined with cells with voluminous eosinophilic cytoplasm and pronounced apical displacement of the nuclei. PTC from «shoe nail» cells is characterized by necrosis, many mitoses (including atypical forms), and invasion beyond the thyroid gland and blood vessels. So, in the work of A. Spyroglou et al. [18], the percentage of hobnail cells did not affect mortality ($p = 0.97$), neither did the presence of BRAF mutations. Classical characteristics such as the presence of extrathyroidal extension ($p =0.001$), distant metastases ($p< 0.001$), and lymph node metastases ($p< 0.001$) all had a significant impact on mortality. In the work of L. Teng, describing cases of PTC from «hobnail nail» cells, focal components from tall and columnar cells were present in 5 (28%) cases [17].

In three of them, the columnar cell component occupied 30% of the tumor; in the remaining 2 cases, the high cell component occupied 10% of the area, and the columnar cell component occupied 10 and 40%. In all cases, a component of «shoe nails» cells was observed on more than 30% of the tumor area.

A diffuse sclerosing variant of PTC (diffuse sclerosing variant). The diffuse sclerosing variant of PTC stands somewhat apart; it occurs in 0.7–6.6% of cases. This variant is generally considered a disease of young (20–30 years) women, while a recently published meta-analysis reports a higher mean age of 41.7 years [19]. Unlike the above-described cytomorphologically isolated variants of PTC, the diffuse-sclerosing variant differs histomorphologically due to the diffuse involvement of one or both lobes of the thyroid gland in the tumor process and the absence of a dominant tumor focus. Such tumors show abundant fibrosis/sclerosis, marked squamous metaplasia, and abundant lymphoid infiltration.

Genetic features of PTC according to the degree of aggressiveness. According to the degree of differentiation, thyroid cancer is usually divided into high, low, and undifferentiated. The first includes follicular and papillary cancer. Within PTC, various histological variants can also be ranked according to the degree of differentiation (malignancy) based on the level of expression of thyroid-specific genes, which was done by N. Agrawal et al. [20]. According to the data, the degree of differentiation decreases in the series follicular variant, classical variant, and the high-cell variant of PTC. The percentage of tumors with mutations in BRAF V600E and the TERT gene promoter and the clinical aggressiveness of tumors increase in the same series. The highest frequency of the BRAF V600E mutation among PTC is demonstrated by the high-cell variant of PTC (60-95%). The frequency of BRAF V600E mutation in PTC with «shoe nail» cells is also significantly higher than in classical PTC and varies from 40 to 90%, according to different studies (L. Teng et al. - 94%) [17]. In a columnar-cell PTC, mutations in the BRAF gene are much less common than in classical PTC [15]. The diffuse sclerosing variant of PTC is characterized by the presence of RET/PTC translocations; the percentage of BRAF mutations is less than that in classical PTC and is 0-60 in various studies [19, 21]. Variants of classic PTC such as the diffuse sclerosing variant (DSV), the tall cell variant (TCV), the columnar cell variant (CCV), the solid/trabecular variant (STV) and the hobnail variant (HV), and other variants of follicular cell-derived thyroid carcinoma, such as poorly differentiated thyroid carcinoma (PDTC), and anaplastic thyroid carcinoma (ATC), are associated with aggressive behaviour. [22]. In a study by L. Teng et al., an analysis of mutations in the TERT promoter was carried out in PTC with «shoe nail» cells, and 1 out of 17 cases was found to be positive for the TERT C228T mutation [17]. No specific immunohistochemical or genetic markers have been identified that can reliably attribute the tumor to one of the above subtypes, except for the transcription factor CDX2, expressed almost exclusively in PTC from columnar cells.

The BRAF V600E mutation occurs with a high frequency in all variants of PTC and cannot be used for differential diagnosis of various variants, except the follicular variant, due to the low frequency of mutations in this oncogene (in most cases, represented by rare mutations other than V600E) in this variant of PTC. At the same time, the frequency of this mutation in PTC from tall cells is close to 100%, which allows us to consider BRAF inhibitors as promising agents for the second line of therapy for radioiodine-resistant cases of this aggressive variant of PTC.

Discussion. PTC is the most common but least aggressive histological subtype of thyroid cancer. Most patients with PTC have excellent prognosis. However, recent studies have demonstrated increasing incidence of recurrent PTC [23]. Many factors can affect thyroid cancer recurrence, but final conclusions have not been reached. The results of some studies show that the pathological type, staging, degree of extrathyroid invasion, lymph node metastatic rate, age, and initial surgery approach

are related to thyroid cancer recurrence. The World Health Organization (WHO) histological classification of tumors has redefined the subtypes of non-conventional PTC: follicular variant, oncocytic variant, diffuse sclerosing variant, tall cell variant, columnar cell variant, solid variant, PTC with nodular fasciitis-like stroma, clear cell variant, and diffuse follicular variant. PTC patients of different histological subtypes may exhibit diverse clinical and biological behaviors. Subtypes including the tall cell, columnar cell, diffuse sclerosing, and oncocytic variants have higher invasiveness and may promote higher risks of recurrence and metastases. Among the differentiated thyroid carcinomas, the recurrence rate of PTC is lower than that of the follicular variant. Thus, close follow-up must be carried out in patients with the tall cell, columnar cell, diffuse sclerosing, and oncocytic variants. Effective treatment measures must be taken once recurrence is discovered.

Conclusion: The presented work considers the morphological and clinical features of patients with unfavorable prognostic variants of PTC. Correct recognition of these variants is an important component in diagnosing tumor pathology of the thyroid gland, except for accidentally detected microcarcinomas without signs of invasion into the tissues, into the capsule of the thyroid gland, and into the lymphatic vessels. The questions of the clinical and biological significance of focal components from tall, columnar cells of the «shoe nail» type remain open. Till today, no specific immunohistochemical or genetic markers have been identified that can reliably attribute the neoplasm to one subtype expressed exclusively in PTC from columnar cells.

REFERENCES

1 Giordano D. Frasoldati A. Kasperbauer JL. Gabrielli E. Pernice C. Zini M. Lateral neck recurrence from papillary thyroid carcinoma: predictive factors and prognostic significance. // Laryngoscope. -2014. https://doi.org/10.1002/lary.25094

2 Pellegriti G. Frasca F. Regalbuto C. Squatrito S. Vigneri R. Worldwide Increasing Incidence of Thyroid Cancer: Update on Epidemiology and Risk Factors. – 2013. Article ID 965212.| https://doi.org/10.1155/2013/965212

3 Jung K.K. Little M.P. Lubin J.H. Brenner A.W. Wells S.A. Jr. Sigurdson A.J. Nikiforov E. The rise in thyroid cancer over the past four decades has been accompanied by a high frequency of BRAF mutations and a sharp increase in RAS mutations. J. Clin. Endocr. Metabol. -2014. -Vol. 99.-P.276–285. https://doi.org/10.1210/jc.2013-2503

4 Vuong H. Altibi A. Abdelhamid A. Phuong U. Quan V. Mohamed Y. Mohamed E., Tran Le. Ahmed E. Naoki O. Nakazawa T. Kenji H. Ryohei K. Nguyen T.Tetsuo K. The changing characteristics and molecular profiles of papillary thyroid carcinoma over time: a systematic review// Oncotarget.- 2017. -Vol. 8(6). -P.10637–10649. https://doi.org/10.18632/oncotarget.12885

5 Carrie C Lubitz. Sosa JA. The changing landscape of papillary thyroid cancer: Epidemiology, management, and the implications for patients. // Cancer. -2016. -Vol.122(24).- P.3754-3759. https://doi.org/ 10.1002 / cncr.30201

6 Huanli Duan. Yan Li. Peizhen Hu. Jie Gao. Jianming Ying. Wanni Xu. Danhui Zhao. Zhe Wang. Junyi Ye. Analyn Lizaso. Yangzhige He. Huanwen Wu. Zhiyong Liang. Mutational profiling of poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinoma by the use of targeted next-generation sequencing. Histopathology. - 2019. - Vol.75(6).-P.890-899. https:// doi.org/ 10.1111/his.13942.Epub 2019 Oct 13

7 Ambrosi F. Righi A. Ricci C. Erickson L. Ricardo V. Hobnail Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: a Literature Review// Endocr Pathol. -2017. Vol. 28(4).-P.293-301. https://doi.org/10.1007/s12022-017-9502-7

8 Wang X. Cheng W. Liu C. Li J. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: current evidence on clinicopathologic features and molecular biology. Oncotarget. -2016. - Vol. 7 (26). -P.40792-40799. https://doi.org/10.18632/oncotarget.8215.

9 Zeng C. Long J. Deng C. Xie L. Ma H. Guo Y. Liu S. Deng M. Genetic Alterations in Papillary Thyroid Carcinoma With Hashimoto's Thyroiditis ANK3, an Indolent Maintainer of Papillary Thyroid Carcinoma. // Front Oncol.-2022. -Vol.12. https://doi.org/ doi.org/ 10.3389 / fonc.2022.894786

10 Wang X. Cheng W. Liu C. Li J. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: current evidence on clinicopathologic features and molecular biology // Oncotarget. – 2016. – Vol. 7(26). – P. 40792-40799. https://doi.org/10.18632/oncotarget.8215

11 Dettmer M.S. Schmitt A. Steinert H. Capper D. Moch H. Komminoth P. Perren A. Tall cell papillary thyroid carcinoma: new diagnostic criteria and mutations in BRAF and TERT // Cancers -2019. Vol.11 (6). –P.885; https://doi.org/10.3390/cancers11060885

12 Oh W.J. Lee Y.S. Cho U. Bae J.S. Lee S. Kim M.H. Lim D.J. Park G.S. Classic papillary thyroid carcinoma with tall cell features and tall cell variant have similar clinicopathologic features // Korean J.Pathol.-2014. - Vol.48(3).-P.201-8. https://doi.org/ 10.4132/

13 Vuong HG. Altibi A. Duong U. Hassell L. Vuong HG et al. Prognostic implication of BRAF and TERT promoter mutation combination in papillary thyroid carcinoma-A meta-analysis. // Clin Endocr. (Oxf). – 2017. - Vol. 87(5). –P.411-417 https://doi.org/ 10.1111/cen.13413

14 Bongiovanni M. Mermod M. Canberk Sule. Saglietti C. Gerasimos P et al. Columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma: Cytomorphological characteristics of 11 cases with histological correlation and literature review// Cancer Cytopathol. -2017. - Vol. 125(6). -P.389-397 https:// doi.org/ 10.1002/cncy.21860.

15 Ann E Walts. James M Mirocha. Shikha Bose. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma (FVPTC): histological features, BRAF V600E mutation, and lymph node status // J Cancer Res Clin Oncol. – 2015.- Vol. 141(10).- P.1749-56. https:// doi.org/: 10.1007/s00432-015-1939-9

16 Abrosimov AY. Dvinskikh NY. Sidorin AV. Cells of benign and borderline thyroid tumors express malignancy markers. // Bull Exp Biol Med. -2016. - Vol.160(5). –P.698-701. https://doi.org/10.1007/s10517-016-32531-1

17 Teng L. Deng W. Lu J. Zhang J. Ren X. Duan H. Chuai S. Duan F. Hobnail variant of papillary thyroid carcinoma: molecular profiling and comparison to classical papillary thyroid carcinoma, poorly differentiated thyroid carcinoma and anaplastic thyroid carcinoma // Oncotarget. -2017.- Vol.28;8(13). –P.22023-22033. https://doi.org/ 10.18632/oncotarget.15786

18 Spyroglou A. Kostopoulos G. Tseleni S. Toulis K. Bramis K. Mastorakos G. Konstadoulakis M. Vamvakidis K. Alexandraki K. Hobnail Papillary Thyroid Carcinoma, A Systematic Review and Meta-Analysis. //Cancers (Basel).- 2022. - Vol.3;14(11). –P.2785. https:// doi.org/ 10.3390/cancers14112785

19 Vuong H.G. Kondo T. Pham T.Q. Oishi N. Mochizuki K. Nakazawa T. Prognostic significance of diffuse sclerosing variant papillary thyroid carcinoma: a systematic review and metanalyses // Eur J Endocr. – 2017. - Vol. 176(4). –P.433-441. https:// doi.org/ 10.1530/EJE-16-0863

20 Agrawal N. Akbani R. Aksoy B.A. Ally A., Arachchi H. Asa S.L, Auman J.T. Balasundaram M. Balu S. Baylin S.B. Madhusmita Behera. Brady Bernard. Rameen Beroukhim. Justin A. Bishop. Aaron D. Black. Tom Bodenheimer. Lori Boice. Moiz S. Bootwalla. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma // Cell. – 2014. - Vol.159(3). –P.676-90. https:// doi.org/ 10.1016/j.cell.2014.09.050.

21 Pillai S. Gopalan V. Smith R.A. Lam A.K. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma – an update of its clinicopathological features and molecular biology // Crit. Rev. Oncol/Hematol. -2015. - Vol.94(1). –P.64-73. https:// doi.org/ 10.1016/j.critrevonc.2014.12.001.

22 Pizzimenti C. Fiorentino V. Ieni A. Martini M. Tuccari G. Lentini M. Fadda G. Aggressive variants of follicular cell-derived thyroid carcinoma: an overview Endocrine. -2022. - Vol.78(1). –P.1-12. https:// doi.org/ 10.1007/s12020-022-03146-0

23 Lee CW. Roh JL. Gong G. Cho KJ. Choi SH. Nam SY et al. Risk factors for recurrence of papillary thyroid carcinoma with clinically node-positive lateral neck. //Ann Surg Oncol. – 2015. - Vol.22(1). –P.117–24. https:// doi.org/ 10.1245/s10434-014-3900-6.

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.

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.

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:
Кайдарова С.Б. – докторант 2 года обучения по специальности «Медицина», НАО «Медицинский университет Семей» тел. 87055018902, e-mail: Saiya1974@mail.ru ORCID http://orcid.org/0000-0001-7919-3279
Козыкенова Ж.У. – PhD.и.о.доцента, НАО «Медицинский университет Семей» тел. 87775835617, e-mail: alicher-02@mail.ru, ORCID http://orcid.org/0000-0001-7420-2279
Уразалина Н.М. – доцент, и.о.профессора НАО «Медицинский университет Семей»тел. 87779075589, e-mail: hakim_15@mail.ru, ORCID http://orcid.org/0000-0003-0200-1763
Муфтиева Г.М. – ассистент, НАО «Медицинский университет Семей» тел.87759585767., e-mail: Gulnur_93-10@mail.ru, ORCID http://orcid.org/0000-0002-3564-1946
Кадысов Т.Б. – ассистент, НАО «Медицинский университет Семей» тел.87759749595., e-mail: kadyssov@mail.ru, ORCID http://orcid.org/0000-0003-0229-8341
Рахыжанова С.О. – к.м.н. НАО «Медицинский университет Семей» тел. 87017490673, e-mail: saule_r.o@mail.ru, ORCID http://orcid.org/0000-0001-5507-0610
Абенов А.А. – интерн 1 года, НАО «Медицинский университет Семей» тел. 87081688602, e-mail: alish_abenov20@mail.ru

Получена: 25 января 2023 / Принята: 13 марта 2023 / Опубликована online: 30 апреля 2023 г.
УДК 616.895-053.9
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.50.57.014

К.Ж. Аширбекова[1], С.Е. Елшиева[1], Н.Р. Абиева[1], Г.К. Аширбеков[2], Н.К. Ходжаев[2]
[1]Республиканский клинический госпиталь инвалидов Отечественной войны, Алматы, Казахстан
[2]Международный казахско-турецкий университет имени Х.А. Ясави, Туркестан, Казахстан

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ТИВОРТИНА АСПАРТАТОМ ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Резюме: *Лечение расстройства личности и поведения в зрелом возрасте полностью зависит от вида заболевания. У людей с инволюционными отклонениями достаточно больше шансов на успешное лечение, их недуги являются полностью обратимыми. Депрессии, ипохондрия, стрессы, паранойя лечатся психотерапевтом. У молодых людей часто все ограничивается сеансами психотерапии, но в престарелом возрасте практически всегда сеансы комбини-руются с медикаментозным лечением. Одним из них может быть тивор-тина аспартат оказывающий антигипокси-ческое, цитопротекторное, дезинтоксикационное действие к аминокислотам, который показан при метаболиче-ских нарушениях в период стадии нестойкой ремиссии.*
Исследование пациентов проводилось тестированием с использованием скрининговой госпитальной шкалы HADS (госпитальная шкала тревоги и депрессии) специально для соматических больных, по шкале MMSE.
Ключевые слова: *аффективные расстройства, пациенты, когнитивные расстройства, тивортина аспартат, шкала HADS.*

Қ.Ж. Әшірбекова[1], С.Е. Елшиева[1], Н.Р. Әбиева[1], Г.Қ. Әшірбеков[2], Н.Қ. Ходжаев[2]
[1]Отан соғысы мүгедектеріне арналған республикалық клиникалық госпиталь, Алматы қ., Қазақстан
[2]Х.А. Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Түркістан, Қазақстан

ЕГДЕ ЖӘНЕ ЕГДЕ ЖАСТАҒЫ ЕМДЕЛУШІЛЕРДЕ ТИВОРТИНДІ АСПАРТАТПЕН ЕМДЕУДІҢ ТИІМДІЛІГІ

Түйін: Ересектердегі тұлғалық ауытқулар мен мінез-құлықты емдеу то-лығымен аурудың түріне байланысты. Инволюциялық ауытқулары бар адамдарда сәтті емдеудің жақсы мүмкіндігі бар, олардың аурулары толығымен қайтымды. Депрессия, ипохондрия, стресс, паранойя психотерапевтпен емделеді. Жастарда көбінесе бәрі психоте-рапия сеанстарымен шектеледі, бірақ егде жастағы адамдарда әрдайым емдік сеанстар дәрі-дәрмектермен бірікті-ріледі. Олардың бірі тұрақсыз ремиссия кезеңінде метаболизмдік бұзылыс-тар кезінде көрсетілген амин қышқылдарына антигипоксиялық, цитопротек-циялық, детоксикациялық әсер ететін тивортин аспартаты болуы мүмкін.
Науқастарды зерттеуі соматикалық науқастарға арналған HADS скринингтік аурухана шкаласын (госпиталды ма-засыздық және депрессия шкаласы) қолдана отырып жүргізілді.
Түйінді сөздер: аффективті бұзылыстар, науқастар, танымдық ауытқу-лар, тивортин аспартаты, HADS шкаласы.

K.Zh. Ashirbekova[1], S.E. Elshieva[1], N.R. Abieva[1], G.K. Ashirbekov[2], N.K. Khodzhaev[2]
[1]Republican Clinical Hospital for the Disabled of the Patriotic War, Almaty, Kazakhstan
[2]H.A. Yasawi International Kazakh-Turkish University named after, Turkestan, Kazakhstan

EFFICACY OF TIVORTIN TREATMENT WITH ASPARTATE IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS

Resume: The treatment of personality and behavior disorders in adulthood depends entirely on the type of disease. People with involutional abnormalities have a rather better chance of successful treatment, their ailments are completely reversi-ble. Depression, hypochondria, stress, paranoia are treated by a psychotherapist. In young people, everything is often lim-ited to psychotherapy sessions, but in old age, sessions are almost always combined with medication. One of them may be tivortin aspartate, which has an antihypoxic, cytoprotective, detoxifying effect on amino acids, which is indicated for meta-bolic disorders during the unstable remission stage.
The study of patients was tested using the hospital screening scale HADS (hospital scale of anxiety and depression) specifi-cally for somatic patients, according to the MMSE scale.
Keywords: affective disorders, patients, cognitive disorders, tivortin aspartate, HADS scale.

Введение. Терапия когнитивных расстройств, главным образом, определяется их причинными факторами и основная ее цель - коррекция патологических изменений, происходящих в головном мозге. Помимо лечения основного заболевания, врачи назначают препараты нейропротекторного свойства, чтобы улучшить когнитивные функции. К ним относятся: милдронат, кавинтон, пирацетам, ноотропил, церак-сон, церебролизин. Медикаментозная профилактика в дальнейшем развивает неустойчивость этой пато-логии. Пациентам с выраженной деменцией показаны препараты: донепезил, ривастигмин, мемантин, галантамин, ницерголин. Дозировка и длительность курса которого подбираются строго индивидуально.

Показаны также препараты, которые помогают бороться с гиперхолестеринемией (торвакард, симвастатин, аторвастатин). Кроме того, желательно придерживаться безхолестериновой диеты. Надо включать в рацион творог, нежирное молоко, овощи, фрукты и морепродукты. Очень важно избавиться от вредных привычек, если таковые имеются.

При лечении когнитивных нарушений, необходимо знать причину и степень тяжести заболеваемости. При самых легких симптомах когнитивных расстройств, можно начать принимать витаминно-минеральные комплексы, аминокислоту глицин.

Еще одним нейромедиатором, весьма важным для когнитивной деятельности, является норадреналин. Роль норадреналина в обеспечении когнитивных функций, по-видимому, заключается в поддержании состояния активного бодрствования. Как известно, активность норадренергической медиации усиливается во время эмоционального напряжения.

Предполагается, что с увеличением активности норадренергической системы связано лучшее запоминание эмоционально окрашенных событий по сравнению с эмоционально нейтральными событиями. Недостаточность норадренергической «иннервации» коры головного мозга закономерно развивается при поражении голубого пятна, которое имеет богатые связи с различными отделами коры головного мозга.

Под когнитивным расстройством понимается субъективное и/или объективно выявляемое ухудшение высших мозговых функций по сравнению с исходным индивидуальным или средним возрастным и образовательным уровнями вследствие органиче-ской патологии головного мозга различной этиоло-гии, влияющее на эффективность обучения, профес-сиональной, бытовой и социальной деятельности. При этом необходимо отметить, что когнитивные расстройства, наряду с другими неврологическими симптомами (двигательными, вегетативными, сен-сорными расстройствами), – это важные и нередко ведущие (а в ряде случаев единственные) проявле-ния органической патологии головного мозга разной этиологии.

Терапия когнитивных нарушений в пожилом воз-расте преследует две основные цели: профилактику прогрессирования нарушений и уменьшение выра-женности уже имеющихся расстройств с целью по-вышения качества жизни пациентов и их родствен-ников. Лечение должно быть по возможности этио-тропным или патогенетическим [1-3].

Одним из наиболее важных направлений терапии когнитивных нарушений является применение препаратов, влияющих на церебральные нейротрансмиттерные системы. Выбор стратегии воздействия на церебральные нейротрансмиттерные системы зави-сит от выраженности когнитивных нарушений. Так, применение ацетилхолинергических и глутаматергических препаратов является в настоящее время «золотым стандартом» лечения большинства наиболее распространенных форм де-менции. При легких и умеренных когнитивных нарушениях более целесообразно воздействие на другие нейротрансмиттерные системы, в первую очередь дофаминергическую и норадренергическую [4-6].

Цель исследования - изучить течение заболевания у лиц пожилого и старческого возраста после перенесенного ишемического инсульта, а также исследовать их влияние на качество жизни. Отметить безопасность, эффективность и переносимость тивортина аспартата у лиц пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией.

Материалы и методы исследования: Обследованы 42 больных в возрасте от 65 до 74 лет с после перенесенного ишемического инсульта, из них мужчин - 46,8%, женщин - 53,2%. В исследовании преобладали пациенты с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии (ДЭ II) - 392 (93,1%).

Из исследования исключались больные ДЭ III стадии, пациенты с инсулин-зависимым сахарным диабетом, анемией, тяжелой печеночной и почечной недоста-точностью, с нарушениями функции щитовидной железы, а также пациенты, злоупотребляющие ал-коголем, принимающие препараты L-допа, бромо-криптин, баклофен.

Исследование проводилось на пациентах пожилого возраста, от 60 лет и старше в Республиканском клиническом госпитале инвалидов Отечественной войны г. Алматы.

Помимо общеклинического и неврологического исследования, пациентам проводилось тестирование с использованием скрининговой госпитальной шкалы HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), разрабо-танной A.S. Zigmund и R.P. Snaith специально для со-матических больных, по шкале MMSE.

Широко применялся тивортина аспартат в дозе 100 мл 1 раз в день в течении 5 дней. Данный препарат оказывает антигипоксическое, цитопротекторное, дезинтоксикационное действие к аминокислотам, который показан при метаболических нарушениях в период стадии нестойкого ремиссии при энцефало-патии.

Результаты исследования. Аффективные расстройства выявлялись у 62% пациентов поскрининговой

госпитальной шкалы HADS. Причем в большинстве случаев диагностирована субклиническая тревога (71%) и субклиническая депрессия (82%). Коморбидность тревоги и депрессии встречалась у значительного числа обследованных - 69%. У 82% выявлялись когнитивные расстройства с преобладанием умеренных когнитивных расстройств (38%). В большинстве наблюдений имело место сочетание аффективных икогнитивных расстройств (56%). У пациентов с аффективными расстройствами определены более низкие показатели качества жизни по векторам, определяющим эмоциональное благополучие. В процессе динамического наблюдения отмечено неблагоприятное влияние сопутствующих тревожных и депрессивных расстройств на течение основного заболевания. Помимо положительного влияния терапии тивортина аспартатом на состояние когнитивных функций, отмечено уменьшение выраженностиаф-фективных расстройству геронтов с перенесенным ишемическим инсультом.

Причины появления когнитивных нарушений можно условно поделить на две категории: функциональные и органические. Первые характеризовались тем, что отсутствовало прямое поражение головного мозга. К этому могут приводить переутомления, негативные эмоции, стрессовые состояния. Такой вид расстройств может встречаться у людей всех возрастов. Это не представляет опасности, обычно симптомы уходят сами по себе, после того, как причина их возникнове-ния устраняется. Иногда бывает целесообразно при-менить легкую медикаментозную терапию. Органические же нарушения всегда будут связаны с повреждением головного мозга. Такие состояния чаще наблюдаются у людей постарше. Но правильное лечение во многих случаях позволит добиться значи-тельных улучшений.

После 5-дневного лечения тивортина аспартатом, отмечалось незначительное улучшение: аффективные расстройства уже выявлялось у 46% пациентов, субклиническая тревога и депрессия у 62% и 64% соответственно, что повлияло на улучшенное настроение у больных с умеренными и легкими когнитивными и аффективными расстройствами.

Таким образом, расстройства, обусловленные ишемическим инсультом являются необратимыми. При этом апробирование тивортина аспартата, способствовало улучшению статуса пациентов, в частности, субклиническая тревога и депрессия снизились на 15-20%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Сейдуманов Д.С., Аширбеков Г.К. Использование глюкозы и витамина С, как метаболическое действие на больных с болезнью Альцгеймера // Вестник КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова.- №1.- 2019.- С.225-228.

2 Сейдуманов Д.С., Аширбеков Г.К. Состояние неко-торых макро- и микроэлементов в крови у лиц пожи-лого и старческого возраста // Материалы междуна-родой научной конференции «Мультидисциплинар-ные подходы в стоматологии и в челюстно-лицевой хирургии».- Туркестан.- 29-30 апреля, 2019.- С.79-83.

3 Сейдуманов Д.С., Аширбеков Г.К. Патофизиология мозгового кровообращения у лиц пожилого и старче-ского возраста// Материалы международной научно-практической конференции «Современная медицина: традиции и инновации».– Туркестан, 13-14 марта, 2019.– С.22-24.

4 Аширбеков Г.К., Сулейменова А.Ю., Литвинюк Т.М., Нарымбетова Т.М., Жумабекова Р.Б. Содержание микроэлементов в крови у больных с нарушениями мозгового кровообращения // Материалы II Между-народной научно-практической конференции «Боро-динские чтения», посвященной 85-летию Новосибир-ского государственного медицинского университета.- Новосибирск, 12 декабря, 2020.- С.51-57.

5 Аширбеков Г.К., Ходжаев Н.К., Аширбекова К.Ж., Дильбарханова Д.А. Изменение электролитного со-става крови у лиц пожилого и старческого возраста при нарушении мозгового кровообращения // Мате-риалы II Международной научно-практической кон-ференции «Бородинские чтения», посвященной 85-летию Новосибирского государственного медицин-ского университета.- Новосибирск, 12 декабря, 2020.- С.58-65.

6 Сейдуманов Д.С., Аширбеков Г.К. Патофизиология мозгового кровообращения у лиц пожилого и старче-ского возраста // Материалы международной науч-но-практической конференции «Современная меди-цина: традиции и инновации».- Туркестан, 13-14 марта, 2019.– С.25-27.

REFERENCES

1 Sejdumanov D.S., Ashirbekov G.K. Ispol'zovanie glju-kozy i vitamina S, kak metabolicheskoe dejstvie na bol'n-yh s bolezn'ju Al'cgejmera // Vestnik KazNMU imeni S.D. Asfendijarova. - №1. - 2019.- S.225-228.

2 Sejdumanov D.S., Ashirbekov G.K. Sostojanie nekotoryh makro- i mikrojelementov v krovi u lic pozhilogo i starch-eskogo vozrasta // Materialy mezhdunarodoj nauchnoj konferencii «Mul'tidisciplinarnye podhody v stomatologii i v cheljustno-licevoj hirurgii». - Turkestan. - 29-30 aprel-ja, 2019. - S.79-83.

3 Sejdumanov D.S., Ashirbekov G.K. Patofiziologija mozgovogo krovoobrashhenija u lic pozhilogo i starch-eskogo vozrasta// Materialy mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii «Sovremennaja medicina: tradicii i innovacii». – Turkestan, 13-14 marta, 2019. – S.22-24.

4 Ashirbekov G.K., Sulejmenova A.Ju., Litvinjuk T.M., Narymbetova T.M., Zhumabekova R.B. Soderzhanie mikrojelementov v krovi u bol'nyh s narushenijami mozgovogo krovoobrashhenija // Materialy II Mezhdu-narodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii «Borodin-skie chtenija», posvjashhennoj 85-letiju Novosibirskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta.- Novosi-birsk, 12 dekabrja, 2020.- S.51-57.

5 Ashirbekov G.K., Hodzhaev N.K., Ashirbekova K.Zh., Dil'barhanova D.A. Izmenenie jelektrolitnogo sostava krovi u lic pozhilogo i starcheskogo vozrasta pri narushenii mozgovogo krovoobrashhenija // Materialy II Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii «Bo-rodinskie chtenija», posvjashhennoj 85-letiju Novosibir-skogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta.- Novosibirsk, 12 dekabrja, 2020.- S.58-65.

6 Sejdumanov D.S., Ashirbekov G.K. Patofiziologija mozgovogo krovoobrashhenija u lic pozhilogo i starch-eskogo vozrasta // Materialy mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii «Sovremennaja medicina: tradicii i innovacii». - Turkestan, 13-14 marta, 2019. – S.25-27.

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.

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.

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:
Аширбекова Куралай Жумахановна, заведующая терапевтическим отделением РКГИОВ, ORCID – 0000-0001-6248-5937;
Елшиева Салтанат Елбергенова, заведующая неврологическим отделением РКГИОВ, ORCID – 0000-0001-7133-9018;
Абиева Наргиза Равшанбековна, врач-невролог РКГИОВ, ORCID – 0000-0002-6088-9476;
Аширбеков Гамаль Каримович, ассоциированный профессор кафедры патологии человека МКТУ имени Х.А. Ясави, ORCID – 0000-0002-5202-2311;
Ходжаев Нурлан Кенжетуреевич, ассоциированный профессор кафедры патологии человека МКТУ имени Х.А. Ясави, ORCID – 0000-0002-4447-9602.
Автор для обратной связи с редакцией: **Аширбеков Гамаль Каримович** 050004, РК, г. Туркестан, ул. Саттарха-нова 29, Туран 163, тел.: +7 (705) 2758524, e-mail: gamal.ashirbekov@ayu.edu.kz

Получена: 08 февраля 2023 / Принята: 24 мартаь 2023 / Опубликована online: 30 апреля 2023 г.
УДК: 616.5-002
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.66.57.015

Г. Бахыткызы[1], Б.С. Йакоб[2], С.К. Ордабаева[1], А.Д. Серикбаева[1], М.А. Мирсоатова[1]
[1] АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», г. Шымкент, Республика Казахстан
[2] Университет медицины и фармации «Юлиу Хациеган», г. Клуж-Напока, Румыния

РАЗРАБОТКА ВАЛИДИРОВАННОЙ МЕТОДИКИ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ САНТОНИНА

Резюме: *Экспертная оценка ВОЗ свидетельствует, что болезни, вызванные гельминтами, занимают в мире третье место среди наиболее значимых инфекционных и паразитарных болезней. По данным официальной статистики около 2 млрд. человек в мире инвазированы гельминтами. Потребность в гепатопротекторах и антигельминтных средствах на рынке Казахстана покрывается практически за счет импортных препаратов. Поэтому, создание и внедрение новых высокочувствительных методик контроля качества лекарственных средств, в том числе фитопрепаратов является одной из главных задач фармацевтической науки.*
Цель исследования. *Разработка и валидация методики идентификации и количественного определения сантонина, выделенного из полыни цитварной, методом жидкостной хроматографии.*
Материалы и методы. *Лабораторные образцы субстанции сантонина, выделенного из сырья Artemisia Cina Berg., стандартный образец (СО) сантонина и жидкостной хроматограф «Agilent Technologies 1200».*
Результаты исследования. *В результате исследований была выбрана оптимальная подвижная фаза для идентификации и количественного анализа сантонина методом жидкостной хроматографии. Оптимизированы стадия пробоподготовки и хроматографические условия разделения.*
Выводы. *Разработана методика фармацевтического анализа сантонина, выделенного из полыни цитварной, методом жидкостной хроматографии. Результаты валидирования показали специфичность, корректную точность и высокую воспроизводимость разработанной методики.*
Ключевые слова: *Artemisia Cina, полынь цитварная, сантонин, идентификация, количественное определение, высокоэффективная жидкостная хроматография, валидация.*

Г. Бахытқызы[1], Б.С. Йакоб[2], С.К. Ордабаева[1], А.Д. Серикбаева[1], М.А. Мирсоатова[1]
1АО «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы», Шымкент, Республика Казахстан
2 «Юлиу Хациеган» атындағы медицина және фармация университеті, Клуж-Напока, Румыния

САНТОНИНДІ ЗЕРТТЕУ ҮШІН СҰЙЫҚТЫҚ ХРОМАТОГРАФИЯНЫҢ ВАЛИДАЦИЯЛАНҒАН ӘДІСТЕМЕСІН ЖАСАУ

Түйін: ДДҰ-ның сараптамалық бағалауы гельминттерден туындаған аурулар әлемде ең маңызды жұқпалы және паразиттік аурулар арасында үшінші орында тұрғанын көрсетеді. Ресми статистикаға сәйкес, әлемде шамамен 2 миллиард адам гельминттермен жұқтырылған. Қазақстан нарығында гепатопротекторлар мен антигельминтикалық құралдарға қажеттілік іс жүзінде импорттық препараттар есебінен жабылады. Сондықтан дә-

G. Bakhytkyzy[1], B.S. Iacob[2], S.K. Ordabayeva[1], A.J. Serikbayeva[1], M.A. Mirsoatova[1]
[1]JSC "South Kazakhstan medical academy", Shymkent, Republic of Kazakhstan
[2]University of Medicine and Pharmacy "Luliu Hatieganu", Cluj-Napoca, Romania

DEVELOPMENT OF A VALIDATED LIQUID CHROMATOGRAPHY METHOD FOR THE RESEARCH SANTONIN

Resume: The WHO expert assessment shows that diseases caused by helminths occupy the third place in the world among the most significant infectious and parasitic diseases. According to official statistics , about 2 billion people in the world are infested with helminths. The need for hepatoprotectors and anthelmintic agents in the market of Kazakhstan is covered almost at the expense of imported drugs. Therefore, the creation and implementation of new highly sensitive

рілік заттардың, оның ішінде фитопрепараттардың сапасын бақылаудың жаңа жоғары сезімтал әдістерін құру және енгізу фармацевтика ғылымының басты міндеттерінің бірі болып табылады.
Зерттеудің мақсаты. Дермене жусаннан алынған сантонинді сұйық хроматография әдісімен идентификациялау және сандық анықтау әдістемесін әзірлеу және валидациялау.
Материалдары мен әдістері. Artemisia Cina berg. шикізатынан алынған сантонин субстанциясының зертханалық үлгілері, сантониннің стандартты үлгісі (СУ) (және «Agilent Technologies» 1200 сұйық хроматографы .
Зерттеу нәтижелері. Зерттеулер нәтижесінде сұйық хроматография әдісімен сантонинді анықтау үшін оңтайлы жылжымалы фаза таңдалды. Сынама дайындау сатысы және бөлудің хроматографиялық шарттары оңтайландырылған.
Қорытындылар. Сұйық хроматография әдісімен дермене жусанынан алынған сантонинді фармацевтикалық талдау әдісі жасалынды. Тексеру нәтижелері әзірленген әдістеменің ерекшелігін, дұрыс дәлдігін және жоғары қайталануын көрсетті.
Түйінді сөздер: Artemisia Cina, жусан, сантонин, сәйкестендіру, сандық анықтау, жоғары тиімді сұйық хроматография, валидация.

methods of quality control of medicines, including phytopreparations, is one of the main tasks of pharmaceutical science.
The purpose of the study. Development and validation of methods for identification and quantitative determination of santonin isolated from Artemisia cina by liquid chromatography.
Materials and methods. Laboratory samples of santonin substance isolated from Artemisia Cina Berg. raw materials, standard sample (SS) of santonin and liquid chromatograph "Agilent Technologies 1200".
The results of the study. As a result of the research, the optimal mobile phase was selected for the identification and quantitative analysis of santonin by liquid chromatography. The sample preparation stage and chromatographic separation conditions have been optimized.
Conclusions. A method of pharmaceutical analysis of santonin isolated from Artemisia cina by liquid chromatography has been developed. The validation results showed the specificity, correct accuracy and high reproducibility of the developed methodology.
Keywords: Artemisia Cina, santonin, identification, assay, high-performance liquid chromatography, validation.

Введение. Экспертная оценка ВОЗ свидетельствует, что болезни, вызванные гельминтами, занимают в мире третье место среди наиболее значимых инфекционных и паразитарных болезней. По данным официальной статистики около 2 млрд. человек в мире инвазированы гельминтами. Потребность в гепатопротекторах и антигельминтных средствах на рынке Казахстана покрывается практически за счет импортных препаратов [1-3]. Поэтому проблема разработки и внедрения отечественных препаратов в Казахстане на сегодняшний день является острой и актуальной. Решение данной проблемы возможно посредством использования собственных ресурсов – лекарственного растительного сырья Казахстана. Перспективным лекарственным сырьем является полынь цитварная – эндемичное лекарственное растение Казахстана. Сесквитерпеноид полыни цитварной – сантонин долгое время использовался против кишечных глистов и был удален с рынка в середине прошлого века из-за появления на фармацевтическом рынке синтетических препаратов [4-6].

Цель исследования. Разработка валидированной методики идентификации и количественного определения субстанции сантонина, выделенного из полыни цитварной, методом жидкостной хроматографии.

Материалы и методы. В качестве объектов исследования использованы лабораторные образцы субстанции сантонина, выделенного из сырья Artemisia Cina Berg., стандартный образец (СО) сантонина (α-сантонин, 53653, Sigma-Aldrich, США).

Идентификацию и количественное определение вещества проводили на жидкостном хроматографе «Agilent Technologies 1200» (США) с программным обеспечением ChemStation, укомплектованным дегазатором «G1322A» и спектрофотометрическим детектором с переменной длиной волны «MWD G1314». Разделение проводили на колонке с обращенной фазой Agilent C18, 5μ, (4,6x150мм) с предколонкой (Agilent C18, 5μ). Аналитические определения проводили в следующих условиях: скорость потока - 1,0 мл/мин, объем вводимой пробы - 20 мкл, температура колонки 25ºС. ацетонитрила и фосфатного буфера с pH 6,8. Хроматографические исследования субстанции проводили в градиентном режиме при аналитической длине волны 237 нм. Хроматографирование проводилось в условиях градиентного элюирования ацетонитрилом (А) и фосфатным буфером с pH=6,8 (В): 0 мин - 35:65 (А:В); 5мин - 20:80; 10мин, 20:80; 15 мин, 20:80; 20мин, 35:65.

Для приготовления элюентов использовали ацетонитрил для хроматографии ос.ч. (Honeywell, США) и фосфатный буфер (850 мкл ортофосфорной кислоты растворяют в 250 мл деионизированной воды, полученной на установке Milli-Q D-8 Water purification system, США из бидистилированной воды и корректируют pH раствором 0,1 М натрия гидроксида).

Приготовление раствора стандартного образца (СО) сантонина. Около 1 мг (точная навеска) стандартного образца сантонина помещают в виалу, добавляют 1 мл ацетонитрила и встряхивают на шейкере (раствор А).

100 мкл раствора А помещают в виалу и добавляют 900 мкл ацетонитрила и встряхивают на шейкере, затем центрифугируют при 2000 об/мин в течение 15 минуты (раствор В).

Приготовление испытуемого раствора. Около 1 мг (точная навеска) сантонина, выделенного из полыни цитварной помещают в виалу, добавляют 1 мл аце-

тонитрила и встряхивают на шейкере (раствор А). 100 мкл раствора А помещают в виалу и добавляют 900 мкл ацетонитрила и встряхивают на шейкере, затем центрифугируют при 2000 об/мин в течение 15 минуты (раствор В).

По 20 мкл испытуемого раствора, раствора СО сантонина хроматографируют в указанных выше условиях, получая не менее 5 хроматограмм.

Статистическая обработка данных проведена при помощи программного обеспечения «ChemStation 3D».

Результаты и обсуждение. В результате исследований была выбрана оптимальная подвижная фаза для идентификации и количественного анализа сантонина методом жидкостной хроматографии. Оптимизированы стадия пробоподготовки и хроматографические условия разделения.

Оптимизацию условий хроматографического разделения проводили по параметрам пригодности системы: разрешение, число теоретических тарелок, фактор асимметрии пика. Были испытаны разные варианты состава подвижной фазы, неподвижной фазы, режимы элюирования, режимы ионизации. В качестве подвижной фазы использовали ацетонитрил, который характеризуется низкой вязкостью, смешивается с водой в любых соотношениях, не создает давления на входе в колонку и фосфатный буфер pH 6.8. Оптимальные условия разделения представлены в разделе «Материалы и методы».

Валидацию разработанной методики проводили на основании Общей Фармакопейной Статьи Государственной Фармакопеи Республики Казахстана (ГФ РК) «Валидация аналитических методик и испытаний», руководства по валидации биоаналитических методик Food and Drug Administration (FDA) и European Medicines Agency (EMA), а также «Руководства по экспертизе лекарственных средств» согласно современным рекомендациям ICH [7-8].

Методика количественного определения валидирована по основным характеристикам: специфичность (specificity), линейность (linearity), правильность (precision), предел обнаружения и предел количественного определения (accuracy, trueness).

Специфичность методики. Для определения специфичности проводили анализ 5 образцов стандартного раствора сантонина в диапазоне концентраций 100-1000 мкг/мл. На хроматограммах стандартных образцов не наблюдалось посторонних пиков со временем удерживания, соответствующим времени удерживания сантонина (рис. 1-2).

На рисунках 1-2 представлены хроматограммы испытуемого раствора сантонина и раствора СО сантонина при выбранных условиях проведения хроматографического анализа. Хроматограмма показывает специфичность и селективность разработанной методики для идентификации субстанции сантонина: время удерживания полученного пика исследуемого раствора субстанции совпадает с временем удерживания (tR) пика раствора СО и находится в пределах 14,3 минуты, а чистота активной фармацевтической субстанции составляет 99,9 %.

Линейность методики оценивалась по графику зависимости хроматографической площади от концентраций сантонина в пробе: 100, 250, 500, 750, 1000 мкг/мл. При статистической обработке линейной зависимости по уравнению y = 30,41x + 555,4, коэффициент корреляции линейного регрессионного графика r составил 0,9996. На основании полученных результатов можно утверждать о соблюдении линейности разработанной методики (рис. 3, табл. 1).

Правильность методики. Проводили анализ 3 образцов стандартного раствора сантонина с концентрациями 100, 500, 1000 мкг/мл. Каждый раствор хроматографировали 6 раз. Исследование проводилось в течение 1-го дня (intra-day) и 2-го дня (inter-day). Стан-

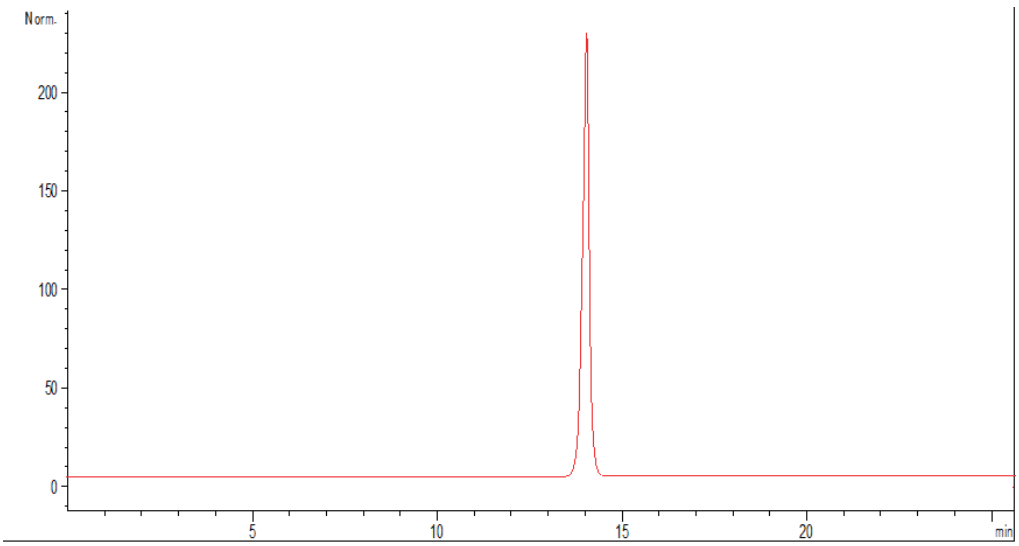


Рисунок 1 – Хроматограмма стандартного образца сантонина

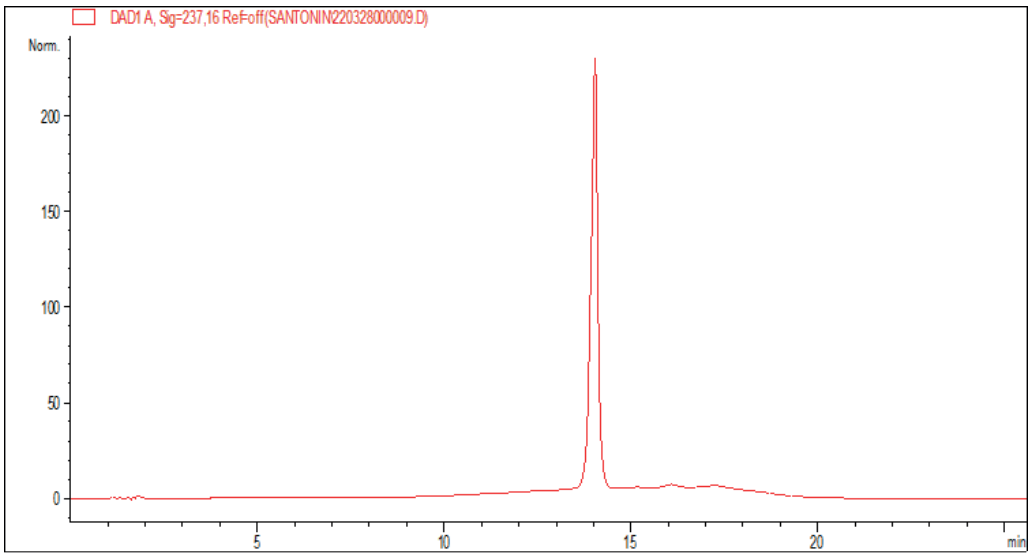


Рисунок 2 – Хроматограмма сантонина, выделенного из полыни цитварной

Таблица 1 Оценка линейной зависимости между концентрацией сантонина и площадью хроматографических пиков

№	Введено, мкг/мл	Площадь хроматографического пика, S	Метрологические характеристики
1	100,0	2944,6	SD=365,034 RSD, %=0,70 $\varepsilon_{ср}$,% =1,93 r =0.99960
2	250,0	8265,2	
3	500,0	16878,7	
4	750,0	23161,0	
5	1000,0	30602,5	

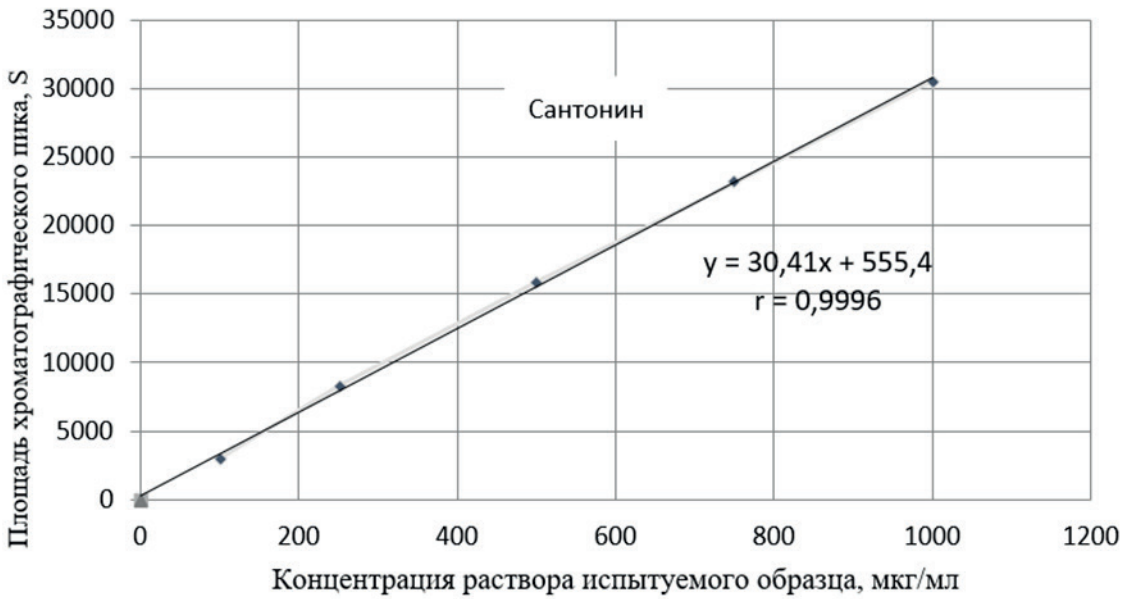


Рисунок 3 Калибровочный график линейной зависимости между концентрацией сантонина и площадью хроматографических пиков

дартное отклонение (SD), относительное стандартное отклонение (RSD) и относительная погрешность методики (ε, %) полученных значений концентрации приведены в таблицах 2-3.

Относительная погрешность (корректность) методики наблюдалась в пределах 1,02-1,91 % для последовательности №1 и в пределах 1,01-1,63 % для последовательности №2 и не превышает допустимое стандартное отклонение, что подтверждает правильность разработанной методики.

Стабильность стандартных растворов сантонина для хроматографического анализа исследована в концентрации 100-1000 мкг/мл. Кратковременную стабильность изучали в течение 24 часов после приготовления образца и в течение следующих суток анализа. Изучение долговременной стабильности показало, что при хроматографировании исследуемых растворов в течении 14 дней при хранении в холодильнике от 2 до 8 °С стандартные растворы сантонина были стабильны. При этом площадь хроматографического пика при повторных анализах не менялась более, чем 10 %.

Для определения критерия воспроизводимости были приготовлены и анализированы 9 испытуемых растворов. Полученные данные приведены в таблице 4. Относительная ошибка методики пределах 0,30 % показывает высокую воспроизводимость разработанной методики.

Валидирование разработанной методики количественного определения сантонина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии показало, что она является специфичной, характеризуется корректной точностью и воспроизводимостью в аналитической области по отношению к установленной рабочей концентрации сантонина в растворе, что позволяет использовать ее для достоверной оценки качества сантонина.

Предел обнаружения и предел количественного определения. Определён аналитический диапазон методики количественного определения сантонина, выделенного из полыни цитварной, исходя из точности, линейности и правильности методики. Предел обнаружения составил 50 мкг/мл, предел количественного определения - 100 мкг/мл, а диапазон количественного обнаружения находится в пределах 100-1000 мкг/мл.

Разработанная методика жидкостной хроматографии позволила определить количественное содержание субстанции сантонина, выделенного из полыни цитварной. Результаты анализа показали содержание основного действующего вещества цитварной – сантонина в пределах 98,95 %.

Таким образом, разработанная валидированная методика жидкостной хроматографии позволяет определить подлинность, чистоту и количественное содержание основного действующего вещества субстанции сантонина.

Выводы. Разработана и апробирована методика идентификации и количественного определения сантонина, выделенного из полыни цитварной методом

Таблица 2 Правильность методики (intra-day). Последовательность №1

Введено, мкг/мл	**Площадь хроматографического пика, S**	**Получено**		**Метрологические характеристики (n=6, P=95)**
		мкг/мл	**%**	
100	2944,6	99,11	99,11	$\overline{X}$ = 98,97; S^2 =2,5896; S = 1,609; S $\overline{X}$=0,6569; Δ $\overline{X}$ = ± 1,68; $\varepsilon_{ср}$ = 1,91; SD=1,6092; RSD=0,01822
	2957,6	97,93	97,93	
	2978,3	99,61	99,61	
	2896,2	98,93	98,93	
	2963,1	98,27	98,27	
	2947,7	99,98	99,98	
500	16878,7	496,3	99,26	$\overline{X}$ = 498,035; S^2 = 2,1790; S = 1,4761; S $\overline{X}$ = 0,6026; Δ $\overline{X}$ = ± 1,548; $\varepsilon_{ср}$ = 1,76; SD=1,4761; RSD=0,016827
	16882,8	498,6	99,72	
	16879,3	497,2	99,45	
	16879,5	498,3	99,66	
	16881,4	497,9	99,58	
	16896,5	499,7	99,95	
1000	30602,5	998,3	99,83	$\overline{X}$ = 999,0; S^2 =0,7596; S = 0,8715; S $\overline{X}$ = 0,3558; Δ $\overline{X}$ = ± 0,914; $\varepsilon_{ср}$ = 1,02; SD=0,8715; RSD=0,009736
	30611,2	999,3	99,93	
	30605,3	998,9	99,89	
	30601,2	998,1	99,81	
	30703,9	999,7	99,97	
	31062,8	1000,1	100,01	

Таблица 3. Правильность методики (inter-day). Последовательность №2

Введено, мкг/мл	Площадь хроматографического пика, S	Получено		Метрологические характеристики (n=6, P=95)
		мкг/мл	%	
100	2943,9	97,5	97,55	$\overline{X}$ = 98,47; S^2 =1,8722; S = 1,368; S $\overline{X}$ = 0,5586; Δ $\overline{X}$ = ± 1,43; $\varepsilon_{ср}$ = 1,63; SD=1,3682; RSD=0,0155
	2977,6	99,8	99,81	
	2958,5	99,7	99,78	
	2946,2	97,6	97,69	
	2943,1	97,4	97,43	
	2947,7	98,5	98,56	
500	16888,7	498,9	99,782	$\overline{X}$ = 498,2; S^2 = 1,2656; S = 1,125; S $\overline{X}$ = 0,2724; Δ $\overline{X}$ = ± 1,18; $\varepsilon_{ср}$ = 1,36; SD=1,125002; RSD=0,01297
	16892,8	499,3	99,86	
	16799,3	497,1	99,42	
	16879,1	498,2	99,64	
	16861,2	497,6	99,52	
	16876,3	498,1	99,62	
1000	30592,5	998,2	99,82	$\overline{X}$ = 999,31; S^2 = 0,7452; S = 0,8632; S $\overline{X}$ = 0,3 52439; Δ $\overline{X}$ = ± 0,907; $\varepsilon_{ср}$ =1,01; SD=0,86329; RSD=0,0096
	31351,2	1000,0	100,0	
	30685,3	998,8	99,88	
	30601,4	998,9	99,89	
	31056,3	999,9	99,99	
	30962,6	999,9	99,99	

Таблица 4 Воспроизводимость методики

Найденное количество Xi,%	Метрологические характеристики (ГФ РК т.1, с.100, ГФ XI, вып.I, с.199)						
	n	xcp	S	Δ xcp	Pf	xcp±Δ xcp	εcp,%
98,97	9	99,047	0,3538	0,3	2,36	99,047±0,13	0,3
98,47							
97,55							
99,6							
99,64							
98,9							
99,3							
99,81							
99,6							

Таблица 5 Количественное содержание сантонина, выделенного из полыни цитварной

ЛО	Взято, в г	Найдено, в г	Регенерация, %	Метрологические характеристики (ГФ РК, т.1, с.100)
1	1,0051	0,9897	98,47	n = 5 $x_{ср}$ = 98,95% Δ $x_{ср}$= 0,67 S=0,40 P_f = 2,78 $x_{ср}$±Δ $x_{ср}$ = 98,95±0,67 $\varepsilon_{ср}$,% = ±2,1
2	0,9997	0,999	99,93	
3	1,0023	0,9964	99,41	
4	0,9987	0,9801	98,1	
5	1,0013	0,9898	98,85	
	Средний процент регенерации, %		98,95	

ВЭЖХ-УФ спектрофотометрии. Этот экспериментальный анализ был проведен на колонке высокоэффективного жидкостного хроматографа с обратной фазой (5μ, 4,6x150 мм) в условиях градиентного элюирования ацетонитрилом (А) и фосфатным буфером с pH=6,8 (В): 0 мин - 35:65 (А:В); 5 мин - 20:80; 10 мин, 20:80; 15 мин, 20:80; 20 мин, 35:65 при скорости потока 1,0 мл/мин и обнаружением на длине волны 237 нм. В соответствии с рекомендациями ГФ РК было обнаружено, что линейность аналитического метода находится в диапазоне от 100 до 1000 мкг/мл. Коэффицент корреляции линейного графика составил r = 0,9996. Относительное значение стандартного отклонения для точности системы и метода составило менее 0,3 %. Все статистические данные подтверждают валидность метода и могут быть использованы для анализа активной фармацевтической субстанции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Ивасенко, С. А. Структура и биологическая активность хлорпроизводных α-сантонина [Текст] / Т. Т. Эдильбаева, А. Т. Кулясов // Химия. из Нат. Сост. –2006. – № 4. – С. 36-40.
2 Богучка-Кока, А.Б. Цитотоксическая и анионуклеиновая активность экстракта Artemisia cina [Текст] / З. Сакипова, Р. Омарова // Растение - источник исследовательского материала: сборник тезисов. – 2017. – С. 53-54.
3 Богоявленский, А.П. Актуальные проблемы стандартизации фитопрепаратов и растительного сырья для их производства. [Текст] / А.С. Турмагамбетова, В.Э. Березин // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 6 (5). – С. 1184-1187.
4 Государственная Фармакопея Республики Казахстан [Текст]: приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 11 марта 2008 года № 131 // Жібек жолы. - 2008. – 11 марта. - С. 100-112.
5 Государственная Фармакопея Республики Казахстан [Текст]: приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 11 марта 2008 года № 131 // Жібек жолы. - 2008. – 11 марта. - С. 199-200.
6 Способ получения масляного экстракта полыни цитварной: [Текст]: патент РК на изобретение № 2020.0737.1/ Ордабаева С.К., Сейтжанова Ж.С., Серикбаева А.Д.; заявл. 18.08.2018; опубл. от 23.10.2020.
7 Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry Rockville [Text]: U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. from 21 may 2018 y. // Center for Drug Evaluation and Research (CDER). – 2018. № 1. –P. 5-12.
8 Guideline on bioanalytical method validation [Text]: European Medicines Agency Guideline on Validation of Bioanalytical Methods. from 21 july 2011 y. // Committee for Medicinal Products for Human Use. – 2011. № 1. – P. 4-21.

REFERENCES

1Ivasenko, S. A. Structure and biological activity of chlorinated derivatives of α-santonin [Text] / T. T. Edilbaeva, A. T. Kulyasov, et al. // Chemistry. from Nat. Comp. - 2006. – No. 4. – P. 36-40.
2 Boguchka-Coca, A.B. Cytotoxic and anionucleic activity of Artemisia cina extract [Text] / Sakipova Z., Omarova R. // Plant - source of research material: collection of abstracts. - 2017. – P. 53-54.
3 Bogoyavlensky, A.P. Actual problems of standardization of phytopreparations and plant raw materials for their production. [Text] / Turmagambetova A.S., Berezin V.E. // Fundamental research. - 2013. – № 6 (5). – P. 1184-1187.
4 State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan [Text]: by Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated March 11, 2008 No. 131 // Zhibek Zholy. - 2008. – March 11. - P. 100-112.
5 State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan [Text]: by Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated March 11, 2008 No. 131 // Zhibek Zholy. – 2008.
6 Method for obtaining wormwood oil extract: [Text]: Patent of the Republic of Kazakhstan for invention No. 2020.0737.1/ Ordabaeva S.K., Seitzhanova Zh.S., Serikbayeva A.D.; application. 18.08.2018; publ. from 10/23/2020.
7 Guidelines for the validation of bioanalytical methods for the Rockville industry [Text]: Food Control Administration Food and Drug Administration of the U.S. Department of Health and Human Services. Dated May 21, 2018 // Center for Evaluation and Research of Medicines (CDER). - 2018. No. 1. – P. 5-12.
8 Guidelines for the validation of bioanalytical methods [Text]: Guidelines of the European Medicines Agency for the Validation of Bioanalytical Methods. dated July 21, 2011 // Committee on Medicines for Human Use. - 2011. No. 1. – P. 4-21.

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.

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.

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:
Бахытқызы Гаухар – магистрант II года обучения кафедры фармацевтической и токсикологической химии, АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», Шымкент, Республика Казахстан, bakhytkyzy00@bk.ru., +7707 784 10 03, https://orcid.org/0000-0002-9012-6584.
Йакоб Богдан Сезар – доктор фармацевтических наук, руководитель научного отдела, ст. преподаватель кафедры аналитических и инструментальных методов, Университет медицины и фармации «Юлиу Хациегану», г. Клуж-Напока, Румыния iacob.cezar@umfcluj.ro., +40 741 756 697, https://orcid.org/0000-0002-7956-1251
Ордабаева Сауле Кутымовна – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической и токсикологической химии, АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», Шымкент, Республика Казахстан, ordabaeva@mail.ru., +7701 642 27 58, https://orcid.org/0000-0002-6944-5548.
Серикбаева Айгуль Джумадуллаевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии, АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», Шымкент, Республика Казахстан, alual@mail.ru., +7777 601 33 67, https://orcid.org/0000-0002-4803-8708
Мирсоатова Мохинур Абдикаххаровна – магистр медицинских наук, АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», Шымкент, Республика Казахстан, mirsoatova@mail.ru., +7775 617 02 82, https://orcid.org/0000-0002-8366-9118.

Алынды: 25 ақпан 2023 / Қабылданды: 12 сәуір 2023 / Онлайн жарияланды: 30 сәуір 2023 ж.
УДК 547.823:615.212
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.52.75.016

А.М.Мақсатова [1,2], Г.С.Ахметова [1], Қ.Ж.Пірәлиев [1], У.М.Датхаев [2], М.Т.Омырзаков [3], Т.М.Сейлханов [4]
[1]«Ә.Б.Бектұров атындағы химия ғылымдары институты» АҚ, Алматы, Қазақстан
[2]«С.Д.Асфендияров атын. Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан
[3]«GxP Company» ЖШС, Алматы, Қазақстан
[4]Ш.Уәлиханов атын. Көкшетау мемлекеттік университеті, Казахстан

МИКРОБҚА ҚАРСЫ ТИІМДІЛІГІ ЖОҒАРЫ AIP-2 ПРЕПАРАТЫНЫҢТЕХНОЛОГИЯСЫ ЖӘНЕ ОНЫҢ ӨТКІР УЫТТЫЛЫҒЫ

Кіріспе. *Қауіпсіз және тиімді биологиялық белсенді қосылыстарды іздеуге және құруға бағытталған басым іргелі зерттеулерді дамыту синтетикалық органикалық химияның өзекті міндеттерінің бірі болып табылады. Бактерияға қарсы белсенділікке ие заттар медицина үшін өте құнды болып табылады. Дәрілік заттардың көп мөлшеріне қарамастан бактерияға қарсы жаңа заттарды іздеу және әзірлеу, ең алдымен патогендік ағзалардың әртүрлі антибиотиктерге бейімделуінің жоғары болуына байланысты өзекті міндет болып табылады.*
Зерттеудің мақсаты. *Тақырыптың өзектілігіне байланысты бұл жұмыстың мақсаты пиперидин қатарынан тиімділігі жоғары микробқа қарсыAIP-2 препаратты алу технологиясын әзірлеу және оның өткір уыттылығын анықтау болып табылады.*
Материалдар мен әдістер. *AIP-2 препаратының өткір уыттылығы in vivo тәжірибесінде массасы 18-24 гақ нашар тұқымды тышқандарға тікелей енгізу арқылы зерттелді.*
Нәтижелер мен талдау. *Бұл жұмыс аясында тиімділігі жоғары микробқа қарсы пиперидин қатарындағы AIP-2 препаратын алу технологиясы туралы мәліметтер келтірілген. Қосылысты белсенді зат ретінде алудың технологиялық сызбасы 5 кезеңді құрады. in vivo тәжірибесінде массасы 18-24 гақ нашар тұқымды тышқандарға тікелей енгізу арқылы препаратының өткір уыттылығы зерттелді. Тәжірибелердің нәтижесі AIP-2 препаратын 1000 мг/кг мөлшерде, 3000 мг/кг мөлшерде, тіпті жоғары 5000 мг/кг мөлшерде енгізу жануалардың өліміне әкелмейтінін көрсетті. Демек, AIP-2 препаратының LD50 5000 мг/кг-нан астам болып шықты, бұл оны аз уытты заттардың 4-ші класына жатқызуға мүмкіндік береді.*
Қорытынды. *Сонымен, осы жұмыс аясында тиімділігі жоғары микробқа қарсы пиперидин қатарындағы AIP-2 препаратын алу технологиясы ұсынылды. Белсенді зат ретінде AIP-2 қосылысын алудың технологиялық сызбасы 5 кезеңді құрайды. Оның өткір уыттылығын зерттеу нәтижесінде қосылысты аз уытты қосылыстарға жатқызуға болатындығы анықталды.*
Түйін сөздер: *синтез, пиперидол, адамантан, гидрохлорид, алу технологиясы, антимикробтық әсер, субстанция, өткір улылық.*

А.М. Максатова[1,2], Г.С.Ахметова[1], К.Д.Пралиев[1], У.М.Датхаев[2], М.Т.Омырзаков[3], Т.М.Сейлханов[4]
[1]АО «Институт химических наук им А.Б.Бектурова», Алматы, Казахстан
[2]НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д.Асфендиярова», Алматы, Казахстан
[3]ТОО «GxPCompany», Алматы, Казахстан
[4]Кокшетауский Государственный университет им. Ш. Уалиханова, Казахстан

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОГО ПРОТИВОМИКРОБНОГО ПРЕПАРАТА AIP-2 И ЕГО ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

A.M. Maksatova[1,2], G.S. Akhmetova[1], K.D. Praliyev[1], U.M. Datkhayev[2], M.T. Omyrzakov[3], T.M. Seilkhanov[4]
[1]Institute of Chemical Sciences named after A.B.Bekturov, Almaty, Kazakhstan
[2]Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan
[3]GxP Company LLP, Almaty, Kazakhstan
[4]Sh. Ualikhanov Kokshetau State University, Kokshetau, Kazakhstan

TECHNOLOGY FOR OBTAINING A HIGHLY EFFECTIVE ANTIMICROBIAL DRUG AIP-2 AND ITS ACUTE TOXICITY

Введение. Развитие приоритетных фундаментальных исследований, направленных на поиск и создание безопасных и эффективных биологически активных соединений, является одной из актуальных задач синтетической органической химии. Вещества, обладающие антибактериальной активностью, представляют огромную ценность для медицины. Несмотря на большое количество лекарственных средств, поиск и разработка новых антибактериальных препаратов является актуальной задачей, в первую очередь, связанной с высокой приспособляемостью патогенных организмов к различным антибиотикам.

Цель исследования. Исходя из актуальности темы, целью настоящей работы является разработка технологии получения высокоэффективного противомикробного препарата пиперидинового ряда AIP-2 и определение его острой токсичности.

Материалы и методы. Острая токсичность препарата AIP-2 исследована в эксперименте in vivo при пероральном введении белым беспородным мышам обоего пола, массой 18–24 г.

Результаты и обсуждение. В рамках данной работы представлены данные о технологии получения высокоэффективного противомикробного препарата пиперидинового ряда AIP-2. Технологическая схема получения соединения в качестве активной субстанции составила 5 стадий.

Острая токсичность исследована в эксперименте in vivo при пероральном введении соединения AIP-2 белым беспородным мышам обоего пола, массой 18–24 г. Результаты опытов показали, что при введении препарата AIP-2 в дозе 1000 мг/кг, в дозе 3000 мг/кг, даже в такой высокой дозе 5000 мг/кг не наблюдалось гибели животных. Следовательно, LD50 AIP-2 оказался более 5000 мг/кг, что позволяет отнести его к 4-му классу малотоксичных веществ.

Выводы. Так, в рамках данной работы представлена технология получения высокоэффективного противомикробного препарата пиперидинового ряда AIP-2. Показано, что технологическая схема получения соединения AIP-2 в качестве активной субстанции составляет 5 стадий. В результате изучения его острой токсичности выявлено, что соединение может быть отнесено к менее токсичным соединениям.

Ключевые слова: синтез, пиперидол, адамантан, гидрохлорид, технология производства, антимикробное действие, субстанция, острая токсичность.

Introduction. The development of priority fundamental research aimed at finding and creating safe and effective biologically active compounds is one of the urgent tasks of synthetic organic chemistry. Substances with antibacterial activity are of great value for medicine. Despite the large number of drugs, the search and development of new antibacterial drugs is an urgent task, primarily due to the high adaptability of pathogenic organisms to various antibiotics.

Purpose of the study. Based on the relevance of the topic, the purpose of this work is to develop a technology for obtaining a highly effective antimicrobial drug of the piperidine series AIP-2 and to determine its acute toxicity.

Materials and methods. The acute toxicity of the AIP-2 preparation was studied in an in vivo experiment when administered orally to white outbred mice of both sexes weighing 18–24 g.

Results and discussion. In the framework of this work, data on the technology for obtaining a highly effective antimicrobial drug of the piperidine series AIP-2 are presented. The technological scheme for obtaining the compound as an active substance was 5 stages.

Acute toxicity was studied in an in vivo experiment with oral administration of the AIP-2 compound to white outbred mice of both sexes weighing 18–24 g, even at such a high dose of 5000 mg/kg, no animal deaths were observed. Consequently, the LD50 of AIP-2 turned out to be more than 5000 mg/kg, which makes it possible to classify it as a 4th class of low-toxic substances.

Conclusions. Thus, within the framework of this work, a technology for obtaining a highly effective antimicrobial drug of the piperidine series AIP-2 is presented. It is shown that the technological scheme for obtaining the AIP-2 compound as an active substance consists of 5 stages. As a result of studying its acute toxicity, it was revealed that the compound can be classified as a less toxic compound.

Keywords: synthesis, piperidol, adamantane, hydrochloride, method of obtaining, antimicrobial aser, substance, acute toxicity.

Кіріспе. Жұқпалы аурулар микробқа қарсы препараттардың ашылуына және қолданылуына дейін адамдардың өлімінің негізгі себебі болды.1928 жылы Александр Флемингтің Penicillium notatum құрамынан пенициллинді табуы, сондай-ақ«антибиотиктердің алтын дәуірі» деп атау алған кейінгі кезең осы бағыттағы зерттеулерге күшті серпін берді және көптеген қауіпті ауруларды емдеуде нағыз жетістік болып табылған бактерияға қарсы жаңа заттардың ашылуына әкелді. Осы зерттеулердің нәтижесінде табылған бета-лактамдар, аминогликозидтер, тетрациклиндер, макролидтер, гликопептидтер, синтетикалық хинолондар және басқа қосылыстар емдеуде негізгідәрідәрмектер ретінде, сондай-ақ жаңа дәрілік препараттарды алу мақсатында оларды түрлендіру үшін негізгі химиялық платформа ретінде қызмет етті [1,2].

Бактерияға қарсы жаңа препараттарды жасаудағы белгілі бір жетістіктерге қарамастандәріге төзімділік, соның ішінде бірнеше (MDR), яғни патогендердің бір мезгілде бірден бірнеше дәрілік препараттарға төзімділігі қазіргі медицинаның негізгі мәселелерінің біріне айналуда [3,4].

Микрағзалардың тұрақты түрінен туындаған аурулар санының күрт өсуі жаңа дәрілік заттарды жасауда айқын қиындықтар туғызып жатқандығы ерекше алаңдатушылық тудыруда. Жан-жақты сынақтан өт-

кен және клиникалық қолдануға ұсынылған жаңа антибиотиктердің саны әр онжылдықта тұрақты түрде төмендеуде [5-7].

Бактерияға қарсы жаңа препараттардың қажеттілігі әртүрлі себептерге байланысты: микробқа қарсы спектрдің кеңеюі, тұрақты қоздырғыштарға қатысты белсенділігінің артуы, фармакокинетикалық қасиеттерінің жақсаруы, уыттылығының төмендеуі және т.б. Айта кету керек, қазір қолданылатын дәрілердің көпшілігі он жылдан астам уақыт бұрын лицензияланған. Бактерияға қарсы жаңа препараттарды іздеу және әзірлеу жалғасуда, алайда жаңадан тіркелген антибиотиктердің саны аз.

Бактерияға қарсы жаңа препараттарды іздеустратегияларыбиологиялық белсенді табиғи қосылыстарды табуға,жаңа қосылыстардың синтезіне,сондай-ақ бактерияға қарсы препараттардың бұрыннан белгілі кластарының химиялық түрлендіруіне саяды.

Осылайша, жаңа препараттарға деген қажеттілікті микробқа қарсы жаңа заттарды іздеуге және әзірлеуге бағытталған ҒЗЖ-ныңөзектілігі анықтайды.

Жоғарыда айтылғандарға байланысты пиперидин қатарындағы адамантанкарбоксилаттардың қатарынан инфекцияға қарсы жаңа препараттарды іздеу бағытында жоғары тиімді AIP-2 микробқа қарсы препарат анықталды [8].

Осы зерттеу аясында in vivo тәжірибесінде өткір уыттылығы зерттелді және белсенді субстанция ретінде тиімділігі жоғары микробқа қарсы AIP-2 препаратын алудың технологиялық сызбасы ұсынылды.

Зерттеудің мақсаты

Тақырыптың өзектілігіне байланысты бұл жұмыстың мақсаты пиперидин қатарынан тиімділігі жоғары микробқа қарсыAIP-2 препаратты алу технологиясын әзірлеу және оның өткір уыттылығын анықтау болып табылады.

Материалдар мен әдістер

Материалдар: тұқымсыз аталық және аналық ақ тышқандар – 30 дана, 1-(2-Фенилэтил)-4-адамантанкарбонилоксипиперидин гидрохлориді, су.

Өткір улылықты анықтау әдісі: Субстанцияның өткір улылығын анықтау үшін Б. Атчабаров атындағы ғылыми-зерттеу институының виварийында өсірілген дені сау, жыныстық жетілген аталық және аналық тышқандар алынды. Олар зерттеу алдында 14 күндік карантиннан өтті. Тышқандардың жалпы саны – 30 дана, массалары – 22-30 г, олар 5 тышқаннан 6 топқа бөлінді.

Субстанцияныеріткішретінде су алынды. Ерітінді жануарлардың асқазанына арнайы зондпен жабдықталған шприцпен енгізілді. Жануарларды шатастырып алмас үшін әр топ тышқандарының маңдайы, арқасы, жамбасы, құйрығы белгіленді, ал бақылау тобы тышқандарына белгі салынбады. Енгізілген ерітіндінің мөлшері 0,5 мл аспады. Препаратты қабылдамастан бұрын және одан кейін жануарлар 4 сағат бойы тамақ қабылдамады. Улану дәрежесі статистикалық әдістер арқылы есептелді (пробит анализдің Кербер әдісі) [9].

Зерттеу нәтижелері мен оларды талқылау

Пиперидин қатарындағы адамантан туындыларының [10] қатарынанинфекцияға қарсы жаңа препараттарды мақсатты іздеу нәтижесінде тәжірибеге алынған микроағзалардың барлық мұражай штаммдарына қатысты тиімді болған тиімділігі жоғары микробқа қарсы AIP-2 препараты 1-(2-фенилэтил)-4-адамантанкарбонилоксипиперидин гидрохлориді[8] табылды, AIP-2қосылысын Staphylococcus aureus; Escherichia coli;Candida albicans қоздырғыштарымен күресетін зат ретінде ары қарай терең зерттеу қажет, AIP-2 фунгицидтік белсенділігі бойынша салыстыру препараты флуконазолдан 20 есе асып түсті.

Осы зерттеу аясындамикробқа қарсы тиімділігі жоғары AIP-2 препаратының in vivo тәжірибесінде өткір уыттылығы зерттелді және белсенді субстанция ретіне технологиялық алу сызбасы ұсынылды.

Ендігі ол қосылысты көп мөлшерде алу үшін келесі технологиялық сызба жасалды (Сурет 1).

1. Кезең. Шикізаттарды дайындау.

Технологиялық үрдісті дайындауды ең алдымен көмекші жұмыстардан бастаймыз. Яғни бөлмені дайындаймыз, жұмыс істейтін үстел үстін тазалап жуып, 95% спиртпен сүртіп шығады. Бөлмені желдетіп, барлық тазалау шараларын (еденді, барлық шаң тұратын беткейлерді шаңнан тазалу) жүргізіледі. Персоналдың, қызмет киімдердің тазалығы тексеріледі. Қондырғылардың жарамдығы мен тазалығы тексеріледі. Шикізаттар қондырғыға ендіруге дайындалады, олардың НҚ сәйкестігі тексеріледі. Көмекші заттар мен материалдар дайындалады.

2. Кезең. Реакцияны жүргізу.

Шикізаттар қондырғыға салынады. Реакциялық қоспа араластырылады.

3. Кезең. Тұнбалау.

Реакциялық қоспа тұндырылады.

4.Кезең. Өнімді бөліп алу.

4,1.Кезең. Тұнбаны сүзіп алу.

4,2.Кезең. Сүзбені шаймалау.

Сүзбені диэтил фирмен шаймалайды.

4.3. Кезең. Қайта кристалдау.

Өнімді изопропанолда қайта кристалдайды.

4.4.Кезең. Өнімді сүзу.

Өнімді изопропанолдан сүзіп алады.

4.5.Кезең. Өнімді кептіру.

Өнімді кептіргіш қондырғыда кептіреді.

Өнімнің сапасына бақылау жүргізіледі.

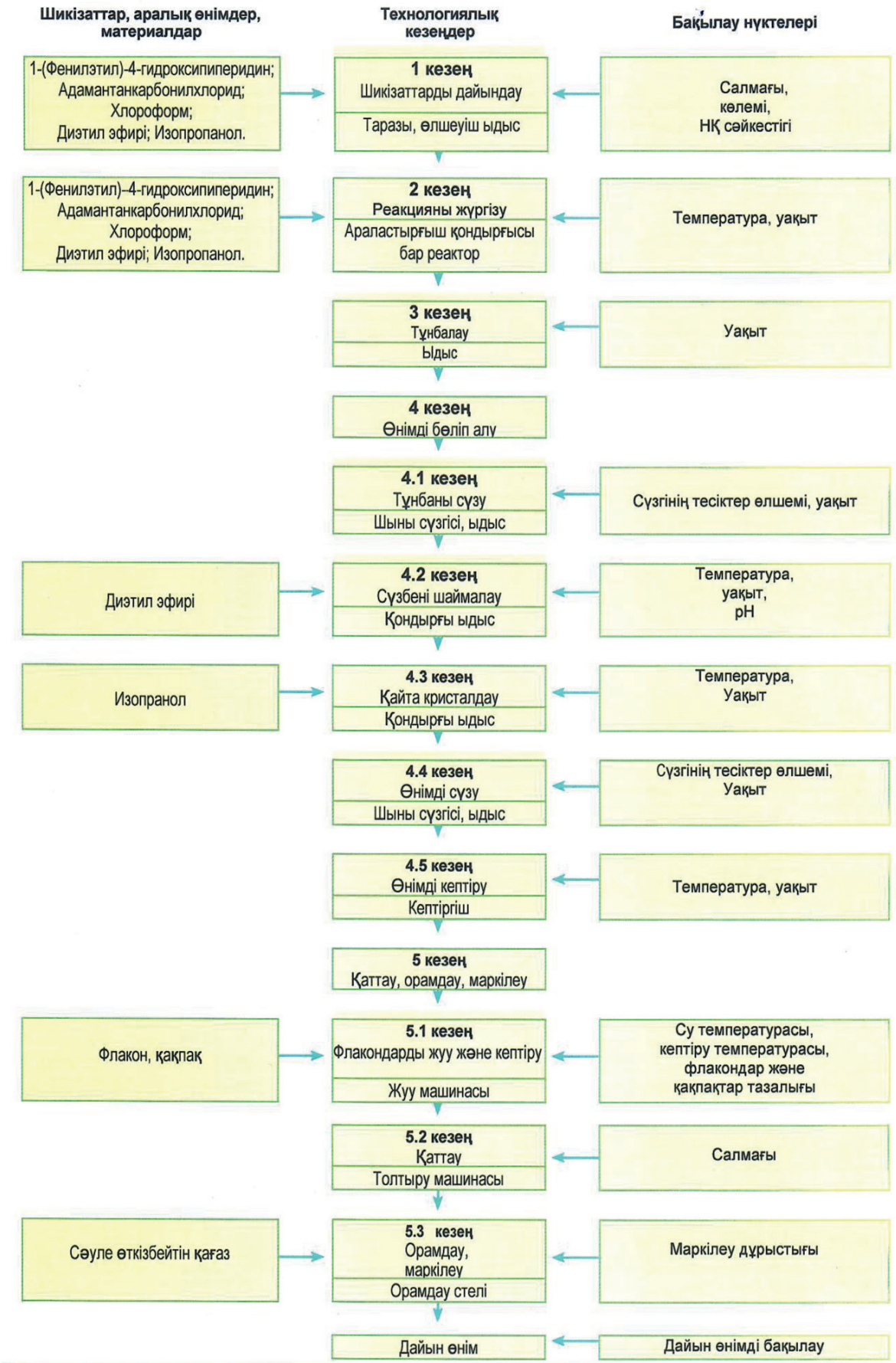
5.Кезең. Қаттау, орамдау, маркілеу.

5.1. Кезең. Флаконды жуу және кептіру.

5.2. Кезең. Қаттау.

5.3. Кезең. Орамдау маркілеу.

МЕСТ 30288-95 сәйкес винт мойынды сәуле өткізбейтін шыны бөтелкеге субстанцияны салып, 6-09-5311-87 ТЖ сәйкес қақпақпен жабылуы керек. Ыдыстарды сыртынан МЕМСТ 4665-62сәйкес сәуле өткіз-



Сурет 1 – AIP-2 субстанциясын дайындау технологиялық сызбасы

бейтін қағазбен орайды. Бөтелкелерге таңбаланған этикеткаларды жабыстырады.

Дайын өнім. Алынған қосылыстың өткір улылығын зерттеуде әр доза 5 жануардан тұратын топқа зерттелді.Субстанцияны енгізу үшін, AIP-2 жылы дистилденген суда ерітілді. Бірінші берілген доза субстанцияның тышқан массасына шаққанда 500 мг/кг мөлшерден басталды. Оларға аш қарынға пероралды арнайы зонд (конюля) арқылы 500 мг/кг мөлшерінде субстанция ерітіндісі енгізілді, мұнда барлық жануарлар аман қалды. Сосын субстанция ерітіндісі, еріген субстанция массасын тышқан массасына шаққанда 1000, 3000 және 5000 мг/кг мөлшерде, енгізілді. Субстанцияны енгізгеннен кейін 2 сағат бойы интоксикация клиникасы ұдайы бақыланды, кейін бақылауды әр жұмыс күнінің соңында жүргізіп тұрды. Кейінгі бақылау мерзімі өткір улағыштық үшін 14 тәулік болды және бақылау тобындағы жануарлармен салыстырылды. Бақылау барысында жануарлардың қалып-күйі (дем алысының жиілігі мен тереңдігі, ұйқышылдығы, реакциясының бәсеңдеуі, қимыл координациясы, құлақ және құйрық цианозы, тырысуы, су мен жем қабылдауы, дене массасының өзгерісі, зәр шығару жиілігі, фекалдық масса мөлшері мен консистенциясы, тактилдік, аурулық, дыбыстық және сәулелік және т.б. тітіркендіргіштерге реакциясы) бағаланып тұрды. Зерттеуді нәтижелесек, сынақ барысында жалпы көрсеткіштердің патологиялық сипаттағы өзгерістері байқалмады. Субстанция ерітіндісін қабылдаған жануарлардың кейбірінде алғашқы уақытта қозғалысы бәсеңдеп, бұрышқа тығылып бүрісіп отыруы байқалды, бірақ 2-3 сағаттан кейін жалпы жағдайы қалпына келіп, тамақ, су қабылдауы, тәбеті нормаға келді. Тышқандар массасының айтарлықтай өзгерісі байқалмады. Жүн қабаты мен шырышты қабатында өзгерістер байқалмады. Зерттелетін қосылысты жануарларға 3000 мг/кг және 5000 мг/кг дозада пероралді енгізгенде жануарларда әлсіздік, қозғалысының бұзылысы, мазасыздық байқалды, жануарлардың 100% тірі қалды. Келесі күні жануарлардың жағдайы қалыпты болды. Тамақтануы, қозғалысы қалыпты. 10 күн ішінде жануарлардың өлімі тіркелмеді. Нәтижесінде жануарлардың жартысы өлетін доза LD50тіпті жоғары 5000 мг/кг мөлшерде енгізу жануалардың өліміне әкелмейтінін көрсетті.

Қорытынды. Сонымен, осы жұмыс аясында тиімділігі жоғары микробқа қарсы пиперидин қатарындағы AIP-2 препаратын (1-(2-Фенилэтил)-4-адамантанкарбонилоксипиперидин гидрохлоридін) алу технологиясы ұсынылды. Белсенді зат ретінде AIP-2 қосылысын алудың технологиялық сызбасы 5 кезеңді құрайды. Оның өткір уыттылығын зерттеу нәтижесінде қосылысты аз уытты қосылыстарға жатқызуға болатындығы анықталды.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1 Monnet D.L. Raising awareness about prudent use of antibiotics: a necessity for the European Union. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;28: Suppl: 4: 1-3.
2 Livermore D.M. Fourteen years in resistance. IntJAntimicrobAgents. 2012;39(4):283-294.
3Tacconelli E., Carrara E., Savoldi A., Harbard S., Mendelson M. et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis // Lancet Infect. Dis. 2018;18(3): 318-327.
4 Magiorakos A.P., Srinivasan A., Carey R.B. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. ClinMicrobiol Infect. 2012;18(3): 268-281.
5 Bérdy J. Bioactive microbial metabolites. J Antibiot (Tokyo) 2005; 58(1): 1-26,doi: 10.1038/ja.2005.1.
6 Bérdy J. Thoughts and facts about antibiotics: where we are now and where we are heading. J Antibiot (Tokyo) 2012;65(8):385-395, doi: 10.1038 / ja.2012.27. Epub 2012 18 апреля.
7 Demain A.L., Sanchez S. Microbial drug discovery: 80 years of progress. J. Antibiot (Tokyo) 2009;62(1):5-16.
8 Патент РК на полезную модель РК № 4782 /Гидрохлорид 1-(2-фенилэтил)-4-адамантанкарбонилоксипиперидина, обладающий антимикробной активностью /Ахметова Г.С., ПралиевК.Д., ИльинА.И., ДатхаевУ.М., ОмырзаковМ.Т., Коротецкий И.С., Максатова А.М., Джумагазиева А.Б., Искакбаева Ж.А.Опубл. 26.06.2020, Бюл. № 25.
9Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М., 2005. – 47 с.
10 Моисеев И.К., Коньков С.А., Овчинников К.А. и др. Синтез и противовирусная активность новых производных адамантанового ряда // Химико-фармацевтический журнал. – 2011. – Т. 45, № 10. – С. 9-13.

REFERENCES

1 Monnet D.L. Raising awareness about prudent use of antibiotics: a necessity for the European Union. EnfermInfeccMicrobiolClinju. 2010;28: Suppl: 4: 1-3.
2 Livermore D.M. Fourteen years in resistance. Int J Antimicrob Agents. 2012;39(4):283-294.
3 Tacconelli E., Carrara E., Savoldi A., Harbard S., Mendelson M. et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis // Lancet Infect. Dis. 2018;18(3): 318-327.
4 Magiorakos A.P., Srinivasan A., Carey R.B. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. ClinMicrobiol Infect. 2012;18(3): 268-281.
5 Bérdy J. Bioactive microbial metabolites. J Antibiot (Tokyo) 2005; 58(1): 1-26, doi: 10.1038/ja.2005.1.
6 Bérdy J. Thoughts and facts about antibiotics: where we are now and where we are heading. J Antibiot (Tokyo) 2012;65(8):385-395, doi: 10.1038 / ja.2012.27. Epub 2012 18 aprelja.
7 Demain A.L., Sanchez S. Microbial drug discovery: 80 years of progress. J. Antibiot (Tokyo) 2009;62(1):5-16.
8 Patent RK napoleznuju model' RK № 4782 /Gidrohlorid 1-(2-feniljetil)-4-adamantankarboniloksipiperidina, obladajushhijantimikrobnojaktivnost'ju /Ahmetova G.S., Praliev K.D., Il'in A.I., Dathaev U.M., Omyrzakov M.T., Koroteckij I.S., Maksatova A.M., Dzhumagazieva A.B., IskakbaevaZh.A. Opubl. 26.06.2020, Bjul. № 25. (in Russ).
9 HabrievR.U. Rukovodstvopojeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izuchenijunovyhfarmakologicheskihveshhestv. – M., 2005. – 47 s. (in Russ).
10 Moiseev I.K., Kon'kov S.A., Ovchinnikov K.A. i dr. Sinteziprotivovirusnajaaktivnost' novyhproizvodnyhadamantanovogorjada // Himiko-farmacevticheskijzhurnal. – 2011. – T. 45, № 10. – S. 9-13.(inRuss).

Қаржыландыру: Жұмыс Ә.Б. Бектұров атындағы Химия ғылымдары институтында BR10965255 жобасы бойынша Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігінің Ғылым комитеті жүзеге асыратын 2021-2023 жылдарға арналған ғылыми зерттеулерді мақсатты қаржыландыру бағдарламасы бойынша орындалды.

Мүдделер қақтығысы: Авторлар осы мақалада келтірілген деректерде авторлар арасында мүдделер қақтығысының жоқтығын мәлімдейді.

Сведения об авторах:

Максатова Аяулым Максатовна – PhD докторант, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д.Асфендиярова», Алматы, Казахстан, e-mail: aika-172_92@mail.ru , +7 775 370 70 19; ORCID: 0000-0001-6976-6096

Ахметова Гульмира Сериковна – доктор химических наук, АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова», Алматы, Казахстан, e-mail: gulgakhmet@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9074-1464

Пралиев Қалдыбай Джайловович – доктор химических наук, профессор, академик НАН РК, АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова», Алматы, Казахстан, e-mail: praliyevkd@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0381-7481

Датхаев Убайдилла Махамбетович – доктор фарм.наук, профессор, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д.Асфендиярова», Алматы, Казахстан, e-mail: u.datkhayev@gmail.com, ORCID:0000-0002-2322-220X

Омырзаков Манас Тоқтасынович – докторPhD, «GxPCompany»ЖШС, Алматы, Қазақстан, e-mail: manas.88@mail.ru, ORCID:0000-0002-2665-178X

Сейлханов Толеген Мұратович – профессор, Кокшетауский государственный университет имени Ш.Уалиханова, Казахстан, e-mail: tseilkhanov@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0079-4755

Алынды: 25 ақпан 2023 / Қабылданды: 12 наурыз 2023 / Онлайн жарияланды: 30 сәуір 2023 ж.
УДК 547.823:615.212
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.63.45.017

А.М. Мақсатова[1,2], Г.С. Ахметова[1], Қ.Ж. Пірәлиев[1], У.М. Датхаев[2], М.Т. Омырзаков[3], А.Б. Джумагазиева[4], Ж.А. Искакбаева[4], Т.М. Сейлханов[5]
[1] «Ә.Б.Бектұров атындағы химия ғылымдары институты» АҚ, Алматы, Қазақстан
[2] «С.Д.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан
[3] «GxPCompany» ЖШС, Алматы, Қазақстан
[4] «Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы» АҚ, Алматы, Қазақстан
[5]Ш.Уәлиханов атындағы Көкшетау мемлекеттік университеті, Казахстан

1-(2-ФЕНИЛЭТИЛ-)-ПИПЕРИДИН-4-ОН СПИРТТЕРІНІҢ КҮРДЕЛІ ЭФИРЛЕРІ ҚАТАРЫНАН МИКРОБҚА ҚАРСЫ ПРЕПАРАТТАР ІЗДЕУ

Түйін: *Көптеген дәрілерге төзімділікке ие инфекция қоздырғыштарына қарсы белсенді жаңа препараттарды алу қазіргі заманғы медицинаның өзекті мәселесіні туғызып отыр.*
Жұмыстың мақсаты пиперидин қатарының жаңа туындыларының біріншілік фармакологиялық скринингін жүргізу, микробқа қарсы қасиеттерін анықтау, 1-(2-фенилэтил-)-пиперидин-4-он спирттерінің күрделі эфирлері қатарынан микробқа қарсы препараттарды іздеу және соның нәтижесінде кез келген фармацевтикалық зерттеудің негізгі мақсаты болып табылатын – жаңа дәрілік затты алуға болады.
Нәтижелер және оны талқылау: изопропанолда 1-(2-фенилэтил)-4-оксопиперидинді натрий боргидридімен тотықсыздандыру арқылы сәйкес екіншілік спирт алынды, ары қарай м-фтор-бензоилхлорид және циклогексанкарбонилхлоридпен ацилдеу нәтижесінде күрделі эфирлердің гидрохлоридтері синтезделіп алынды. Фаворский әдісі бойынша абсолютті тетрагидрофуранда техникалық ұнтақ КОН қатысында N-фенэтил-пиперидин-4оннның ацетиленмен әрекеттесуі 1-(2-фенилэтил)-4--этинил-4-гидроксипиперидиннің түзілуіне әкелді, п-фтор-, о-фтор-бензоилхлоридтермен ацилдеу нәтижесінде сәйкесінше пара-, орто-фторбензой қышқылдарының күрделі эфирлері синтезделді. 1-(2-фенилэтил-)-пиперидин-4-он спирттерінің МА-5, МА-10 шифрлы күрделі эфирлерінің микробқа қарсы белсенділігі зерттелді. МА-10 препараты S.aureus ATCC 6538-P және E. coli ATCC 8739 мұражайлық сезімтал тест-штамдарына қатысты 500 мкг/мл минималды бактерицидтік концентрацияда микробқа қарсы белсенділік көрсетті. МА-5 препараты 1000 мкг/мл концентрацияда бактериостатикалық әсерге ие және тиімді. Салыстыру препараты – ампициллин антибиотигі осы тест-штамға қатысты бактерицидтік әсерді 2000 мкг/мл концентрацияда көрсетті. МА-5 және МА-10 үлгілерінің Candida albicans ATCC 10231 текті ашытқытипті саңырауқұлақтарға қатысты микоцидтік концентрациясы, яғни тест-штамдардың өсуін тежейтін концентрациясы 1000 мкг/мл құрады. МА-5 және МА-10 қосылыстарының зең саңырауқұлақтарына, A. brasiliensis ATCC 16404 мұражайлық тест-штамына қатысты фунгицидтік белсенділігі минималды фунгицидтік концентрацияны - 125 мкг/мл құрады. Салыстыру препараты нистатин антибиотигі де 31 мкг/мл концентрацияда фунгицидтік әсерге ие.
Түйінді сөздер: *пиперидол, N-фенэтилпиперидин, күрделі эфирлер, циклогексанкарбонилхлорид, п-, м-, о-фторбензоаттар, микробқа қарсы белсенділік.*

А.М. Максатова[1,2], Г.С. Ахметова[1], Қ.Ж. Пиралиев[1], У.М. Датхаев[2], М.Т. Омырзаков[3], А.Б. Джумагазиева[4], Ж.А. Искакбаева[4], Т.М. Сейлханов[5]
[1]АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова», г. Алматы, Казахстан
[2]АО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова», Алматы, Казахстан

A.M. Maksatova[1,2], G.S. Akhmetova[1], K.Zh. Piraliev[1], U.M. Dathaev[2], M.T. Omyrzakov[3], A.B. Dzhumagazieva[4], J.A. Iskakbaeva[4], T.M. Seilkhanov[5]
[1]JSC "Institute of Chemical Sciences named after AB Bekturov", Almaty, Kazakhstan
[2]"Kazakh National Medical University named after S. D. Asfendiyarov" JSC, Almaty, Kazakhstan

[3]ТОО «GxPCompany», Алматы, Казахстан
[4]АО «Научный центр противоинфекционных препаратов», Алматы, Казахстан
[5]Кокшетауский государственный университет имени Ш. Уалиханова, Казахстан

ПОИСК ПРОТИВОМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ В РЯДУ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ СПИРТОВ 1-(2-ФЕНИЛЭТИЛ-)-ПИПЕРИДИН-4-ОНА

Резюме: Разработка новых препаратов, активных против возбудителей инфекций с множественной лекарственной устойчивостью, является актуальной проблемой современной медицины. В рамках настоящей работы проведен поиск противомикробных препаратов в ряду сложных эфиров спиртов 1-(2-фенилэтил-)-пиперидин-4-она, проведено изучение первичного фармакологического скрининга новых производных пиперидинового ряда, выявление антимикробных свойств, в результате которых можно достичь конечной цели любого фармацевтического изыскания - получения нового лекарственного средства.

Восстановлением 1-(2-фенилэтил)-4-оксопиперидина натрийборгидридом в изопропаноле получен соответствующий вторичный спирт, дальнейшим ацилированием которого м-фтор-бензоилхлоридом и циклогексанкарбонилхлоридом получены соответствующие гидрохлориды сложных эфиров. Взаимодействие N-фенэтил-пиперидин-4она с ацетиленом по методу Фаворского в абсолютном тетрагидрофуране в присутствии порошкообразного технического КОН при атмосферном давлении привело к образованию 1-(2-фенилэтил)-4-этинил-4-гидроксипиперидина, ацилированием которого п-фтор-, о-фтор-бензоилхлоридами синтезированы соответствующие сложные эфиры пара-, орто-фторбензойных кислот. Сложные эфиры спиртов 1-(2-фенилэтил-)-пиперидин-4-она под шифрами МА-5, МА-10 изучены на антимикробную активность. Антимикробную активность в отношении музейных чувствительных тест-штаммов S.aureus ATCC 6538-P и E. coli ATCC 8739 препарат МА-10 проявил при минимальный бактерицидной концентрации 500 мкг/мл. Препарат МА-5 эффективен и обладает бактериостатическим действием (подавляющие размножение бактерий) в концентрации 1000 мкг/мл. Препарат сравнения – антибиотик ампициллин оказывал бактерицидное действие в отношении данного тест-штамма в концентрации 2000 мкг/мл. В отношении дрожжеподобных грибов рода Candida albicans ATCC 10231 для образцов МА-5 и МА-10 микоцидная концентрация, концентрации при которой подавляют рост тест-штамма, составила 1000 мкг/мл. Фунгицидной активностью в отношении плесневого грибка, музейного тест-штамма A. brasiliensis ATCC 16404 соединения МА-5 и МА-10, для которых значение минимальной фунгицидной концентрации составило - 125 мкг/мл. Препарат сравнения антибиотик нистатин также обладает фунгицидным эффектом в концентрации 31 мкг/мл.
Ключевые слова: пиперидол, N-фенэтилпиперидин, сложные эфиры, циклогексанкарбонилхлорид, п-, м-, о-фторбензоаты, противомикробная активность

[3]"GxPCompany" LLP, Almaty, Kazakhstan
[4]"Scientific center of anti-infective drugs" JSC, Almaty, Kazakhstan
[5]Kokshetau State University named after Sh. Ualikhanov, Kazakhstan

SEARCH FOR ANTIMICROBIAL DRUGS IN THE SERIES OF 1-(2-PHENETHYL-)-PIPERIDIN-4-ONE ALCOHOLS ESTERS

Resume: The development of new drugs active against multidrug-resistant infectious agents is an urgent problem of modern medicine. Within the framework of this work, we searched for antimicrobial drugs in the series of 1-(2-phenylethyl-)-piperidin-4-one alcohol esters, studied the primary pharmacological screening of new piperidine derivatives, identified antimicrobial properties, as a result of which it is possible to achieve the ultimate goal of any pharmaceutical research - obtaining a new drug.

Reduction of 1-(2-phenylethyl)-4-oxopiperidine with sodium borohydride in isopropanol gave the corresponding secondary alcohol, further acylation of which with m-fluoro-benzoyl chloride and cyclohexanecarbonyl chloride gave the corresponding ester hydrochlorides. The interaction of N-phenethyl-piperidin-4one with acetylene according to the Favorsky method in absolute tetrahydrofuran in the presence of powdered technical KOH at atmospheric pressure led to the formation of 1-(2-phenylethyl)-4-ethynyl-4-hydroxypiperidine, acylation of which with p-fluoro-, o-fluoro-benzoyl chlorides synthesized the corresponding esters of para-, ortho-fluorobenzoic acids. Esters of 1-(2-phenylethyl-)-piperidin-4-one alcohols under codes MA-5, MA-10 were studied for antimicrobial activity. Antimicrobial activity against museum sensitive test strains S.aureus ATCC 6538-P and E. coli ATCC 8739 was shown by MA-10 at a minimum bactericidal concentration of 500 μg/ml. The drug MA-5 is effective and has a bacteriostatic effect (suppressing the reproduction of bacteria) at a concentration of 1000 μg/ml. The reference drug, the antibiotic ampicillin, had a bactericidal effect on this test strain at a concentration of 2000 μg/ml.

With regard to yeast-like fungi of the genus Candida albicans ATCC 10231 for samples MA-5 and MA-10, the mycocidal concentration, the concentration at which the growth of the test strain was inhibited, was 1000 μg/ml. Fungicidal activity against the mold fungus, museum test strain A. brasiliensis ATCC 16404 compounds MA-5 and MA-10, for which the value of the minimum fungicidal concentration was 125 μg/ml. The reference drug antibiotic nystatin also has a fungicidal effect at a concentration of 31 μg/ml.
Keywords: piperidol, N-phenethylpiperidine, esters, cyclohexanecarbonyl chloride, p-, m-, o-fluorobenzoates, antimicrobial activity

Кіріспе. Бүгінгі таңда қолданыстағы дәрілердің орасан көп түріне және жаңа препараттарды жасаудағы қиыншылықтарға қарамастан әсері жоғары және сапалы биологиялық белсенді заттарды жасауға бағытталған зерттеулердің өзектілігі даусыз. Осы мәселемен айналысуға итермелейтін себептер әртүрлі: адамның иммундық жүйесінің әлсіреуі, қауіпті вирустық инфекцияның тез таралуы, қоршаған ортаның экологиялық жағдайының төмендеуі, сонымен қатар қолданыстағы дәрілік заттарға қауіпті микроағзалардың рези стенттілігі.

Жаңа дәрілік препараттарды жасау саласындағы зерттеулердің инновациялық және озық бағыттарының дамуына, сонымен қатар өткен ғасырдағы ғылыми ашылуларға қарамастан, әлем елдерінде инфекциялық аурулардың мәселесі өзекті. Бұған дәлел ДДСҰ мәліметтері көрсеткендей, инфекциялық аурулардан науқастардың өлімі әлемде инфекциялық емес (ЖИА, инсульт, ӨСОА) аурулардан кейін үшінші орын алады [1]. Жүргізіліп жатқан емдеудің тиімсіз болу себептерінің бірі инфекция қоздырғыштарының дәрілік төзімділігінің арту деңгейі мен жүргізіліп жатқан терапия әсерінің төмендеуіне немесе толығымен жойылуына әкеледі, сәйкесінше жаңа дәрі-дәрмек іздеу қажеттілігін туындатады [2].

Антибиотиктердің тәжірибедегі қолданыс мерзімінің және масштабының артуына байланысты төзімді микроағзалардың штамм сандары да артуда.

Дәрілік препараттарға төзімділік мәселесінің жаһандық сипатының дәлелі әлем бойынша әртүрлі ұйымдардың микроағзалардың дәріге төзімді түрлерін бақылауға және олармен күресуге өз күштерін біріктіруге тырысып жатқаны болып табылады [3-5].

Төтенше эпидемиялық жағдайларда тұрғылықты мекенді дер кезінде қорғау мәселесінде химиялық профилактика және химиялық терапия шамаларын бактериялық инфекфиялармен күрес әдісі ретінде асыра бағалау қиын.

Сондықтан жаңа дәрілік заттарды зерттеу және дайындау, сонымен қатар максималды терапевтік әсер мен қауіпсіздікті қамтамасыз ету үшін олардың сапасын бағалау әдістерін жетілдіріп отыру фармацевтикалық химияның басты мәселелердің бірі.

Осыған байланысты синтетикалық органикалық химияның өзекті мәселелерінің бірі шынайы құрылымды, жорамалды қасиеттер кешеніне ие жаңа қосылыстарды синтездеу өзекті болып отыр.

Пиперидин сақинасы көптеген алкалоидтық табиғи өнімдер мен дәрілердің құрамында кездесетін құрылымдық ерекшелік болып табылады. Watson P.S. және басқа да ғалымдардың [6] пайымдауынша, соңғы 10 жыл аралығында клиникалық және клиникаға дейінгі зерттеулерде мыңдаған пиперидинді қосылыстар атап өтілді. Пиперидинді нысанда табылған функционалды және орынбасушы құрылымның әртүрлілігі пиперидиндердің биологиялық қасиеттері гетероциклді сақинадағы орынбасардың типі мен орналасуына қатты тәуелді екендігі туралы жалпы қабылданған концепция негізі болып табылды.

Көптеген жылдар бойы «Ә.Б.Бектұров атындағы химия ғылымдары институты» АҚ синтетикалық және табиғи дәрілік заттар химиясы зертханасында пиперидин туындылары арасынан әсері жоғары және қауіпсіз дәрілік заттарды қарқынды іздеу жұмыстары жүргізілуде. Осы зерттеулердің нәтижесінде фармакологиялық әсері кең препараттар табылды [7-10].

Материалдар мен әдістер. Реакцияның жүру бағыты мен қосылыстардың даралығын жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) әдісі көмегімен, белсенділігі үшінші дәрежедегі алюминий оксидінде жүргізіліп, йод буында көрінген дақтар бойынша табылды. Зерттелетін қосылыстардың ИҚ спектрлері «Nicolet 5700» спектрометрінде KBr пластинкалары арасындағы жұқа қабатта түсірілді.

ЯМР 13С пен 1Н спектрлері «JEOL» фирмасының “JNM-ECA400” (400 және 100,8 МГц) спектрометрінде CDCl3-те, ішкі стандарт - ГМДС жазылды.

1-(2-фенилэтил)-4-(м-фторбензоилокси)пиперидин гидрохлориді (4)

Хлороформдағы 1,0 г (0,0049 моль) 1-(2-фенилэтил)-4-гидроксипиперидин (2) ерітіндісіне араластыра отыра 1,2 мл (0,0097 моль) м-фторбензоилхлоридінің хлороформдағы ерітіндісін тамшылатып қосады. Қоспаны 24 сағ бөлме температурасында ұстайды. Түзілген ақ тұнбаны фильтрлеп алып, диэтил эфирімен жуады. Қалдық затты изопропил спиртімен қайта кристалдау әдісімен бөліп алады. Нәтижесінде 0,95 г (53,67 % теориялықтан) 1-(2-фенилэтил)-4-(м-фтор)-бензоилокси)пиперидин гидрохлориді алынды, $T_{балқу}$220-222^{0}C, Rf 0,91 (Al2O3, элюент - бензол: диоксан - 4:1).

Табылғаны, % : C 65,96; H 6,32 $C_{20}H_{23}NO_2FCl$

Есептелгені, % : C 66,88; H 6,25.

1-(2-фенилэтил)-4-циклогексанкарбонилоксипиперидин гидрохлориді (5)

Абсолютті диоксандағы 0,5 г (0,0024 моль) 1-(2-фенилэтил)-4-гидроксипиперидин (2) ерітіндісіне тоқтаусыз араластыра отыра абсолютті диоксандағы 0,97 мл (0,0073 моль) циклогексанкарбонилхлориді ерітіндісін тамшылатып қосады. Реакциялық қоспаны 24 сағ бөлме температурасында ұстайды. Түзілген ақ тұнбаны фильтрлеп алып, диэтил эфирімен жуады. Қалдық затты изопропил спиртімен қайта кристалдау әдісімен бөліп алады. Нәтижесінде 0,63 г (73,25 % теориялықтан) 1-(2-фенилэтил)-4-циклогексанкарбонилоксипиперидин гидрохлориді алынды, $T_{балқу}$180-183 ^{0}C, Rf 0,89 (Al2O3, элюент - бензол : диоксан - 4:1).

Табылғаны, % : C 68,19; H 8,52 $C_{20}H_{30}NO_2Cl$

Есептелгені, % : C 69,28; H 8,65.

1-(2-фенилэтил)-4-этинил-(4-п-фтор)бензоилокси пиперидин гидрохлориді (6).

1 г (0,0044 моль) 1-(2-фенилэтил)-4-этинил-4-гидроксипиперидинді (3) абсолютті диоксанның белгілі мөл-

шерінде ерітеді, алынған ерітіндіге баяу араластыра отырып 1,037 г (0,0065 моль) п-фтор-бензоилхлоридінің абсолютті диоксандағы ерітіндісін тамшылатып қосады. Реакциялық қоспаны 48 сағ бөлме температурасында ұстайды. Реакцияның жүру барысын ЖҚХ бойынша бақылайды. Реакциялық қоспаны диэтил эфирімен жуады және тұнған тұнбаны фильтрлейді, изопропил спиртімен қайта кристалдау әдісімен бөліп алады. Нәтижесінде 0,92 г (70,1% теориялықтан) 1-(2-фенилэтил)-4-этинил-4-(п-фтор)бензоилоксипиперидин гидрохлориді (6) алынды, Тбалқу 188-1910С, Rf 0,84 (Al2O3, элюент - бензол : диоксан - 3:2).

1-(2-фенилэтил)-4-этинил--(4-о-фтор)бензоилокси пиперидин гидрохлориді (7).

Ыстық абсолютті диоксандағы 1 г (0,0044 моль) 1-(2-фенилэтил)-4-этинил-4-гидроксипиперидин (3) ерітіндісі мен 0,78 мл (0,0065 моль) 2-фтор-бензоилхлоридінің ыстық диоксандағы ерітіндісін араластырады. Реакциялық қоспаны бөлме температурасында ұстайды. Реакцияның жүру барысын ЖҚХ бойынша бақылайды. Еріткішті айдайды, қалдық затты диэтил эфирімен жуады және изопропил спиртімен қайта кристалдау әдісімен бөліп алады. Нәтижесінде 1,17 г (69,23% теориялықтан) 1-(2-фенилэтил)-4-этинил-4-(о-фтор)бензоилоксипиперидин гидрохлориді (7) алынды, $T_{балқу}$93-96 ^{0}C, Rf 0,91 (Al2O3, элюент – бензол:диоксан –3:2).

Тәжірибелік биологиялық бөлім. Микробқа қарсы (антимикробтық және фунгицидтік) белсенділікті in vitro анықтау Зерттеуді сұйық қоректік ортада қос сериялы сұйылту әдісімен жүргізді. Микробқа қарсы белсенділікті анықтау үшін Мюллер-Хинтон сорпасы, фунгицидтік белсенділікті анықтау үшін – RPMI 1640 ортасы қолданылды. Антибиотикке сезімталдылығын зерттеу үшін алынған орталар CLSI бойынша стандартталған және ұсынылған [11,12].

Сыналатын заттардың (СЗ) қосарланған сұйылту арқылы бірқатар сұйылтулары дайындалды. «Eppendorf» типті пробиркаға 0,5 мл-ден қоректік орта құяды. Қатардың бірінші пробиркасына 0,5 мл сыналатын заттың негізгі ерітіндісін қосты, 2000 мкг/мл жұмыс концентрациясын алды. Араластырып, екі есе сұйылта отырып, қатардың екінші пробиркасына 0,5 мл қосты. Екінші пробиркадағы концентрация 1000 мкг/мл құрады.

Дәл осылай соңғы концентрации - 0,125 мкг/мл болғанша екі еселенген сериялық сұйылтулар дайындалды. Әр қатарға үш бақылау пробиркаларын қойды: ортаны бақылау, еріткішті бақылау (теріс бақылау - 20 %-тік этанол немесе 20 %-тік ДМСО әртүрлі концентрациясының жасушаның өміршеңдігіне әсерін бақылау) және дақылдардың өсуін бақылау.

Ортаны бақылаудан басқа барлық пробиркаларға 0,05 мл сыналатын микроағза тест-штамын қосты.

Бактериялық дақылдары бар үлгілер 18-24 сағ 37 ± 1 °С кезінде инкубацияланды. Инкубациялану уақыты аяқталған соң тығыз қоректік ортасы бар Петри табақшасына себу жүргізілді. Дақылдары бар табақшларды термостатқа 37 ± 1 °С инкубациялану үшін 18-24 сағ салды.

Candida albicans және Aspergillus brasiliensis ATCC 16404 бар үлгілер 48-72 сағ кезінде 22 ± 1 °С температурада инкубацияланған. Инкубациялану уақыты аяқталған соң тығыз қоректік ортасы бар Петри табақшасына себу жүргізілді. Себуден кейін дақылдар бар табақшаларды термостатқа 22 ± 1 °С температурада 48-72 сағ инкубациялану үшін салды.

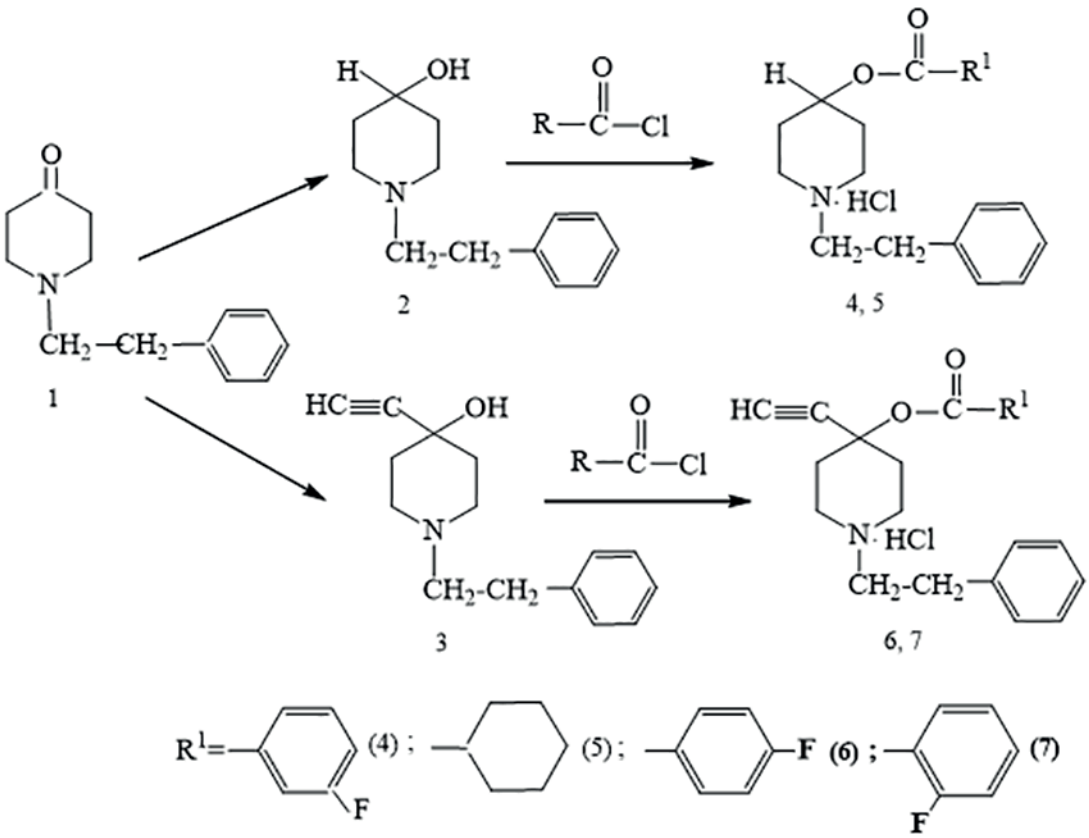
Барлық зерттеулер үш рет қайталаумен орындалды. Нәтижелерді есепке алу тығыз қоректік ортаның беттік қабатында микроағзалардың көзге көрінетін өсуі бойынша жүргізілді. Минималды бактерицидтік концентрация (МБК) деп микроағзалардың толық өсуін тоқтататын ең төменгі концентрацияны есептеді. Минималды бактерицидтік концентрация деп микроағзалардың өсуін тежейтін препарат концентрациясын есептейді.

Нәтижелер мен оны талдау. Жұмыстың мақсаты N-фенэтилпиперидин-4-он спиттерінің негізінде молекулаға ацилокситоптарды және қосымша фармакофорлық, сондай-ақ циклогексан, п-,м-,о-фторфенил фрагменттерін енгізу арқылы потенциалды биологиялық белсенді жаңа туындыларды синтездеуге негізделеді.

Изопропанолда аминокетонды (1) натрийборгидридімен тотықсыздандыру нәтижесінде сандық шығыммен Rf 0,38 ақ кристалды зат екіншілік спирт (2) синтезделініп алынды.

Фаворский әдісі бойынша атмосфералық қысымда техникалық ұнтақ КОН қатысында абсолютті тетрагидрофуран немесе сұйық аммиак ортасында 1-(2-фенилэтил)-4-оксопиперидиннің (1) ацетиленмен әрекеттесуі 1-(2-фенилэтил)-4-этинил-4-гидроксипиперидиннің (3) теориялықтан 75,0 % шығыммен түзілуіне әкелді.

Пиперидолдардың (2,3) ИҚ спектрінде 1720 см-1 аймағында бастапқы кетонға (1) тән карбонилдік топтың валенттік ығысу жұтылу жолақтары жойылды және гидроксил тобына тән 3608 см-1, 3600 см-1 аймағында жұтылу жолақтары пайда болды. Ацетиленді спирттегі (3) терминалді ацетиленді сутектің ºС-Н валенттік ығысулары 3239 см-1 аймағында байқалады. N-фенэтилпиперидиннің құрылымына циклогексан, фтор атомы, сондай-ақ, п-,м-,о-фторфенил фрагменттерін енгізу мақсатында екіншілік спирт (2) негізінде м-фтор-бензоилхлорид және циклогексанкарбонилхлоридтермен ацилдеу жүргізілді, сәйкесінше күрделі эфирлер түзілді (4,5), сонымен қатар ацетиленді спирт (3) негізінде п-фтор-, о-фтор-бензоилхлоридтармен ацилдеу реациясы жүргізілді, нәтижесінде сәйкес пара-, орто-фторбензой қышқылдарының (6,7) күрделі эфирлері синтезделді. Реакцияны хлороформ, диоксан ортасында бастапқы пиперидолдарға хлорангидридтің артық мөлшерімен әсер ету арқылы жүргізді.



Циклогексанкарбон қышқылының, пара-, мета-, орто-фторбензой қышқылдарының (4-7) күрделі эфирлері су, этанол, ацетонда жақсы еритін ақ, крем түсті кристалды заттар болып табылады.

Синтезделініп алынған қосылыстардың (4-7) құрамы мен құрылысы элементтік талдау, ИҚ спектроскопия, ЯМР ^{13}C спектроскопия мәліметтерімен, тазалығы – жұқа қабатты хроматографиямен дәлелденді (1,2 кесте).

Күрделі эфирлік топтың C=O ығысуына негізделген 1695-1726 $см^{-1}$ аймағындағы қарқынды жұтылу жолақтары циклогексанкарбон қышқылының және п-, м-, о-фторбензой қышқылдарының (4-7) мақсатты пиперидол-4 эфирлерінің түзілгенін көрсетеді (1 кесте).

2 кестеде 1-(2-фенилэтил-)-пиперидин-4-он спирттерінің күрделі эфирлерінің (4-7) көміртектік құрамын толық дәлелдейтін көміртектің химиялық ығысу шамалары келтірілген.

Күрделі эфирлердің түзілгенін әлсіз аймақта карбонилдік көміртек сигналының пайда болғаны көрсетеді (2 кесте), циклогексанкарбонилокситуындыларының (5) және п-, м-, о-фторбензоилокситуындыларының (4,6,7) ЯМР 13С спектрінде 162,12-164,23 м.ү. аймағында күрделі эфир карбонилі көміртегісінің синглетті сигналы кездеседі, С4 синглетті сигналы 64,33-72,45 м.ү. аймағында резонанс тудырады. Үштік байланыс кезіндегі С≡С көміртек атомдары 69,99-82,38 м.ү. аймағында көрінеді. Спектрлердің әлсіз өріс аймағында (116-167м.ү.) ароматты көміртек сигналдары шоғырланған. (4,6,7) қосылыстардағы фтор атомының әртүрлі орналасуын әлсіз өрістегі (160-167 м.ү.) сәйкес ароматты көміртек сигналдарының ығысуы растайды. 27,01-29,36 м.ү. сигналдар циклогексан сақинасындағы көміртектерге тиесілі. Сонымен қатар, пиперидинді циклдің 26,83-33,30 м.ү. және 46,99-48,27 м.ү. аралығында соңғысының баяу инверсиясымен байланысты $C_{3,5}$ және $C_{2,6}$ көміртектерінің сигналдарының дублетті жиынтығы байқалады.

ЯМР 13С спектрлерде азот атомындағы, сонымен қатар 4-жағдайдағы орынбасарлардың көміртек атомдары сигналдарының бар екендігі синтезделініп алынған күрделі эфирлердің (4-7) құрылымын толық дәлелдейді.

Биологиялық белсенділікті зерттеу. 1-(2-фенилэтил)-4-(м-фторбензоилокси)пиперидин гидрохлориді (4, МА-5), 1-(2-фенилэтил)-4-циклогексанкарбонилоксипиперидин гидрохлориді (5, МА-10) «Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы» АҚ микробиология зертханасында микробқа қарсы белсенділікке сыналды. Биологиялық сынақтардың нәтижелері 3,4 кестелерде келтірілген.

N-фенэтилпиперидиндік қатар туындыларының микробқа қарсы тиімділігін бағалау үшін in vitro тәжірибелерде сезімтал мұражайлық тест-штамм микроағзаларға микробқа қарсы/фунгицидтік белсенділігін зерттеу бойынша зерттеулер жүргізілді. Тест-штамм микроағзаларды таңдау грам оң және грам теріс микроағзалардың, сондай-ақ ашытқы мен зең саңырауқұлақ-

1 кесте - 1-(2-фенилэтил-)-пиперидин-4-он спирттерінің күрделі эфирлері гидрохлоридтерінің (4-7) шығымдары мен физика-химиялық сипаттамалары

Қосы-лыс	Шығым, %	Rf	Т.балқу., ^{0}C	ИҚ спектр, см-1			Брутто формула
				C=O	C≡C	≡C-H	
4	53,6	0,91	220-222	1724	-	-	$C_{20}H_{23}NO_2FCl$
5	73,2	0,89	180-183	1726	-	-	$C_{20}H_{30}NO_2Cl$
6	70,1	0,84 (бензол: диоксан)	188-191	1725	2103	3320	$C_{22}H_{23}NO_2FCl$
7	69,2	0,91 (бензол: диоксан)	93-96	1695	2281	3262	$C_{22}H_{23}NO_2FCl$

2 кесте - 1-(2-фенилэтил-)-пиперидин-4-он спирттерінің күрделі эфирлері гидрохлоридтерінің (4-7) ЯМР 13С спектріндегі көміртек атомының химиялық ығысу шамалары (d, м.ү.)

№	$C_{2,6}$	$C_{3,5}$	C_4	C=O	C≡O	R^1	CH_2CH_2Ph
4	46,99	26,98	66,08	164,23	-	3-фтор-Ph 116,15-126,28, 130,47, 132,48, 161,26	56,30; 30,13; 127,34-137,83
5	48,27	28,65	64,33	162,12	-	циклогексан 27,01-29,36	57,12; 30,08; 128,44-129,60
6	47,21	33,3	72,45	163,44	69,99, 82,53	4-фтор-Ph 116,41-132,93, 167,18	56,25; 30,04; 127,34-137,59
7	47,14	26,83	66,13	162,96	78,44, 82,38	2-фтор-Ph 117,46-125,12, 132,60, 135,52, 160,39	56,27; 30,06; 127,34-137,61

3 кесте – Сыналатын заттардың S. aureus ATCC 6538-P, E. coli ATCC 8739 қатысты минималды бактерицидтік концентрациясы

Концентрация СЗ, мкг/мл	Тест-штамм Staphylococcus aureus ATCC 6538-P		Тест-штамм Escherichia coli ATCC 8739		
	МА-5	МА-10	МА-5	МА-10	АМР
2000	-	-	-	-	-
1000	-	-	+*	-	+
500	+	-	+	-	+
250	+	+	+	+	+
125	+	+	+	+	+
63	+	+	+	+	+
31	+	+	+	+	+
16	+	+	+	+	+
8	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+
1	+	+	+	+	+
0,5	+	+	+	+	+
0,25	+	+	+	+	+
0,125	+	+	+	+	+

Ескерту:
«АМР» - ампициллин, «+» – өсу бар; «-» – өсу жоқ;«*» – бактериостатикалық әсер.

4 кесте – СЗ C.albicans ATCC 10231 қатысты минималды фунгицидтік концентрациясы және A. brasiliensis ATCC 16404 қатысты бактерицидтік концентрациясы

Концентрация СЗ, мкг/мл	Тест-штамм Candida albicans ATCC 10231		Тест-штамм Aspergillus brasiliensis ATCC 16404		
	МА-5	МА-10	МА-5	МА-10	NS
2000	-	-	-	-	-
1000	-	-	-	-	-
500	+	-	-	-	-
250	+	+	-	-	-
125	+	+	-	-	-
63	+	+	+	+	-
31	+	+	+	+	-
16	+	+	+	+	+
8	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+
1	+	+	+	+	+
0,5	+	+	+	+	+
0,25	+	+	+	+	+
0,125	+	+	+	+	+

Ескерту:
«АМР» - ампициллин, «+» – өсу бар; «-» – өсу жоқ;«*» – бактериостатикалық әсер.

тарының: S. aureus ATCC 6538-P, E. coli ATCC 8739, A. brasiliensis ATCC 16404 және C.albicans ATCC 10231 қолданылуына негізделді.

СЗ сезімтал микроағзалар S. aureus ATCC 6538-P, E. coli ATCC 8739, A. brasiliensis ATCC 16404 и C.albicans ATCC 10231 қатысты бактерияға қарсы және фунгицидтің белсенділіктерінің зерттеу нәтижелері 3,4 кестелерде келтірілген.

МА-10 үлгісі S.aureus ATCC 6538-P мұражайлық сезімтал тест-штамға қатысты микробқа қарсы белсенділік 500 мкг/мл минималды бактерицидтік концентрацияда көрсетті. МА-5 үлгісі 1000 мкг/мл концентрацияда стафилококк қарсы әсерге және бактериостатикалық әсерге (бактериялардың көбеюін тежейтін) ие. Салыстыру препараты – ампициллин антибиотигі осы тест-штамға қатысты 2000 мкг/мл концентрацияда бактерицидтік әсер көрсетті.

3 кестеде келтірілген мәліметтерден МА-10 500 мкг/мл концентрацияда E. coli ATCC 8739 тест-штамының өсуін және көбеюін тежейтінін көруге болады. МА-5 үлгісі 1000 мкг/мл концентрацияда E. coli ATCC 8739 тест-штамының өсуін тежейді және бактериостатикалық әсерге ие.

Осылайша, МА-5 препаратының мұражайлық сезімтал тест-штамм Staphylococcus aureus ATCC 6538-P және Escherichia coli ATCC 8739 қатысты микробқа қарсы белсенділігі салыстыру препараты ампициллиннен 2 есе асып түсті, ал МА-10 қосылысы 5 есе асып түсті.

4 кестеде фунгицидтің белсенділігінің деректері көрсетілген. МА-5 пен МА-10 үлгілерінің Candida albicans ATCC 10231 текті ашытқытәріздес саңырауқұлақтарға қатысты тест-штамның өсуін тежейтін, микоцидті концентрациясы 1000 мкг/мл құрады. Салыстыру препараты – нистатин, осы тест-штамға қатысты 31 мкг/мл концентрацияда тиімді.

4 кестеде көрсетілген, МА-5 пен МА-10 қосылыстарының зең саңырауқұлағына, мұражайлық тест-штамм A. brasiliensis ATCC 16404 қатысты фунгицидтік белсенділігі минималды фунгицидтік концентрацияны – 125 мкг/мл құрады. Салыстыру препараты – нистатин де фунгицидтік әсерді 31 мкг/мл концентрацияда көрсетеді.

Қорытынды. Изопропанолда 1-(2-фенилэтил)-4-оксопиперидинді натрийборгидридімен тотықсыздандыру нәтижесінде сәйкес екіншілік спирт синтезделді, ары қарай м-фтор-бензоилхлорид және циклогексанкарбонилхлоридтермен ацилдеу арқылы күрделі эфирлердің гидрохлоридтері синтезделді.

Фаворский әдісі бойынша N-фенэтил-пиперидин-4онның ацетиленмен әрекеттесуімен 1-(2-фенилэтил)-4--этинил-4-гидроксипиперидин түзілді, ары қарай п-фтор-, о-фтор-бензоилхлоридтермен ацилдеу нәтижесінде пара-, орто-фторбензой қышқылдарының күрделі эфирлері синтезделді.

МА-5 препаратының мұражайлық сезімтал тест-штамм Staphylococcus aureus ATCC 6538-P және Escherichia coli ATCC 8739 қатысты микробқа қарсы белсенділігі салыстыру препараты ампициллиннен 2 есе, ал МА-10 қосылысы 5 есе жоғары, фунгицидтік белсенділігі

бойынша зерттелінген қосылыстар салыстыру препараты нистатинге қарағанда төмен болды.
In vitro тәжірибесінде жүргізілген микробиологиялық зерттеулер барысында МА-5, МА-10 шифрлы 1-(2-фенилэтил-)-пиперидин-4-он спирттерінің күрделі эфирлері тәжірибеге алынған микроағзалардың мұражайлық штамдарына қатысты тиімділік көрсетті, ары қарай:
- Staphylococcus aureus қоздырғышымен күресу заты ретінде;
- Escherichia coli қоздырғышымен күресу заты ретінде;
- C.albicans қоздырғышымен күресу заты ретінде
-A. brasiliensis қоздырғышымен күресу заты ретінде терең зерттеулер үшін перспективті болып табылады. Осылайша N-фенэтилпипериндиндердің құрылымына циклогексан, 3-фторфенил фрагменттерін бағытты енгізу инфекцияға/микробқа қарсы белсенді қосылыстардың түзілуіне әкелді.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1 Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization; 2018. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death
2 Боровик С.П. Устойчивость к антибиотикам: как это стало глобальной угрозой для общественного здоровья? [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.umj.com.ua/article/79582/ustojchivost-k-antibiotikam-kak-eto-stalo-globalnoj-ugrozoj-dlya-obshhestvennogo-zdorovya
3 Transatlantic taskforce on antimicrobial resistance (TATFAR). [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.cdc.gov/drugresistance/tatfar/index.html
4 Tacconelli E., Carrara E., Savoldi A., Harbard S., Mendelson M. et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis // Lancet Infect. Dis. - 2018. - Vol. 18., No 3. - P. 318-327
5 Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendation. The review on antimicrobial resistance. – May, 2016. – 81 p.
6 P.M. Weintraub, J.S. Sabol, J.M. Kane, D.R. Borcherding. Recent advances in the synthesis of piperidones and piperidines // Tetrahedron. – 2003. – V. 59 – P.2953–2989. doi:10.1016/S0040-4020(03)00295-3
7 Пралиев К.Д., ЮВ.К. Синтетические методы функционализации С- и N-замещенных 4-оксопиперидинов. Новые фармакологически активные соединения //Хим. журн. Казахстана – 2005. - №4. - С.186-207.
8 Pichkhadze G. M., Smagulova G.S., Kadyrova D.M., Praliev K.D. , Yu V. K. Local Anesthetic Activity of a Promising Piperidine Derivative (LAS-54) in Combination with Epinephrine//Pharmaceutical Chemistry Journal December 2016, Volume 50, Issue 9, pp 600–602 DOI: 10.1007/s11094-016-1498-7. IF 0,461
9 Sharipov R. A., Sharapov K. S., Kemelbekov U. S. , Volynkin V. A, Yu V. K. The structure and pharmacological properties of the 4-acetoxy-1-(2-ethoxyethyl)-4-phenylpiperidine inclusion complex with β-cyclodextrin //Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry, 2016. – 20 December. pp 1–8. DOI: 10.1007/s10847-016-0685-1. IF 1.253
10 Sadyrbayeva F.M., Akhmetova G.S., Praliyev K.D., Osman H., Korotetskaya N.V. New Anti-Infective Preparations of Naphthyloxypropargylpiperidine Series //Eurasian Chemico-Technological Journal - 2017.- V. 19, №.2.- P. 183-190.
11 CLSI M100-S25. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing / CLSI, 2015. – Vol. 35 – No 3. – 236 p.
12. CLSI M27-A2. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast. / CLSI, 2002. – Vol. 22 – No. 15. – 51 p.

REFERENCES

1 Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization; 2018. [Jelektronnyj resurs]. – Rezhim dostupa: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death
2 Borovik S.P. Ustojchivost' k antibiotikam: kak jeto stalo global'noj ugrozoj dlja obshhestvennogo zdorov'ja? [Jelektronnyj resurs]. – Rezhim dostupa: http://www.umj.com.ua/article/79582/ustojchivost-k-antibiotikam-kak-eto-stalo-globalnoj-ugrozoj-dlya-obshhestvennogo-zdorovya
3 Transatlantic taskforce on antimicrobial resistance (TATFAR). [Jelektronnyj resurs]. – Rezhim dostupa: http://www.cdc.gov/drugresistance/tatfar/index.html
4 Tacconelli E., Carrara E., Savoldi A., Harbard S., Mendelson M. et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis // Lancet Infect. Dis. - 2018. - Vol. 18., No 3. - P. 318-327
5 Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendation. The review on antimicrobial resistance. – May, 2016. – 81 p.
6 P.M. Weintraub, J.S. Sabol, J.M. Kane, D.R. Borcherding. Recent advances in the synthesis of piperidones and piperidines // Tetrahedron. – 2003. – V. 59 – P.2953–2989. doi:10.1016/S0040-4020(03)00295-3
7 Praliev K.D., JuV.K. Sinteticheskie metody funkcionalizacii S- i N-zameshhennyh 4-oksopiperidinov. Novye farmakologicheski aktivnye soedinenija //Him. zhurn. Kazahstana – 2005. - №4. - S.186-207.
8 Pichkhadze G. M., Smagulova G.S., Kadyrova D.M., Praliev K.D. , Yu V. K. Local Anesthetic Activity of a Promising Piperidine Derivative (LAS-54) in Combination with Epinephrine//Pharmaceutical Chemistry Journal December 2016, Volume 50, Issue 9, pp 600–602 DOI: 10.1007/s11094-016-1498-7. IF 0,461
9 Sharipov R. A., Sharapov K. S., Kemelbekov U. S. , Volynkin V. A, Yu V. K. The structure and pharmacological properties of the 4-acetoxy-1-(2-ethoxyethyl)-4-phenylpiperidine inclusion complex with β-cyclodextrin //Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry, 2016. – 20 December. pp 1–8. DOI: 10.1007/s10847-016-0685-1. IF 1.253
10 Sadyrbayeva F.M., Akhmetova G.S., Praliyev K.D., Osman H., Korotetskaya N.V. New Anti-Infective Preparations of Naphthyloxypropargylpiperidine Series //Eurasian Chemico-Technological Journal - 2017.- V. 19, №.2.- P. 183-190.
11 CLSI M100-S25. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing / CLSI, 2015. – Vol. 35 – No 3. – 236 r.
12. CLSI M27-A2. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast. / CLSI, 2002. – Vol. 22 – No. 15. – 51 r.

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 – Работа выполнена в рамках МВД РК № BR18574042

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 - Жұмыс МҚП ҒК БҒМ ҚР № BR18574042 аясында орындалды.

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 - The work was carried out within the framework of the Ministry of Internal Affairs of the Republic of Kazakhstan No. BR18574042.

Сведения об авторах:
Максатова Аяулым Максатовна – PhD докторант, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д.Асфендиярова», Алматы, Казахстан, e-mail: aika-172_92@mail.ru , +7 775 370 70 19; ORCID: 0000-0001-6976-6096
Ахметова Гульмира Сериковна – доктор химических наук, АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова», Алматы, Казахстан, e-mail: gulgakhmet@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9074-1464
Пралиев Қалдыбай Джайловович – доктор химических наук, профессор, академик НАН РК, АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова», Алматы, Казахстан, e-mail: praliyevkd@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0381-7481
Датхаев Убайдилла Махамбетович –доктор фарм.наук, профессор, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д.Асфендиярова», Алматы, Казахстан, e-mail: u.datkhayev@gmail.com, ORCID:0000-0002-2322-220X
Омырзаков Манас Тоқтасынович – докторPhD, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д.Асфендиярова», Алматы, Казахстан, e-mail: manas.88@mail.ru, ORCID:0000-0002-2665-178X
Джумагазиева Ардак Бисенбаевна - докторPhD, АО «Научный центр противоинфекционных препаратов», Алматы, Казахстан, e-mail: r_dawa@mail.ru, ORCID: ORCID: 0000-0002-8610-7321
Искакбаева Жанар Алибаевна – магистр, АО «Научный центр противоинфекционных препаратов», Алматы, Казахстан, e-mail: zhanara_07_74@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7428-0074
Сейлханов Толеген Мұратович - профессор, Кокшетауский государственный университет имени Ш.Уалиханова, Казахстан, e-mail: tseilkhanov@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0079-4755

Получена: 09 февраля 2023 / Принята: 12 апреля 2023 / Опубликована online: 30 апреля 2023 г.
УДК: 616.5-002
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.26.41.018

А.С. Соколенко[1], Г.Д. Даулет[2], Е. Сычева[3], Л.К. Бактыбаева[2], А.Е. Малмакова[3], В.К. Ю[3]
[1]Казахский национальный педагогический университет имени Абая, г. Алматы, Казахстан
[2]Казахский национальный университет имени аль-Фараби, г. Алматы, Казахстан
[3]АО «Институт химических наук имени А.Б.Бектурова, г. Алматы, Казахстан

ЛЕЙКОПОЭЗСТИМУЛИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА ПИПЕРАЗИНСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ

Резюме: *Пиперазиновая группа (гексагидропиразин, диэтилендиамин) относится к алифатическим циклическим аминам и является структурным фрагментом ряда лекарств: анальгетиков, спазмолитиков, психотропных веществ (френолон, трифтазин) и некоторых противоопухолевых препаратов (дипин, проспидин, спиразидин). Также стимулом для поиска нового эффективного лейкопоэзстимулирующего и иммуностимулирующего препарата среди пиперазиновых соединений явилось проявление широкого спектра активности препаратом Полиоксидоний. Препарат обладает широким спектром фармакологического воздействия: лейкопоэзстимулирующим, иммуностимулирующим, детоксицирующим, антиоксидантным и мембранопротекторным. Соединение 1,5-бис(4-(4-метилпиперазин-1-ил)бут-2-инилокси)нафтален (БИВ-143) обладало высокой лейкопоэз-, эритропоэз- и тромбоцитопоэзстимулирующей активностью, превышая активность препарата сравнения левамизол. Соединение БИВ-143 выражено стимулировало внутриклеточную микробицидную активность, эффективность ферментных систем полинуклеаров и потенциировало адгезивные свойства фагоцитарных клеток.*
Ключевые слова: *лейкопоэзстимулирующие препараты, новосинтезированные соединения, пиперазиновая группа, тромбоцитопоэзстимулирующая активность, БИВ-143.*

A.S. Sokolenko[1], G.D. Daulet[2], E. Sycheva[3], L.K. Baktybaeva[2], A.E. Malmakova[3], V.K. Yu[3]
[1]Kazakh National Pedagogical University named after Abay, Almaty, Kazakhstan
[2]Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan
[3]A.B.Bekturov Institute of Chemical Sciences, Almaty, Kazakhstan

LEUKOPOEZIN STIMULATING PROPERTIES OF PIPERAZINE-CONTAINING COMPOUNDS

Resume: The piperazine group (hexahydropyrazine, diethylenediamine) belongs to aliphatic cyclic amines and is a structural fragment of a number of drugs: analgesics, antispasmodics, psychotropic substances (frenolon, triftazin) and some anticancer drugs (dipine, prospidin, spirazidine). Also, the stimulus for the search for a new effective leukopoiesis-stimulating and immunostimulating drug among piperazine compounds was the manifestation of a wide spectrum of activity by the drug Polyoxidonium. The drug has a wide range of pharmacological effects: leukopoiesis-stimulating, immunostimulating, detoxifying, antioxidant and membrane-protective. The compound 1,5-bis(4-(4-methylpiperazin-1-yl)but-2-ynyloxy)naphthalene (BIV-143) had a high leukopoiesis, erythropoiesis and thrombopoiesis-stimulating activity, exceeding the activity of the reference drug

А.С. Соколенко[1], Г.Д. Дәулет[2], Е.Сычева[3], Л.К. Бақтыбаева[2], А.Е. Малмакова[3], В.К. Ю[3]
[1]Абай атындағы Қазақ ұлттық педагогикалық университеті, Алматы, Қазақстан
[2]Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан
[3]А.Б.Бектұров атындағы Химия ғылымдары институты, Алматы, Қазақстан

ҚҰРАМЫНДА ПИПЕРАЗИН БАР ҚОСЫЛЫСТАРДЫҢ ЛЕЙКОПОЭЗИННІҢ ЫНТАЛАНДЫРУШЫ ҚАСИЕТТЕРІ

Түйін: Пиперазин тобы (гексагидропиразин, диэтилендиамин) алифатикалық циклді аминдерге жатады және бірқатар дәрілік заттардың құрылымдық фрагменті болып табылады: анальгетиктер, спазмолитиктер, психотроптық заттар (френолон, трифтазин) және кейбір ісікке қарсы препараттар (дипин, проспиразидин, спидин). Сондай-ақ, пиперазинді қосылыстар арасында жаңа тиімді лейкопоэзді ынталандыратын және иммуностимуляциялайтын препаратты іздеуге ынталандыру Polyoxidonium препаратының кең спектрлі белсенділігінің көрінісі болды. Препарат фармакологиялық әсерлердің кең спектріне ие: лейкопоэзді ынталандырушы, иммуностимуляциялаушы, детоксикациялаушы,

levamisole. The BIV-143 compound strongly stimulated intracellular microbicidal activity, the efficiency of polynuclear enzyme systems, and potentiated the adhesive properties of phagocytic cells.
Keywords: leukopoiesis-stimulating drugs, newly synthesized compounds, piperazine group, thrombocytopoiesis-stimulating activity, BIV-143.

антиоксидантты және мембраналық қорғаныс. 1,5-бис(4-(4-метилпиперазин-1-ил)бут-2-инилокси) нафталин (BIV-143) қосылысы эталондық препараттың белсенділігінен жоғары лейкопоэз, эритропоэз және тромбопоэзді ынталандыратын белсенділікке ие болды. левамизол. BIV-143 қосылысы жасушаішілік микробицидтік белсенділікті, полиядролық ферменттер жүйесінің тиімділігін қатты ынталандырды және фагоцитарлық жасушалардың адгезиялық қасиеттерін күшейтті.
Түйінді сөздер: лейкопоэзді ынталандыратын препараттар, жаңадан синтезделген қосылыстар, пиперазин тобы, тромбоцитопоэзді ынталандыратын белсенділік, BIV-143.

Введение. Потребность фармацевтического рынка в новых лейкопоэзстимулирующих препаратах и в препаратах, стимулирующих факторы врожденного иммунитета, широкая. В соответствии с последним посланием президента Республики Казахстан Касым-Жомарт Кемелевича Токаева – одним из приоритетных направлений развития индустриальных направлений страны является развитие фармацевтической промышленности с внедрением в производство собственных разработок фармакологической науки. Разработкой и синтезом новых препаратов многие годы занимается лаборатория химии синтетических и природных лекарственных веществ Института химических наук имени А.Б. Бектурова, проведением доклинических испытаний новосинтезированных соединений занимается кафедра биофизики, биомедицины и нейронауки Казахского национального университета имени аль-Фараби. Цель данного исследования - это поиск иммуностимулирующих препаратов среди соединений с пиперазиновыми радикалами. Стимулом для поиска нового эффективного лейкопоэзстимулирующего и иммуностимулирующего препарата среди пиперазиновых соединений явилось проявление широкого спектра активности препаратом Полиоксидоний [1]. Препарат обладает широким спектром фармакологического воздействия: лейкопоэзстимулирующим, иммуностимулиру ющим, детоксицирующим, антиоксидантным и мембранопротекторным. Также, пиперазиновая группа (гексагидропиразин, диэтилендиамин) относится к алифатическим циклическим аминам и является структурным фрагментом ряда лекарств: анальгетиков, спазмолитиков, психотропных веществ (френолон, трифтазин) и некоторых противоопухолевых препаратов (дипин, проспидин, спиразидин).

На сегодняшний день, группу химически чистых лейкопоэзстимулирующих и иммуностимулирующих препаратов представляют низко- и высокомолекулярные соединения. Одним из наиболее доступных и широкоприменяемых препаратов является левамизол (декарис) – фенилимидазотиазол, известное противоглистное средство, у которого в последующем были выявлены выраженные лейкопоэзстимулирующие и иммуностимулирующие свойства. Он является одним из первых лекарственных средств, разрешенных к медицинскому применению в США и странах Западной Европы в качестве иммуностимулятора [2]. Левамизол влияет на уровень циклических нуклеотидов в лимфоцитах, стимулирует процесс созревания Т-лимфоцитов аналогично действию тимусных гормонов. Влияние левамизола на цитотоксичность Т-киллеров реализуется через макрофаги. При этом метаболит левамизола dl-2-окси-3 (2-меркаптоэтил)-5-фенилимидазилидин почти в 4 раза активнее левамизола. Левамизол повышает пролиферацию, фагоцитарную активность мононуклеарных фагоцитов. Близким по химической структуре к левамизолу является дибазол (2-бензилбенимидазола гидрохлорид), обладающий иммуностимулирующими свойствами [3]. К высокомолекулярным химически чистым лейкопоэз- и иммуностимуляторам относится препарат Полиоксидоний (сополимер N-окси-1,4-этиленпиперазина и (N-карбокси) -1,4-этиленпиперазиния бромида) [4]. Препарат обладает широким спектром фармакологического воздействия: лейкопоэзстимулирующим, иммуностимулирующим, детоксицирующим, антиоксидантным и мембранопротекторным. Также, пиперазиновая группа (гексагидропиразин, диэтилендиамин) относится к алифатическим циклическим аминам и является структурным фрагментом ряда лекарств: анальгетиков, спазмолитиков, психотропных веществ (френолон, трифтазин) и некоторых противоопухолевых препаратов (дипин, проспидин, спиразидин). Все вышеперечисленные активные препараты явились стимулом для поиска новых лейкопоэзстимулирующих и иммуностимулирующих соединений среди азагетероциклических соединений с включением пиперазиновой группы.

Задачи исследования: 1.Исследовать соединения 141, 142, 143 на эритропоэз, троибоцитопоэз и лейкоцитопоэзстимулирующую активность. 2. Исследовать соединения 141, 142, 143 на способность стимулировать микробицидную, адгезивную активность у полинуклеар.

Грантовое финансирование – лаборатория химии синтетических и природных лекарственных веществ АО

«Институт химических наук им. А.Б. Бектурова», ПЦФ BR10965255

Материалы и методы. На исследование поступило 4 соединения под шифром БИВ: БИВ-140, БИВ-141, БИВ-142, БИВ-143. Все соединения синтезированы АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова».

Методы исследований. Исследование гемограммы периферической крови. Миелостимулирующую активность соединений проводили на модели циклофосфамидной панцитопении. Модель была выбрана в виду приоритетного использования миелопоэзстимулирующих препаратов у онкологических больных после проведенной химио- и лучевой терапии.

Для исследований использовали 56 взрослых лабораторных крыс-альбиносов 12-18-недельного возраста массой 210-280 г. Животные были получены одновременно из одного питомника - биологической клиники факультета биологии и биотехнологии Казахского национального университета им. аль-Фараби. Исследования проводились в соответствии с «Правилами проведения доклинических (неклинических) исследований биологически активных веществ» [5] и полученного одобрения от локального этического комитета Высшей школы общественного здравоохранения Казахского национального университета имени аль-Фараби. Все животные содержались в одинаковых условиях (древесная подстилка с опилками, температура в помещении 22-24°С, режим естественного освещения из окон, кормили стандартным кормовым рационом (Delta Feeds Корм для лабораторных крыс и мышей полнорационный гранулированный адаптогенный (SPF), артикул С-19. 2500 ккал/кг, содержание протеина 19%. www.biopro-company.tiu.ru).

Животные были разделены на 7 групп по 8 животных. 7-я группа животных была интактной. Миелосупрессию вызывали введением цитостатика циклофосфамида натрия путем внутрибрюшинного введения. На 1-е, 3-е, 5-е сутки эксперимента 1, 2, 3, 4, 5, 6 – ой группе животных внутрибрюшинно вводили 1% раствор циклофосфамида натрия в дозе 10 мг/кг (растворитель 0,9% водный раствор натрия хлорида (NaCl)). Средний объем введения составил 0,2-0,24 мл. На 8-е, 10-е, 12-е сутки эксперимента животным внутримышечно вводили: 1-й, 2-й, 3-й и 4-ой группам – 1% растворы соединений БИВ-140, БИВ-141, БИВ-142 и БИВ-143 в дозе 5 мг/кг (растворитель 0,9% водный раствор натрия хлорида (NaCl)). Средний объем введения составил 0,11–0,14 мл. 5-й группе плацебо внутримышечно вводили 0,9% водный раствор натрия хлорида (NaCl)) по 0,25 мл. 6-й контрольной группе внутримышечно вводили 1% раствор левамизола в дозе 5 мг/кг (растворитель 0,9% водный раствор натрия хлорида (NaCl)). Средний объем введения составил 0,11–0,14 мл (Таблица 1).

Забор крови проводили в 09.00 утра из орбитальной вены крыс в пробирки VF-052SDK 2 мл с ЭДТА (К2) на 19-й день эксперимента (7-й день после введения экспериментальных соединений ряда БИВ) под мягким эфирным наркозом. Анализы крови проводили на гематологическом анализаторе крови животных "Abacus junior VET" (Diatron, Дания). Аппарат настроен на определение следующих категорий клеток: WBC – total leukocyte (white blood cells) count, LYM – absolute number of lymphocyte; MON – absolute number of monocyte; NEU - absolute number of neutrophil; EO - absolute number of eosinophil; BAS - absolute number of basophil; Lym - comparative lymphocytic index; Mon - comparative monocyte index; Neu - comparative neutrophil index; Eo - comparative eosinophil index; BAS - comparative basophil index RBC - total erythrocyte (red blood cells) value; HGB – hemoglobin; HCT – hematocrit; MCV – mean corpuscular volume (the average volume of RBCs); MCH – mean cell hemoglobin (the average content of hemoglobin) Hgb/RBC; MCHC – mean cell hemoglobin concentration (the average concentration of hemoglobin in RBCs) Hgb/Hct; RDW-cv - relative distribution width of

Таблица 1 – Схема введения препаратов экспериментальным группам животных

№	Группы	Кол-во животных	Введение циклофосфамида натрия	Названия вводимых препаратов
1	БИВ-140	8	Да	Гидрохлорид 1-метил-4-[4-(нафтален-1-илокси)бут-2-инил] пиперазина
2	БИВ-141	8	Да	Гидрохлорид 1-[1-фенил-4-(нафтален-1-илокси)бут-2-инил]-4-метилпиперазина
3	БИВ-142	8	Да	Гидрохлорид 1-бензгидрил-4-[4-(нафтален-1-илокси)бут-2-инил]пиперазин
4	БИВ-143	8	Да	Гидрохлорид 1,5-бис[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бут-2-инилокси]нафталина
5	Плацебо	8	Да	Физиологический раствор (0,9% водный раствор натрия хлорида (NaCl))
6	Контрольная	8	Да	Левамизол
7	Интактная	8	Нет	Нет

red blood cell by volume(coefficient of variation); RDW-sd - relative distribution width of red blood cell by volume (standard deviation); PLT – total platelets volume; PCT - the volume of trombocryte; MPV - the average volume of platelets. Для двойного цитологического контроля и уточнения лейкограммы крови мазки крови подвергали окрашиванию методом Гимза и подсчитывали на микроскопе SA3300S для микроскопии и цифровой микрофотографии под иммерсией (увеличение 7х100) по 500 клеток на каждом мазке [6,7].

Статистическая обработка результатов проводилась с расчетом среднего значения, средней ошибки и доверительного интервала Стьюдента.

Метод проведения НСТ-теста. Одновременно осуществляли забор крови в стеклянные пробирки в объеме 1 мл и гепаринизировали (25 ЕД/мл). Далее продолжали опыт по общепринятой методике исследования спонтанного НСТ-теста с восстановлением нитросинего тетразолия в диформазан [8,9]. Результаты реакции подсчитывали на микроскопе SA3300S для микроскопии и цифровой микрофотографии под иммерсией (увеличение 7х100). Просматривали не менее 100 нейтрофилов, выявляя процентное содержание клеток, включающих диформазан в виде гранул или сплошных отложений. Вычисляли также средний цитохимический коэффициент (СЦК) по формуле Астальди-Верга. У этих же групп животных для оценки адгезивных свойств забирали перитонеальный смыв из брюшной полости крыс. Адгезивные свойства фагоцитарных клеток определяли по общепринятой методике Астальди. Жизнеспособность клеток определяли с помощью трипанового синего. Концентрацию клеток доводили до 1·105 кл/мл. Подсчитывали количество прикрепившихся клеток на камере Горяева на микроскопе SA3300C под увеличением 10х40. Подсчитывали индекс адгезии перитонеальных макрофагов (ИА-ПМ).

Результаты Исследований И Обсуждение. Интактные животные имели гематологические показатели, соответствующие значениям условно здоровых животных Общий эритроцитарный показатель составил (8,09±1,17)·1012/L крови с гемоглобином (168,5±16,54) г/л крови. Гематокритный показатель был (36,95±3,21) %, что является нижней границей нормальных значений. Общий лейкоцитарный показатель составлял (10,74±1,11)·109/L крови при абсолютном значении нейтрофилов (4,22±0,79)·109/L крови и абсолютном показателе лимфоцитов (5,62±1,51)·109/L крови, с относительными значениями нейтрофилов (39,35±1,05) % и лимфоцитов (52,45±3,16) %, которые укладывались в нормативную шкалу для животных, свободных от патогенной микрофлоры. Уровень тромбоцитов составлял (561,2±12,21) ·109/L крови, который является оптимальным показателем. Таким образом, основные показатели крови белых лабораторных крыс укладывались в нормативные значения условно здоровых животных.

После введения цитостатического препарата были зарегистрированы следующие изменения в гемограмме крови. Общий эритроцитарный показатель со значения интактных животных (7,09±1,17)·1012/L крови снизился до (4,09±1,64) ·1012/L крови, т.е. в 1,73 раза. Значение гемоглобина интактных животных снизилось в 2,23 раза со значения (158,5±16,54) г/л крови до (71,0±6,04) г/л крови (p≤0,05). Гематокритный показатель в 3,35 раза со значения интактных животных (36,95±3,21) % до (11,0±0,31) % (p≤0,05). Столь значимое снижение содержания форменных элементов крови уже свидетельствует о эритропении. Общий лейкоцитарный показатель снизился в 2,76 раза с уровня интактных животных (10,74±1,11)·109/L крови до (3,88±0,92)·109/L крови (p≤0,05) со снижением относительных значений лимфоцитов и увеличением относительных показателей моноцитов. Абсолютные значения нейтрофилов также снизились со значения (4,22±0,79) ·109/L крови до (1,72±0,18)·109/L и значительным снижением абсолютного лимфоцитарного показателя с уровня интактных животных (5,62±1,51)·109/L крови до (1,57±0,13)·109/L крови в 3,57 раза (p≤0, 05).

Уровень тромбоцитов интактных животных (561,2±12,21)·109/L крови снизился в 1,47 раза, до (381,0 ±19,6)·109/L крови. Таким образом, в результате введения цитостатика у животных развилась панцитопения с поражением в первую очередь лейкоцитарных клеток, далее эритроцитарных и менее значимо снизились значения тромбоцитов.

Далее на фоне панцитопении вводили исследуемые соединения БИВ-140, БИВ-141, БИВ-142, БИВ-143. Первое соединение БИВ-143 проявило высокую лейкопоэзстимулирующую активность и превышала по активности препарат сравнения левамизол. Оно одинаково эффективно стимулировало пролиферативную активность в эритроцитарном, лейкоцитарном и тромбоцитарном пуле. Восстановление лейкоцитарных показателей шло достаточно эффективно. Общий лейкоцитарный показатель достиг значения (10,9±1,98)·109/L крови при значении в интактной группе (10,74±1,11)·109/L крови, превышая значение контрольной группы (7,28±1,26)·109/L крови в 1,49 раза. Также достаточно быстро восстанавливался баланс гранулоцитов и агранулоцитов с эффективным восстановлением относительного лимфоцитарного показателя. Абсолютное значение нейтрофилов составляло в группе введения соединения БИВ-143 (3,99±0,77) ·109/L крови, превышая показатель контрольной группы (2,17±0,64) ·109/L крови в 1,83 раза. Абсолютный лимфоцитарный показатель достиг значения (6,45±1,07)·109/L крови, превышая значение группы плацебо (1,57±0,13)·109/L крови в 4,1 раза (p≤0,05) и контрольной группы (4,57±0,19)·109/L крови в 1,4 раза.

Соединение БИВ-143 эффективно влияло на пролиферативную активность эритроцитарных клеток.

Таблица 2 – Показатели гемограммы крови

	WBC, ·10⁹/L	NEU ·10⁹/L	LYM ·10⁹/L	MON ·10⁹/L	EO, ·10⁹/L	BAS, ·10⁹/L	Neu, %	Lym, %	Mon, %	Eo, %	Bas, %	RBC, ·10¹²/L	HGB, г/л	HCT, %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/L	RDW sd, fL	RDW cv, %	PLT, ·10⁹/L	MPV, fL
БИВ-140	4,17 ± 0,68	1,52 ± 0,68	2,49 ± 0,0	0,15 ± 0,0	0,01 ± 0,0	0,0± 0,0	36,4 ± 4,2	59,6 ± 1,3	3,7± 0,56	0,2± 0,0	0,1± 0,0	8,3± 0,23	162,3± 2,58	37,8 ± 2,8	45,5 ± 5,6	19,6 ± 0,98	430,2± 23,2	19,1± 0,58	18,8 ± 0,58	362, 2±23 ,3	3,6± 0,65
БИВ-141	5,97 ± 1,92	2,07 ± 0,72	3,66 ± 0,77	0,13 ± 0,0	0,10 ± 0,0	0,03 ± 0,0	34,8 ± 1,34	61,2 ± 4,34	2,2± 0,0	1,75 ± 0,0	0,05 ± 0,0	8,74± 1,0	162,2± 12,4	37,4 5±1, 42	42,6 ± 2,22	18,4 5±1, 92	433,5± 14,4	16,95± 2,21	18,7 ± 0,71	331, 3±16 ,2	3,7± 1,21
БИВ-142	5,31 ± 1,31	1,95 ± 0,14	3,10 ± 0,04	0,18 ± 0,0	0,0± 0,0	0,06 ± 0,0	36,7 ± 4,35	58,4 ± 2,45	3,45 ± 1,55	0,2± 0,0	1,15 ± 0,0	8,71± 1,32	164,5± 16,4	38,1 5±2, 15	43,8 5±7, 15	18,8 5±2, 15	430,0± 16,8	17,1± 3,11	18,8 ± 2,22	390, 5±26 ,7	3,9± 0,96
БИВ-143	10,9 ± 1,98	3,99 ± 0,77	6,45 ± 1,07	0,28 ± 0,0	0,14 ± 0,0	0,05 ± 0,0	36,6 ± 0,51	59,2 ± 1,1	2,6± 0,55	1,3± 0,64	0,01 ± 0,0	8,77± 1,34	154,5± 16,55	36,9 ± 4,11	42,1 ± 0,31	17,6 ± 0,88	417,5± 13,5	16,05± 2,25	19,5 ± 0,25 5	395, 8±17 ,1	4,75 ±0,1
Контроль	7,28 ± 1,26	2,17 ± 0,64	4,57 ± 0,19	0,31 ± 0,0	0,2± 0,0	0,03 ± 0,0	29,8 ± 0,65	62,8 ± 1,75	4,2± 0,72	2,8± 0,0	0,4± 0,0	7,42± 1,12	139,56 ±12,17	30,2 ± 2,34	40,8 ± 1,02	18,7 ± 1,03	459,0± 22,5	10,1± 0,0	17,0 ± 1,05	340, 2±26 ,1	4,1± 0,0
Плацебо	3,88 ± 0,92	1,72 ± 0,18	1,57 ± 0,13	0,47 ± 0,24	0,07 ± 0,0	0,03 ± 0,0	44,4 ± 1,61	40,6 ± 1,44	12,2 ± 0,92	2,0± 0,0	0,8± 0,0	4,09± 1,64	71,0± 6,04	11,0 ± 0,31	26,9 ± 1,62	17,4 ± 0,02	647,0± 28,8	11,5± 0,05	31,2 ± 0,31	381, 0 ±19, 6	3,5± 0,0
Интактные	10,7 4±1, 11	4,22 ± 0,79	5,62 ± 1,51	0,29 ± 0,0	0,38 ± 0,0	0,2± 0,0	39,3 ± 1,05	52,4 ± 3,16	2,7± 0,07	3,5± 0,85	2,0± 0,0	8,09± 1,17	168,5± 16,54	36,9 5±3, 21	43,5 ± 2,31	19,4 5±1, 65	446,5± 16,5	19,8± 4,65	20,9 ± 2,05	561, 2±12 ,2	3,9± 0,3

Общий эритроцитарный показатель восстановился до значения (8,77±1,34)·1012/L крови, превышая аналогичный показатель группы интактных животных (7,09±1,17)·1012/L крови и значение контрольной группы (7,42±1,12)·1012/L крови. Соответственно выросли показатели гемоглобина в общем объеме крови, в одной эритроцитарной клетке. Уровень гемоглобина в общем объеме крови достиг значения (154,5±16,55) г/л крови при значении в группе интактных животных (158,5±16,54) г/л крови и контрольной группы (139,56±12,17) г/л крови. Уровень гематокрита достиг нижней границы нормы (36,9±4,11) % и коррелировал со значением группы интактных животных. Общий тромбоцитарный показатель восстанавливался эффективно и составлял (395,8±17,13)·109/L крови, уступая значению группы интактных животных (561,2±12,21) ·109/L крови в 1,41 раза.

Таким образом, соединение БИВ-143 одинаково эффективно стимулировало пролиферативную активность в эритроцитарном, лейкоцитарном и тромбоцитарном пуле.

Соединения БИВ-140, БИВ-141, БИВ-142 не проявили высокой миелостимулирующей активности. По лейкопоэстимулирующей активности соединения БИВ-140, БИВ-141, БИВ-142 были ниже препарата сравнения левамизола. Среди данных соединений более высокий лейкоцитарный показатель был у соединения БИВ-141 (5,97±1,92)·109/L крови, что было ниже показателя контрольной группы (7,28±1,26)·109/L крови в 1,21 раза. Довольно эффективно восстанавливался уровень лимфоцитов и относительный лимфоцитарный показатель составляя (61,2±4,34) %, но абсолютный лимфоцитарный показатель составлял (3,66±0,77)·109/L крови, что было незначительно ниже показателя контрольной группы (4,57±0,19)·109/L крови. Абсолютный показатель нейтрофилов в группе с введением соединения БИВ-141 составлял (2,07±0,72)·109/L крови и был аналогичен абсолютным показателям нейтрофилов в контрольной группе (2,17±0,64)·109/L крови и превышал показатель группы плацебо (1,72±0,18)·109/L крови. Незначительно уступало по лейкопоэстимулирующей активности соединению БИВ-141 соединение БИВ-142. Общий лейкоцитарный показатель в группе с введением соединения БИВ-142 составлял (5,31±1,31)·109/L крови, что было ниже показателя группы с введением соединения БИВ-141 и контрольной группы в 1,12 и 1,37 раза соответственно. Абсолютные показатели лимфоцитов и нейтрофилов в группе с введением соединения БИВ-142 также были близки к показателям крови животных в группе с введением соединения БИВ-141 и показателей группы плацебо и ниже показателей контрольной группы.

Общий лейкоцитарный показатель в группе введения соединения БИВ-140 был наиболее низким (4,17±0,68)·109/L крови и данный показатель был близок к значению группы плацебо (3,88±0,92)·109/L крови и ниже показателя контрольной группы (7,28±1,26) ·109/L крови и ниже показателя крови животных группы с введением соединения БИВ-143 (10,9±1,98) ·109/L крови и интактной группы (10,74±1,11)·109/L крови в 2,61 и 2,57 раза соответственно (p≤0,05). Абсолютный лимфоцитарный и нейтрофильный показатель также были на уровне группы плацебо.

Все три соединения БИВ-140, БИВ-141, БИВ-142 проявили высокую эритропоэстимулирующую активность. Уровень эритроцитов восстановился и достиг значений от (8,3±0,23)·1012/L крови до (8,74±1,0)·1012/L крови, что было аналогично значению контрольной группы (7,42±1,12)·1012/L крови и близко к значению интактной группы (8,09±1,17)·1012/L крови. Уровень гемоглобина во всех группах с введением соединений БИВ-140, БИВ-141, БИВ-142 был в пределах (162,2÷164,5) г/л крови и был выше показателя контрольной группы (139,56±12,17) г/л крови и аналогичен значению интакт-

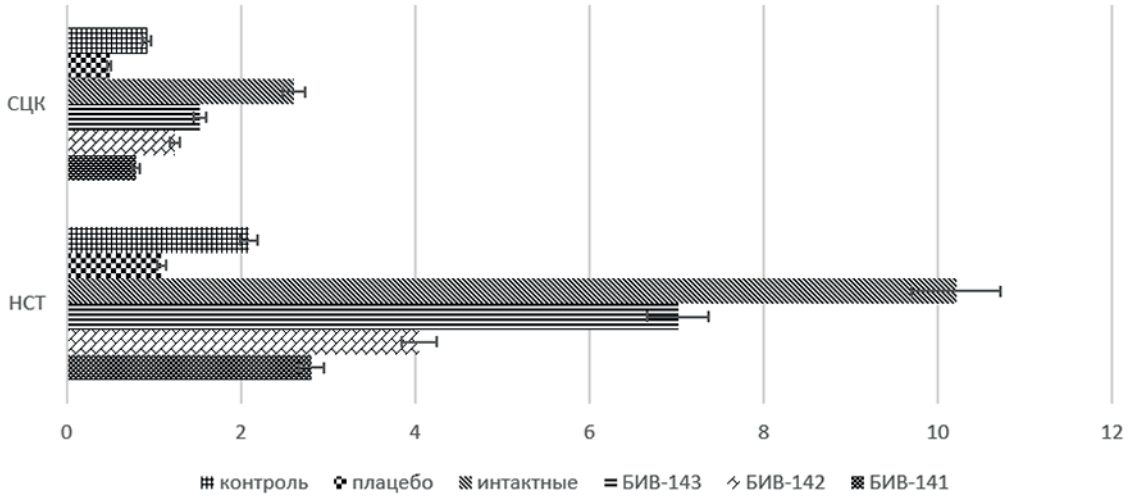


Рисунок 1 - Влияние соединений на НСТ-показатель и СЦК-коэффициент нейтрофилов в периферической крови крыс (ось абсцисс – БИВы; ось ординат – усл.ед.)

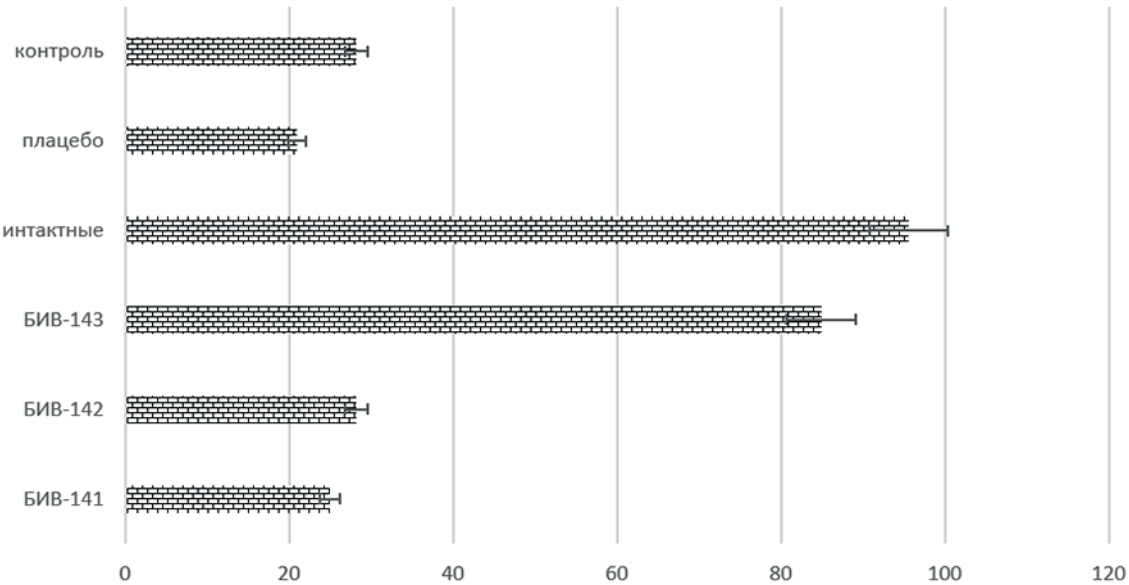


Рисунок 2 - Влияние БИВов на индекс адгезии перитонеальных макрофагов (ось абсцисс – % активных клеток ось ординат – БИВы)

ной группы (168,5±16,54) г/л крови и превышал показатель группы плацебо (71,0±6,04) г/л в 2,3 раза (p≤0, 05). Гематокритный показатель во всех трех группах также был выше, чем в контрольной группе и группе плацебо в 1,23 и 3,36 раза соответственно.

Также эффективно проходило восстановление общетромбоцитарного показателя в группе с введением соединения БИВ-140, БИВ-141, БИВ-142 до (331,3÷390,5)·109/L крови, что было аналогично показателям контрольной группы.

НСТ-тест позволяет оценить функциональное состояние нейтрофилов. Он отражает степень активации кислородзависимого метаболизма, прежде всего гексомонофосфатного шунта и связанную с ним наработку свободных радикалов кислорода. При оценке НСТ-теста, максимальный показатель был у соединения БИВ-143 составляя (7,02±0,01) усл.ед. против контрольного показателя (1,09±0,01) усл.ед. (p≤0, 05), превышая в 3,36 раза (рис.1). Высокоактивное соединение БИВ-143 превышало по активности соединения БИВ- 142, БИВ-141 и левамизол в 1,73; 2, 49 и 3,36 раза (p≤0, 05).

Для отражения степени активности ферментных систем фагоцитирующих нейтрофилов был подсчитан средний цитохимический коэффициент (СЦК). СЦК отражает энергетические процессы, обеспечивающие наработку биоокислителей с бактерицидным действием. В связи с этим СЦК в спонтанном НСТ-тесте служит дополнительным критерием оценки бактерицидной активности нейтрофилов. По СЦК у соединения

БИВ-143 был максимальный показатель (1,53±0,002) усл.ед., превышавший показатель левамизола в 1,66 раза, соединения БИВ-141 в 1,91 раза. Сопоставимо близким по значению к соединению БИВ-143 было соединение БИВ-142 (рис.1).

По индексу адгезии аналогично результатам НСТ-теста наиболее высокий результат был у соединения БИВ-143, составляя (84,92±0,07) %, что превышало показатели группы плацебо в 4,04 раза и контрольной группы в 3,01 раза (p≤0, 05). ИА – ПМ соединения БИВ-143 был приближен к показателю интактных животных.

Заключение

БИВ-143 обладало высокой лейкопоэз-, эритропоэз- и тромбоцитопоэзстимулирующей активностью, превышая активность препарата сравнения левамизола. БИВ-143 выражено стимулировало внутриклеточную микробицидную активность, эффективность ферментных систем полинуклеаров и потенциировало адгезивные свойства фагоцитарных клеток.

БИВ-141, БИВ-142 обладали низкой лейкопоэзстимулирующей активностью и высокой эриропоэз- и тромбоцитопоэзстимулирующей активностью. Соединения БИВ-141, БИВ-142 проявляли низкую внутриклеточную микробицидную активность и не влияли на адгезивные свойства фагоцитарных клеток.

Соединение БИВ-140 не обладало лейкопоэзстимулирующей активностью и обладало высокой эриропоэз- и тромбоцитопоэзстимулирующей активностью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Машковский М.Д. Препараты, корригирующие процессы иммунитета (иммуномодуляторы, иммунокорректоры). В кн.: Лекарственные средства 16-е издание (Пособие для врачей). 2012, Часть II, с. 192-209.
2 Хаитов Р.М., Пинегин БВ. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения. Иммунология, 2000, № 5, с. 4-7.
3 Пинегин Б.В., Некрасов А.В., Хаитов Р.М. Иммуномодулятор полиоксидоний: механизмы действия и аспекты клинического применения: Институт иммунологии Минздрава России // Цитокины и воспаление — 2004. — Т. 3, № 3. — С. 41–47.
4 Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 2 апреля 2018 года № 142 «Об утверждении Правил проведения доклинических (неклинических) исследований биологически активных веществ».
5 Большой практикум по физиологии человека и животных. Т.2 «Физиология висцеральных систем». Под ред.проф. А.Д.Ноздрачева// М.: Изд.центр «Академия», 2007.
6 Ali Parsaeimeh ., Hafiz M.N. Iqbal., Roberto Parra-Saldívar Natural Products as Immune System Modulators, and Against Infections of the Central Nervous System. The Microbiology of Central Nervous System Infections, 99-119- 9 March 2018.
7 Werner G.H., Jolles P. Immunostimulating agents: what next? A review of their present and potential medical applications. Eur J Biochem. 1996 Nov 15;242(1):1-19.
8 Holcombe R.F., McLaren C.E., Milovanovic T. Immunomodulation with low dose levamisole in patient with colonic polips // Cancer Detect. Prev. – 2006. – Vol. 30, № 1. – P. 94–98. DOI
9 Стеценко О. Н., Борзова Н. В., Линднер Д. П., Иванова А. С. Влияние иммуномодулятора полиоксидония на восстановление костного мозга, поврежденного действием гидрокортизона и циклофосфана// Иммунология.- 2005.- №6, т.26, С. 365 – 368.
10 Ю В.К., Муканова М.С., Сычева Е.С., Рахимбеков Ж.А., Ли Т.Е. Синтез и биологическая активность некоторых элементо(N-,O-,S-,F-)органических соединени // Труды XIX международной конференции по науке и технологиям. - Москва, 29–31 августа 2019. - С. 77-81].

REFERENCES

1 Mashkovskij M.D. Preparaty, korrigirujushhie processy immuniteta (immunomoduljatory, immunokorrektory). V kn.: Lekarstvennye sredstva 16-e izdanie (Posobie dlja vrachej). 2012, Chast' II, s. 192-209.
2 Haitov R.M., Pinegin BV. Sovremennye immunomoduljatory: osnovnye principy ih primenenija. Immunologija, 2000, № 5, s. 4-7.
3 Pinegin B.V., Nekrasov A.V., Haitov R.M. Immunomoduljator polioksidonij: mehanizmy dejstvija i aspekty klinicheskogo primenenija: Institut immunologii Minzdrava Rossii // Citokiny i vospalenie — 2004. — T. 3, № 3. — S. 41–47.
4 Prikaz Ministra zdravoohranenija Respubliki Kazahstan ot 2 aprelja 2018 goda № 142 «Ob utverzhdenii Pravil provedenija doklinicheskih (neklinicheskih) issledovanij biologicheski aktivnyh veshhestv».
5 Bol'shoj praktikum po fiziologii cheloveka i zhivotnyh. T.2 «Fiziologija visceral'nyh sistem». Pod red.prof. A.D.Nozdracheva// M.: Izd.centr «Akademija», 2007.
6 Ali Parsaeimeh ., Hafiz M.N. Iqbal., Roberto Parra-Saldívar Natural Products as Immune System Modulators, and Against Infections of the Central Nervous System. The Microbiology of Central Nervous System Infections, 99-119- 9 March 2018.
7 Werner G.H., Jolles P. Immunostimulating agents: what next? A review of their present and potential medical applications. Eur J Biochem. 1996 Nov 15;242(1):1-19.
8 Holcombe R.F., McLaren C.E., Milovanovic T. Immunomodulation with low dose levamisole in patient with colonic polips // Cancer Detect. Prev. – 2006. – Vol. 30, № 1. – P. 94–98. DOI
9 Stecenko O. N., Borzova N. V., Lindner D. P., Ivanova A. S. Vlijanie immunomoduljatora polioksidonija na vosstanovlenie kostnogo mozga, povrezhdennogo dejstviem gidrokortizona i ciklofosfana// Immunologija.- 2005.- №6, t.26, S. 365 – 368.
10 Ju V.K., Mukanova M.S., Sycheva E.S., Rahimbekov Zh.A., Li T.E. Sintez i biologicheskaja aktivnost' nekotoryh jelemento(N-,O-,S-,F-)organicheskih soedineni // Trudy XIX mezhdunarodnoj konferencii po nauke i tehnologijam. - Moskva, 29–31 avgusta 2019. - S. 77-81].

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.

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.

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.

Получена: 07 февраля 2022 / Принята: 13 марта 2023 / Опубликована online: 30 апреля 2023 г.
УДК 616.12-001:615-065
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.91.38.019

А.М.Шукимбаева [1], М.В.Прилуцкая [1], Д.А.Мансурова [1], В.Г.Сенцов [2], Г.Н.Башинская [3]
[1]НАО «Медицинский университет Семей, Семей, Казахстан
[2]Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация.
[3]Многопрофильная городская больница №1 города Астана, Казахстан

ОСТРЫЕ КАРДИАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СИНТЕТИЧЕСКИХ КАТИНОНОВ

Введение. *Новые психоактивные вещества (НПВ) - большая группа запрещенных препаратов, обладающая высокой популярностью среди лиц молодого возраста. Большая половина НПВ представлена синтетическими катинонами (СК), наиболее известными из которых являются α-pyrrolidinovalerophenone (α-PVP) и 4-метилметкатинон (мефедрон). Употребление СК приводит к различным кардиотоксическим проявлениям, поэтому целью нашего исследования стало описание клинико-лабораторных и инструментальных характеристик сердечно-сосудистой системы у лиц с интоксикацией СК в острый период.*
Методы. *Дизайн исследования – обсервационное, «случай-контроль». Набор «случаев» проводился среди 21 пациента, госпитализированных в многопрофильную городскую больницу №1 города Астана. Целевые индикаторы-показатели регистрировались путем выкопировки лабораторных и инструментальных данных из историй болезни пациентов. Для всех «случаев» были подобраны «контроли» из числа врачей-интернов НАО «Медицинский университет Семей» (30 человек). У всех собраны жалобы, измерены уровни систолического и диастолического артериального давления на руках (САДр, ДАДр) и ногах (САДн, ДАДн), с дальнейшим определением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ – отношение САДн к САДр), проведена аускультация сердца. ЭКГ и ЭХО КГ проводились всем.*
Результаты. *Медиана возраста наркопотребителей НПВ была 28 лет, не наркопотребителей – 22. В основной группе преобладали мужчины (67,1%), в контрольной – женщины (53,3%). В структуре потребления НПВ преобладал α-PVP (90,5%), мефедрон (9,5%). Наркопотребители НПВ предъявляли жалобы со стороны сердца в 47,6%. Медиана САДр в группе наркопотребителей составляла 133 мм рт.ст, ЧСС 102 ударов в минуту. На ЭКГ синусовая тахикардия была зарегистрирована в 42,1%.*
Выводы. *Основным диагностированным веществом при отравлении СК было α-PVP. Чувство нехватки воздуха (31,6%), ишемия (10,5%) на ЭКГ, на ЭХО КГ диастолическая дисфункция (15,8%) и гипокинез (31,6%) - диагностированы только у пациентов при отравлении α-PVP.*
Ключевые слова: *синтетические катиноны, кардиотоксические эффекты, мефедрон, α-PVP*

А.М. Шукимбаева [1], М.В. Прилуцкая [1], Д.А. Мансурова [1], В.Г. Сенцов [2], Г.Н. Башинская [3]
[1]«Семей медицина университеті» КЕАҚ, Қазақстан Республикасы
[2]Орал мемлекеттік медицина университеті, Екатеринбург, Ресей Федерациясы.
[3]Астана қаласының №1 көпсалалы қалалық ауруханасы, Қазақстан Республикасы

СИНТЕТИКАЛЫҚ КАТИНОНДАРДЫҢ ЖЕДЕЛ КАРДИАЛЬДЫ КӨРІНІСТЕРІ

Кіріспе. Жаңа психоактивті заттар (ЖПАЗ) жастар арасында өте танымал тыйым салынған заттардың үлкен тобы болып табылады. ЖПАЗ-дың көпшілігі синтетикалық катинондар (СК) болып

A.M.Shukimbayeva [1], M.V.Prilutskaya [1], J.A.Mansurova [1], V.G.Sentsov [2], G.N.Bashinskaya [3]
[1]NJSC Semey Medical University, Kazakhstan.
[2]Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation.
[3]Multidisciplinary city hospital No. 1 of the city of Astana, Kazakhstan

ACUTE CARDIAC MANIFESTATIONS OF SYNTHETIC CATHINONES

Introduction. New psychoactive substances (NPSs) are a large group of prohibited drugs that are highly popular among young people. Most of the NPSs are represented by synthetic cathinones (SC), the most famous of which are α-pyrrolidinovalerophenone (α-PVP) and 4-methylmethcathinone (mephedrone).The use of SC leads to various cardiotoxic manifestations, therefore, the purpose of our

табылады, олардың ең танымалдары α-пирролидиновалерофенон (α-PVP) және 4-метилметкатинон (мефедрон). СК-ды қолдану әртүрлі кардиотоксикалық көріністерге әкеледі, сондықтан біздің зерттеуіміздің мақсаты СК-мен уланудың жедел кезеңіндегі науқастарда жүрек-қантамыр жүйесінің клиникалық, зертханалық және аспаптық сипаттамаларын сипаттау болды.

Әдістер. Зерттеудің дизайны - бақылау, жағдай-бақылау болды. "Жағдайлар" жинағы Астанадағы №1 көпсалалы қалалық ауруханаға жатқызылған 21 науқас арасында жүргізілді. Мақсатты көрсеткіштер пациент жазбаларынан зертханалық және аспаптық деректерді көшіру арқылы тіркелді. Барлық «жағдайлар» бойынша «бақылау» «Семей қаласының медициналық университеті» КЕАҚ дәрігер-интерндерінен таңдалды(30 адам). Барлығынан шағымдар жиналды, систолалық және диастолалық қан қысымы деңгейі қолдарда (СҚҚ, ДҚҚ) және аяқтарда (СҚҚа, ДҚҚа) өлшеніп, әрі қарай тобық-иық индексі (ТИИ – СҚҚа-тың СҚҚ-ға қатынасы) анықталды, жүрек аускультациясы жасалды. Барлығына ЭКГ және ЭХО КГ жасалды.

Нәтижелер. ЖПАЗ есірткі тұтынушыларының жас медианасы 28 жас болды, есірткіні пайдаланбайтындар – 22. Негізгі топта ерлер (67,1%), бақылау тобында әйелдер (53,3%) басым болды. ЖПАЗ тұтыну құрылымында α-PVP басым болды(90,5%) және мефедрон (9,5%). ЖПАЗ есірткі тұтынушылары 47,6% жүрек ауруына шағымданған. Есірткі тұтынушылар тобындағы СҚҚ медианасы 133 мм сын.бағ., пульсі минутына 102 ретті құрады. ЭКГ-да синусты тахикардия 42,1% тіркелді.

Қорытындылар. СК улану кезінде анықталған негізгі зат α-ПВП болды. Ауа жетіспеушілігі сезімі (31,6%), ишемия (10,5%) ЭКГ-да көрініп, ЭХО КГ-да диастолалық дисфункция (15,8%) және гипокинез (31,6%) – тек α-PVP улануы бар науқастарда анықталған.

Түйінді сөздер: синтетикалық катинондар, кардиотоксикалық әсерлер, мефедрон, α-PVP

study was to describe the clinical, laboratory and instrumental characteristics of the cardiovascular system in people with SC intoxication in the acute period.

Methods. The design of the study is observational, "case-control". A set of "cases" was carried out among 21 patients hospitalized in the Multidisciplinary City Hospital No.1 of Astana. Target indicators were recorded by copying laboratory and instrumental data from patient medical histories. For all "cases", "controls" were selected from among the interns of the NPJSC "Semey Medical University" NPJSC (30 people). Complaints were collected from all, systolic and diastolic blood pressure levels were measured on the arms (SBPa, DBPa) and legs (SBPl, DBPl), with further determination of the ankle-shoulder index (ASI – the ratio of SBPl to SBPa), heart auscultation was performed. ECG and ECHOCG were performed for everyone.

Results. The median age of drug users of NPS was 28 years, non–drug users - 22. The main group was dominated by men (67.1%), the control group was mainly represented by women (53.3%). α-PVP (90.5%) and mephedrone (9.5%) prevailed in the structure of NPS consumption. Drug users of NPSs presented complaints about the heart in 47.6%. Median SBPa in the group of drug users was 133 mmHg, heart rate 102 beats per minute. On an ECG sinus tachycardia was registered in 42.1%.

Conclusions. The main substance diagnosed in SC poisoning was α-PVP. A feeling of lack of air (31.6%), ischemia (10.5%) on ECG, on ECHO CG diastolic dysfunction (15.8%) and hypokinesis (31.6%) were diagnosed only in patients with α-PVP poisoning.

Keywords: synthetic cathinones, cardiotoxic effects, mephedrone, α-PVP

Введение. Новые психоактивные вещества (НПВ) - большая группа запрещенных препаратов, обладающая высокой популярностью среди лиц молодого возраста. В мире известно о более 900 различных химических соединениях [1], которые продаются через интернет магазины с такими, не вызывающих подозрение, названиями, как «соли для ванн», «подкормка для растений», «ароматизаторы» и др. [2] НПВ, обладающие сходствами с амфетаминами, кокаином, реализуются по более доступным ценам, чем традиционные наркотические вещества. Благодаря постоянно обновляющейся структуре плохо определяются экспресс наркотестами. Все это способствует растущему интересу наркопотребителей к данным веществам. Большая половина НПВ представлена синтетическими катинонами (СК) [1], наиболее известными из которых являются α-pyrrolidinovalerophenone (α-PVP) и 4-метилметкатинон (мефедрон). Употребление СК приводит к различным неврологическим, психиатрическим и кардиотоксическим проявлениям. Кардиальные эффекты в виде тахикардии, гипертонии, ангинозных болей связаны с симпатомиметическим действием СК. Возбуждение симпатической нервной системы происходит за счет накопления моноаминов в синаптическом пространстве в результате блокирования транспортеров дофамина, норадреналина, серотонина. [1]. Известны летальные случаи в результате отравления СК. Основными причинами смерти являются острая интоксикация и ишемия миокарда с последующей остановкой сердца. [3]

Изучение кардиотоксических эффектов СК на крысах и клеточных структурах с использованием электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии (ЭХОКГ) началось еще в 2012 году. [4] Согласно различным описаниям клинических случаев кардиологических осложнений у пациентов с острой интоксикацией СК использование инструментальных методов исследования сердечно-сосудистой патологии проводилось строго по показа-

ниям. В результате поиска информации нами не было найдено исследований с рутинным изучением параметров ЭКГ и ЭХОКГ в интоксикационный период. Целью нашего исследования стало описание клинико-лабораторных и инструментальных характеристик сердечно-сосудистой системы у лиц с интоксикацией СК в острый период.

Материалы и методы. Дизайн исследования – обсервационное, «случай-контроль». Набор «случаев» проводился среди пациентов, госпитализируемых в многопрофильную городскую больницу №1 города Астана. Целевые индикаторы-показатели регистрировались путем выкопировки лабораторных и инструментальных данных из историй болезни пациентов. Локальной Этической Комиссией (Протокол №2 от 28.10.2020г.) было одобрено проведение исследования. В течение 6 месяцев мы обследовали 26 пациентов с острым отравлением НПВ. Всем пациентам при поступлении проводился экспресс наркотест (The NarcoCheck®) на мефедрон и α-PVP, а также тест-панель для определения 7 наркотиков (MOP, THC, TRA, EDDP, DZO, MDPV, K2+). Госитализированным с острым отравлением определяли тропониновый тест (Troponin-I, ТОО «HAN MEDTEST»). Из 26 пациентов 21 были с отравлением НПВ, которые вошли в исследование. Забор крови для обшего анализа, определения биохимических показателей (с отдельным подсчетом коэффициента де Ритиса - отношение аспартатаминотрансферазы (АСТ) к аланинаминотрасферазе (АЛТ)), в том числе, электролитов, коагулограммы был выполнен для всех пациентов с интоксикацией. Для всех «случаев» были подобраны «контроли» из числа врачей-интернов НАО «Медицинский университет Семей» (30 человек). У всех собраны жалобы, измерены уровни систолического и диастолического артериального давления на руках (САДр, ДАДр) и ногах (САДн, ДАДн), с дальнейшем определением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ – отношение САДн к САДр), проведена аускультация сердца. ЭКГ и ЭХО КГ проводились всем. Результаты заносились в электронную базу данных. Для статистического анализа применялись описательные методы статистики (проценты, медиана - Me, межквартильный размах - MP), критерий Краскела-Уоллиса использовался для оценки различий трех и более выборок, X2 Пирсона – для сравнения качественных показателей. Статистическая обработка проводилась в программе IBM SPSS Statistics 20.

Результаты. Медиана возраста наркопотребителей НПВ была 28 лет, не наркопотребителей – 22. В основной группе преобладали мужчины (67,1%), в контрольной – женщины (53,3%). Индекс массы тела (ИМТ) в основной группе был 23,3 кг/м2, в контрольной 20 кг/м2. В структуре потребления НПВ преобладал α-PVP (90,5%), мефедрон (9,5%). Были пациенты с сочетанным употреблением нескольких веществ (α-PVP, мефедрон, трамадол, бензодиазепин, дельта-9-тетрагидроканнабинол). Чаще всего отмечалось одновременное использование α-PVP и мефедрона (36,8%) (таблица 1). У многих пациентов не удавалось собрать анамнез о дозе, способе и времени после употребления, так как они скрывали факт отравления наркотическими веществами, ссылаясь только на алкоголь. В случаях, когда удалось расспросить пациентов, основным способом употребления НПВ являлось курение, назальный путь был предпочтителен в группе мефедрона. Медиана времени от момента употребления до госпитализации 7,3 часов. Все пациенты были доставлены в отделение бригадой скорой помощи, 35% из которых в бессознательном состоянии по шкале комы Глазго 9-10 баллов (сопор). Остальные были госпитализированы в возбужденном состоянии с признаками психотических симптомов.

Наркопотрбители НПВ предъявляли жалобы со стороны сердца в 47,6%. Ведущими жалобами при поступлении были сердцебиение (42,8%), чувство нехватки воздуха (28,6%), колющие кратковременные боли в левой половине грудной клетки (9,5%), купирующиеся самостоятельно. Сатурация кислорода у всех пациентов была выше 95%.

При аускультации сердца число сердечных сокращений (ЧСС) у наркопотребителей было 102 (14) ударов в минуту, в контрольной группе – 74 (21). САДр в основной группе составляло 133 (10) мм рт.ст., ДАДр – 80 (0) мм рт.ст., в контрольной – 110 (20) мм рт.ст. и 80 (10) мм рт.ст. соответственно. На ногах (САДн) в основной группе – 123 (20) мм рт.ст., ДАДн – 80 (10) мм рт.ст. Медиана ЛПИ (норма 0,9-1,3) была в основной группе 0,9 (0,08) в контрольной – 1,2 (0,21) (таблица 2). Ниже 0,9 ЛПИ у наркопотребителей НПВ встречался в 33%. Проведенные для всех пациентов тропониновые тесты были отрицательными. В общем анализе крови среди наркопотребителей НПВ отмечался лейкоцитоз 11,9 (10,8). В биохимическом анализе крови мочевина выше 7,3 ммоль/л была у 26,3% пациентов, креатинин выше 115 мкмоль/л в 15,8%. АЛТ выше 40 Ед/л наблюдалось в 31,6%, а АСТ свыше 40 Ед/л – в 52,6%. Коэффициент де Ритиса выше 1,73 встречался у пациентов в 47,6%. Показатели коагулограммы и электролитного состава были в пределах референсных значений.

По данным ЭКГ у пациентов с интоксикацией НПВ синусовая тахикардия наблюдалась в 42,1%, в контрольной группе – 3,3%. Синдром ранней реполяризации на ЭКГ был в 10,5% у наркопотребителей НПВ, а гипертрофия левого желудочка регистрировалась в 15,8% патологический зубец Q – 5,3%, блокада правой ножки пучка Гиса – 21,1% (таблица 2).

На ЭХО КГ гипертрофия левого желудочка подтвердилась в 15,8%. Трансмитральная диастолическая дисфункция левого желудочка регистрировалась в 31,6%. Снижение фракции выброса (ФВ) не отмечалось, медиана ФВ в основной группе 62 (4). Гипокинез наблюдался в 15,8% (таблица 2).

Обсуждение. В течение 6 месяцев нами было обследовано 26 пациентов с острым отравлением СК. Это группа НПВ, часто употребляемая молодыми людьми, преимущественно мужского пола, в возрасте от 18-35 лет. [5] Возраст пациентов, поступивших в многопрофильную городскую больницу, был 28 лет. В 67,1% наблюдались мужчины.

В нашем исследовании основным способом употребления СК было курение, назальный путь. Как известно, СК чаще используется перорально, назально и внутривенно. Причем, инъекционный путь преобладает среди опиоидных наркопотребителей, которые смешивают СК с опиатами. Реже используются ректальный способ, внутримышечный и капание в глаза. [5]

Таблица 1 – Структура потребления НПВ у пациентов, поступивших с острым отравлением

Сочетанное потребление	**α-PVP 19 (90,5%)**	**Мефедрон 2 (9,5%)**
мефедрон, n(%)	7(36,8)	-
опиоиды, n(%)	3(15,8)	2(100)
бензодиазепин, n(%)	1(5,3)	-
дельта-9-тетрагидроканнабинол, n(%)	2(10,5)	1(50)

Таблица 2 – Сравнительная характеристика групп

	α-PVP n=19 (37,2%)		**Мефедрон n=2 (3,9%)******		**Не наркопотребители n=30 (58,9%)**		**p**
Пол n(%)	**м 16 (84,2)**	**ж 3 (15,8)**	**м 1 (50)**	**ж 1 (50)**	**м 14 (46,7)**	**ж 16 (53,3)**	**x^2 Пирсона >0,05**
Возраст Me (MP)	31(12)		25		22(1)		Kruskal Wallis Test >0,05
Жалобы n(%): Сердцебиение Боли в груди Чувство нехватки воздуха	8(42,1) 2(10,5) 6(31,6)		1 - -		- 1(3,3) -		x2 Пирсона <0,05 >0,05 <0,05
АД Me (MP) мм рт.ст: САДр ДАДр САДн ДАДн ЛПИ	130 (10) 80 (0) 120 (20) 80 (10) 0,9 (0,08)		135 80 125 80 0,9		110(20) 80(10) 135 (30) 80 (3) 1,2 (0,21)		Kruskal Wallis Test >0,05 >0,05 >0,05 >0,05 >0,05
ЧСС Me (MP) уд/мин	104 (14)		99		74 (21)		>0,05
На ЭКГ n(%): Синусовая тахикардия Синусовая брадикардия РРЖ* ГЛЖ** Ишемия	8 (42,1) - 2 (10,5) 3 (15,8) 2 (10,5)		- - - - -		1 (3,3) 5 (16,7) - - -		x2 Пирсона <0,05 <0,05 >0,05 >0,05 >0,05
На ЭХО КГ n(%): Гипокинез ДД*** ГЛЖ	3 (15,8) 6 (31,6) 3 (15,8)		- - -		- - -		x2 Пирсона >0,05 <0,05 <0,05

*РРЖ – ранняя реполяризация желудочков
**ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
***ДД - диастолическая дисфункция левого желудочка
**** - вариативная статистика не рассчитана, в виду малочисленности наблюдений

Считается, что употребление нескольких наркотических веществ, сочетание различных СК могут служить причиной передозировок и, как следствие, летальных исходов. [5] В нашем исследовании чаще всего встречалось сочетание двух СК (α-PVP и мефедрон) в 36,8%. Несмотря на множество сообщений о клинических проявлениях острых отравлений трудно оценить риски того или иного СК в связи с постоянно меняющейся структурой наркотического вещества и недостаточным количеством доклинических работ. [5]

В нашем исследовании основными жалобами при поступлении были сердцебиение (42,8%), чувство нехватки воздуха (28,6%), колющие кратковременные боли в левой половине грудной клетки (9,5%). Причем, чувство нехватки воздуха встречалось только у пациентов с отравлением α-PVP. Тахикардия, гипертония, боли в груди, тахипноэ - частые кардиальные проявления острого отравления СК. [1,6,7,8,9] Медиана САДр в группе наркопотребителей составляла 133 мм рт.ст, ЧСС 102 ударов в минуту. На ЭКГ синусовая тахикардия была зарегистрирована только в 42,1%. Это объясняется тем, что пациентам с острым отравлением ЭКГ делали после седативной терапии. Многие пациенты поступали в отделение в состоянии возбуждения. Симпатомиметические эффекты связаны с двумя механизмами, в результате которых или блокируется обратный захват моноаминов за счет ингибирования транспортера, или увеличивается их высвобождение. Также может встречаться комбинация двух механизмов. СК обладают свойствами ингибирования транспортера норадреналина, но различаются ингибированием транспортера дофамина, серотонина и высвобождающим моноамины механизмом. К примеру, мефедрон, подобно кокаину, является неселективным ингибитором усвоения моноаминов и увеличивает высвобождение серотонина. Это и определяет различие клинических проявлений в интоксикационный период. Как нам известно, α-PVP обладает высокой токсичностью. Коагулопатия, повышенные показатели гематокрита, печеночных трансаминаз, креатинина, креатининфосфокиназы, гипонатриемия часто описываются в клинических случаях острых отравлений СК. [7,8,9,10] Миотоксичность и гепатотоксичность на фоне употребления СК обусловлена нарушением целостности клеточной мембраны, истощенным уровнем аденозинтрифосфата и высокой концентрацией митохондриального супероксида в клетках. [8] В нашем исследовании в биохимическом анализе крови повышение мочевины отмечалось в 26,3%, креатинина - 15,8%, АЛТ - 31,6%, АСТ - 52,6%. Коэффициент де Ритиса выше 1,73 встречался у пациентов в 47,6%, что может указывать на поражение сердечной мышцы.

Синдром ранней реполяризации желудочков в нашем исследовании отмечался в 10,5%. Как нам известно, РРЖ связана с повышенной частотой внезапной смерти у пациентов с органической патологией сердца. [11] Pedro Miguel Oliveira Azevedo и др. провели ретроспективное когортное исследование с участием 85 пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, которым была проведена магнитно-резонансная томография сердца и ЭКГ. РРЖ была в 10,6%. Пациенты с РРЖ имели большую индексированную массу миокарда левого желудочка по сравнению с пациентами без нее. [12] В цель нашего исследования не входило изучение связи патерна РРЖ и ГЛЖ у пациентов с отравлением СК, но это может стать новой гипотезой для следующего научного поиска.

Kamesh Sivagnanam и другие описали случай кардиомиопатии на фоне употребления мефедрона и метилендиоксипировалерона. На ЭХО КГ у данного пациента отмечалась дилатация полостей с ФВ 15-20% и общей гипокинезией. Ишемическая болезнь сердца была исключена. При повторном осмотре через 20 недель ФВ повысилась до 52%. [13] В нашем исследовании сегментарный гипокинез отмечался в 15,8% с сохраненной ФВ на ЭХО КГ. Тропониновые тесты были у всех пациентов отрицательные. По данным ЭХО КГ диастолическая дисфункция диагностировалась в 31,6%. К сожалению, нами не было найдено информации об описании диастолической функции у пациентов с острым отравлением СК.

СК (меткатинон) начали использовать еще в середине прошлого века в качестве антидепрессанта. Амфепрамон и метафепрамон (также СК) применяли для лечения ожирения, а пировалерон при хронической усталости. В связи с побочными явлениями их перестали использовать в дальнейшем. Еще один СК (бупропион) назначали при депрессии и отказе от курения. Есть данные о самостоятельном использовании СК подростками с синдромом дефицита внимания и гиперактивности. Несмотря на первоначальный терапевтический эффект данных веществ, в настоящее время СК являются проблемой общественного здравоохранения в связи с ростом употребления их, а также психическими, кардиологическими, неврологическими осложнениями и летальными исходами. [8,14] Увеличение количества новых доступных СК, вызывающих токсическое отравление при употреблении малых доз, требует от клинических, судебно-токсикологических служб постоянного обновления методов диагностики и своевременных превентивных мер. [14]

Выводы. Основным диагностированным веществом при отравлении СК было α-PVP. Чувство нехватки воздуха (31,6%), РРЖ (10,5%), ишемия (10,5%), ГЛЖ (15,8%) на ЭКГ, подтвержденная на ЭХО КГ, диастолическая дисфункция левого желудочка (15,8%) и гипокинез (31,6%) - диагностированы только у пациентов при отравлении α-PVP.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Simão AY, Antunes M, Cabral E, Oliveira P, Rosendo LM, Brinca AT, et al. An Update on the Implications of New Psychoactive Substances in Public Health. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2022;19(8). Available from: /pmc/articles/PMC9028227/ doi: 10.3390/IJERPH19084869/S1

2 Majchrzak M, Celiński R, Kuś P, Kowalska T, Sajewicz M. The newest cathinone derivatives as designer drugs: an analytical and toxicological review. Forensic Toxicol [Internet]. 2018;36(1):33. Available from: /pmc/articles/PMC5754390/ doi: 10.1007/S11419-017-0385-6

3 Schifano F, Napoletano F, Arillotta D, Zangani C, Gilgar L, Guirguis A, et al. The clinical challenges of synthetic cathinones. Br J Clin Pharmacol [Internet]. 2020;86(3):410. Available from: /pmc/articles/PMC7080616/ doi: 10.1111/BCP.14132

4 Radaelli D, Manfredi A, Zanon M, Fattorini P, Scopetti M, Neri M, et al. Synthetic Cannabinoids and Cathinones Cardiotoxicity: Facts andPerspectives. Curr Neuropharmacol [Internet]. 2021;19(11):2038. Available from: /pmc/articles/PMC9185792/ doi: 10.2174/1570159X19666210412101929

5 Riley AL, Nelson KH, To P, López-Arnau R, Xu P, Wang D, et al. Abuse potential and toxicity of the synthetic cathinones (i.e., “Bath salts”). Neurosci Biobehav Rev [Internet]. 2020;110:150. Available from: /pmc/articles/PMC8617600/ doi: 10.1016/J.NEUBIOREV.2018.07.015

6 Patocka J, Zhao B, Wu W, Klimova B, Valis M, Nepovimova E, et al. Flakka: New Dangerous Synthetic Cathinone on the Drug Scene. Int J Mol Sci [Internet]. 2020;21(21):1–14. Available from: /pmc/articles/PMC7663692/ doi: 10.3390/IJMS21218185

7 Umebachi R, Aoki H, Sugita M, Taira T, Wakai S, Saito T, et al. Clinical characteristics of α-pyrrolidinovalerophenone (α-PVP) poisoning. Clin Toxicol (Phila) [Internet]. 2016;54(7):563–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27227375/ doi: 10.3109/15563650.2016.1166508

8 Correia B, Fernandes J, Botica MJ, Ferreira C, Quintas A. Novel Psychoactive Substances: The Razor’s Edge between Therapeutical Potential and Psychoactive Recreational Misuse. Medicines [Internet]. 2022;9(3):19. Available from: /pmc/articles/PMC8950629/ doi: 10.3390/MEDICINES9030019

9 Yeh HT, Chen HY, Liu SW, Weng TI, Fang CC, Yu JH, et al. Clinical Presentations and Predictors of In-Hospital Mortality in Illicit Drug Users in the New Psychoactive Substances (NPS) Endemic Era in Taiwan. Toxics [Internet]. 2022;10(7). Available from: /pmc/articles/PMC9317329/ doi: 10.3390/TOXICS10070386/S1

10 Luethi D, Liechti ME. Designer drugs: mechanism of action and adverse effects. Arch Toxicol [Internet]. 2020;94(4):1085. Available from: /pmc/articles/PMC7225206/ doi: 10.1007/S00204-020-02693-7

11 Cheng YJ, Li ZY, Yao FJ, Xu XJ, Ji CC, Chen XM, et al. Early repolarization is associated with a significantly increased risk of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in patients with structural heart diseases. Hear Rhythm [Internet]. 2017;14(8):1157–64. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28416467/ doi: 10.1016/J.HRTHM.2017.04.022

12 Azevedo PMO, Guerreiro C, Ladeiras-Lopes R, Ferreira N, Faria R, Barbosa R, et al. Early Repolarization Pattern and Left Ventricular Mass in Hypertrophic Cardiomyopathy. Cardiology [Internet]. 2020;145(5):303–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32018270/ doi: 10.1159/000505639

13 Sivagnanam K, Chaudari D, Lopez P, Sutherland ME, Ramu VK. “Bath salts” induced severe reversible cardiomyopathy. Am J Case Rep [Internet]. 2013;14:288–91. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23919103/ doi: 10.12659/AJCR.889381

14 Júnior EF, Leite BHM, Gomes EB, Vieira TM, Sepulveda P, Caldas ED. Fatal cases involving new psychoactive substances and trends in analytical techniques. Front Toxicol [Internet]. 2022;4:1033733. Available from: /pmc/articles/PMC9640761/ doi: 10.3389/FTOX.2022.1033733

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.

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.

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 А.М., докторант 3 года НАО «Медицинский университет Семей, aynur.shukimbayeva@mail.ru, г. Павлодар, РК, +7(701)9376085, ORCID: 0000-0002-4240-3663
Прилуцкая М.В., phD, и.о. ассоциированного профессора кафедры персонализированной медицины Павлодарского филиала НАО «Медицинский университет Семей», г. Павлодар, РК, ORCID: 0000-0002-9099-316X
Мансурова Д.А., phD, заведующая кафедрой терапии НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, РК. ORCID: 0000-0003-2439-2056
Сенцов В.Г., д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и токсикологии Уральского государственного медицинского университета, г. Екатеринбург, РФ.
Башинская Г.Н., врач токсиколог высшей категории многопрофильной городской больницы №1, г. Астана, РК.
Ответственная за переписку Шукимбаева А.М. 87019376085, aynur.shukimbayeva@mail.ru

Алынды: 22 ақпан 2023 / Қабылданды: 11 сәуір 2023 / Онлайн жарияланды: 30 сәуір 2023 ж.
ӘОЖ 616.6.02.613.62
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.39.15.020

С.К.Қарабалин, Л.Ж. Орақбай, А.Н.Адилханова, М.М.Қалимолдин, Ә.Б.Сыздықова[3]
НУО «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» , Алматы, Қазақстан

АЛҒАШ РЕТ АНЫҚТАЛҒАН КӘСІБИ СЫРҚАТТАНУШЫЛЫҚТЫҢ ӨЗЕКТІ МӘСЕЛЕЛЕРІ

Түйін: *Мақалада кәсіби сырқаттанушылық деңгейі, алғаш рет анықталған кәсіби аурулардың таралу ерекшеліктері, жұмысшылардың денсаулық жағдайындағы бұзылулардың дамуынына себеп болған кәсіби тәуекелдер талданды.*
Мақалада алғашқы рет кәсіби аурумен сырқаттанған науқастар арасындағы кәсіби патология диагнозы оқиғаларының сандық сипаты мен үлесі зерттелген. Кәсіби аурумен сырқаттанған адамдар арасында кәсіби аурулардың біріктірілген патологиясының таралуызерттелген. Кәсіби патологияның пайда болу жағдайларын талдау барысында кәсіби тәуекел себептерін анықталды.
Түйінді сөздер: *алғаш рет анықталған кәсіби сырқаттанушылық, кәсіби тәуекелдер, кәсіптік патологиялық қызмет, мерзімді медициналық байқау, біріктірілген кәсіби патология.*

С.К.Карабалин, Л.Ж. Орақбай, А.Н.Адилханова, М.М.Калимолдин, А.Б.Сыздыкова
НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет» , Алматы, Республика Казахстан

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ

Резюме: В статье проанализированы уровень профессиональной заболеваемости, особенности распространения впервые выявленных профессиональных заболеваний, профессиональные риски, обусловившие развитие нарушений в состоянии здоровья работников.
В статье впервые исследуется количественный характер и доля случаев диагностики профессиональной патологии среди больных с профессиональным заболеванием. Выявлена Распространенность комбинированной патологии профессиональных заболеваний среди лиц, страдающих профессиональными заболеваниями. В ходе анализа случаев возникновения профессиональной патологии были выявлены причины профессионального риска.
Ключевые слова: впервые выявленная профессиональная заболеваемость, профессиональные риски, профессиональная патологическая деятельность, периодическое медицинское наблюдение, интегрированная профессиональная патология.

S.K.Karabalin, L.Zh. Orakbai, A.N.Adilkhanova, M.M.Kalimoldin, A.B.Syzdykova
«Kazakh-Russian medical university», Almaty, Kazakhstan

ACTUAL PROBLEMS OF PROFESSIONAL MORBIDITY IDENTIFIED FOR THE FIRST TIME

Resume: The article analyzes the level of occupational morbidity, the peculiarities of the spread of newly identified occupational diseases, occupational risks that caused the development of disorders in the state of health of employees.
The article for the first time examines the quantitative nature and the proportion of cases of diagnosis of occupational pathology among patients with occupational disease. The prevalence of combined pathology of occupational diseases among persons suffering from occupational diseases was revealed. During the analysis of cases of occupational pathology, the causes of occupational risk were identified.
Keywords: newly identified occupational morbidity, occupational risks, occupational pathological activity, periodic medical supervision, integrated occupational pathology.

Кіріспе. Жұмысшы қауымның денсаулығын қорғау кез келген мемлекеттің өзекті мәселесі болып табылады. Қазақстанда зиянды еңбек жағдайларында жұмыс істейтіндердің денсаулығын қорғау қолданыстағы заңнамалық актілерге және республикалық маңызы бар нормативтік-құқықтық құжаттамаларға негізделген. Еліміздің негізгі заңы ҚР Конституциясының 2-тармағының, 24-бапына сәйкес: әр азаматта қауіпсіздік және

гигиена талаптарына сай келетін еңбек жағдайы болуы керектігі анық көрсетілген. Егемендік алғаннан бері жүріп жатқан біздің елдегі әлеуметтік-экономикалық өзгерістер көптеген салаларды қамтыды, соның ішінде, өнеркәсіп салаларында медициналық-санитарлық бөлімдердің жаппай қысқаруы жұмыс істейтін халыққа, әсіресе жұмыс орындарында медициналық көмек көрсету деңгейінің төмендеуіне әкеп соқты[1].

Кейінгі жылдары жарияланған ғылыми мақалаларда зиянды жұмыс орнында қызмет ететін көптеген жұмысшылардың кәсіби денсаулығы нашарлауы, оның ішінде кәсіби зақымданудың бастапқы және айқын белгілері бар адамдар бар екендігі көрсетілді [2].

Ұзақ жылдар бойы кәсіби аурулардың ағымын бақылау қазіргі кезеңде кәсіби аурулар клиникасының айтарлықтай өзгергенін көрсетті. Соңғы жылдары кәсіби зақымдану құрамында көпэтиологиялық және мультифакторлық кәсіби аурулар басым екендігін байқауға болады болады. Дегенмен, кәсіби ауруды ерте, алғашқы белгілерін дер кезінде анықтау қазіргі уақыттық өзекті мәселесі болып табылады. Кәсіби ауруды ерте анықтауда сапалы жүргізілген мерзімді медициналық байқаудың маңызы зор [3 - 5].

Бұл жұмыстың мақсаты кәсіби сырқаттанушылық деңгейін, алғаш рет анықталған кәсіби аурулардың таралу ерекшеліктерін анықтап, жұмысшылардың денсаулық жағдайындағы бұзылулардың дамуынына себеп болған кәсіби тәуекелдерді бағалау болып табылады.

Зерттеу материалдары мен әдістері. Зерттеу нысаны кәсіби аурулар туралы 2019-2021 жылдардың клиникалық статистикалық көрсеткіштері, республикалық санитарлы-эпидемиологиялық орталығының мәліметтерімен кәсіби ауру оқиғаларын тергеу актілері. Жұмыс орнын зерттеу «Р 2.2.2006-05 Жұмыс ортасы мен еңбек процесінің факторларын гигиеналық бағалау. Еңбек жағдайларының критерийлері мен жіктелуі» әдістемесі бойынша жүргілген.

Нәтижелері. 2019-2021 жылдары республикада зиянды және қауіпті еңбек жағдайларында жұмыс істейтіндердің саны 2019 жылы 500399 адам болса, 2021 жылы - 600070 адамды құрады, оның ішінде әйелдер 18,5% - дан 22,5% - ға дейін. Қолайсыз еңбек жағдайларында жұмыс істейтін әйелдердің жоғары үлес салмағы Павлодар (30,1%), Жамбыл (24,5%) және Қостанай (22,4%) облыстарында байқалды.

Республикадағы алғашқы рет кәсіби аурумен сырқаттану көрсеткіштері талданды. 1-кестеде кәсіптік аурулар клиникасының статистикалық деректері бойынша алғашқы рет кәсіби аурумен сырқаттану көрсеткіштеріне талдау ұсынылған.

1-кестеден көріп отырғанымыздай, 2021 жылы республика бойынша 2019 жылмен салыстырғанда науқастар саны бойынша да, кәсіби патологияның диагноздарының жалпы саны бойынша да алғашқы рет анықталған кәсіби аурумен сырқаттанудың өсуі байқалады. 2022 жылы кәсіби ауру 255 пациентте анықталса, олардағы кәсіби нозология түрлерінің 455оқиғасы тіркелді, бұл 2019 жылмен (193 пациент және 351 нозология түрі) салыстырғанда жоғары.

Алғашқы рет кәсіби аурумен сырқаттану бар адамдардың сипаттамасы 2-кестеде келтірілген.

2021 жылы зиянды өндірістік факторлардың әсерінен

Кесте 1 - Алғашқы рет кәсіби аурумен сырқаттанушылық мен кәсіби ауруы оқиғасының сандық сипаттамасы

Жылдар	Ауруханалық		Амбулаториялық		Аурулар жалпы саны	Оқиғалар жалпы саны
	аурулар саны	оқиғалар саны	аурулар саны	оқиғалар саны		
2019	158	158	35	193	193	351
2020	136	171	31	96	167	267
2021	224	415	31	40	255	455

Ескертпе: әрбір кәсіби ауру диагнозы «оқиға» болып есептеледі, бір ауруда бірнеше диагноз анықталуы мүмкін

Кесте 2 - Алғашқы рет кәсіби аурумен сырқаттанған науқастардың сандық сипаттамасы (абс. %)

Кәсіби аурулардыңклиникалық топтары	2019		2020		2021	
	n	%	n	%	n	%
1.Химиялық факторлардың әсерінен болатын аурулар	13	6,7	11	6,6	6	2,3
2.Өнеркәсіптік аэрозольдер әсерінен болатын аурулар	78	40,4	75	44,9	116	45,5
3.Физикалық факторлардың әсерінен болатын аурулар	16	8,4	10	6	5	2
4.Функционалдық асқын жүктемеден/кернеуліктен пайда болатын кәсіби аурулар	80	41,4	71	42,5	128	50,2
5.Биологиялық факторларының әсерінен болатын кәсіби аурулар	5	2,6	-	-	-	-
6.Аллергиялық кәсіби аурулар	1	0,5	-	-	-	-
Жиынтығы	193	100	167	100	255	100

алғашқы кәсіби аурулары бар пациенттер арасында үлес салмағы бойынша жекелеген ағзалар мен жүйелердің функционалдық шамадан тыс жүктелуден туындайтын аурулары бар пациенттер бірінші орынды иеленетіндігі анықталды, яғни 128 адамда (50,2%), ал 2020 жылы -75 адам, 42,5%, 2019 жылы –78 адам, 41,4% құрады.

Екінші орында өнеркәсіптік аэрозольдердің әсерінен болатын аурулары бар науқастар - 116 адам (45,5%), ал 2020 жылы – 44,9%, 2019 жылы - 40,4%, ал үшінші орында - химиялық факторлардың әсерінен болатын аурулары бар науқастар – 6 адам (2,3%), ал 2020 жылы – 11 адам (6,6%), 2019 жылы – 13 адам (6,7%). Төртінші орынды физикалық факторлардың әсерінен аурулары бар науқастар алады-5 пациент (2%), ал 2020 жылы -10 (6%), 2019 жылы -16(8,4%).

Сырқаттанған науқастартарға кәсіби ауру диагнозы қойылған оқиғалардың сандық сипаты мен үлесі 3 – кестеде келтірілген.

Алғашқы рет кәсіби аурумен сырқаттанған науқастар арасындағы кәсіби патология диагнозы оқиғаларының сандық сипаты мен үлесін талдау нәтижесі бойынша анықталды: 2021 жылы сүйек бұлшық ет жүйесі мен дәнекер тін аурулары - бірінші орында, яғни оқиға саны 208, оның үлесі 45,7 пайызды құрайды, ал екінші орында - тыныс алу ағзасы кәсіби аурулары, олардың үлесі: 29,0 пайыз, оқиға саны 132.

Үшінші орында жарақаттар мен уланулар: 13,2 пайыз, оқиға саны 60.2019 жылғы науқастар арасындағы кәсіби патология диагнозы оқиғаларының сандық сипаты мен үлесі көрсеткіштерімен салыстырғанда саны төмен болғанмен үлесі бойынша бірінші, екінші орындағы аурулар 2021 жылмен бірдей, тек үшінші орындықұлақ есту ағзасы аурулары ие болды.Ал 2020 жылғы көрсеткіштер төмен болу себебі коронавирус пандемиясымен байланысты.

Заманауи технологиялар мен жабдықтарды, ағзаны қорғау құралдарын, еңбек процесін нормалау мен стандарттаудың озық әдістерін енгізгеніне қарамастан, бұл өндірістік факторлардың әсер ету қарқындылығының төмендеуіне әкелуі мүмкін. Бірақ олардың біріккен әсері (ауаның жоғары шаңдануы, шу, діріл мен салқындатқыш микроклиматы) аралас кәсіби патологияны қалыптастырады, яғни бір адамда бірнеше кәсіби ауру диагнозы анықталады.

Біз осы көрсеткіштерді 2000 жылдардың басындағы мәліметтермен салыстырып зерттедік, олар 4-кестеде көрсетілген.

4-кестеден көріп отырғанымыздай 2019-2021 жылдары 205 адамда кәсіби аурулардың екі түрі анықталған, бұл 2002-2004 жылдармен 144 адам салыстырғанда анағұрлым жоғары, ал үш диагнозы бар аурулар да өте көп тіркелген 2019-2021 жылдары 61 адамда, ал 2002-2004 жылдарын 32 адамда, төрт диагноз 7 және 4 адамда табылған, тіпті бес кәсіби аурудың диагнозы 3 адамға қойылған.

Сонымен кейінгі жылдары алғашқы рет кәсіби аурумен сырқаттанған адамдар арасында кәсіби аурулардың біріктірілген патологиясының таралуы көбейіп келеді. Кәсіби аурумен сырқаттанған адамдар арасында кә-

Кесте 3 - Алғашқы рет кәсіби аурумен сырқаттанған науқастар арасындағы кәсіби патология диагнозы оқиғаларының сандық сипаты мен үлесі (n. %)

Кәсіби аурулардың АХЖ 10 сәйкес түрлері	2019		2020		2021	
	n	%	n	%	n	%
Инфекциялық аурулар (А 15, А 23)	6	1,7	0	-	0	-
Жүйке жүйесі аурулары (G 62,8)	1	0,3	0	-	3	0,7
Құлақ есту ағзасы аурулары (Н90,3)	61	17,4	40	15,0	52	11,4
Тыныс алу ағзасы аурулары (J 41.8, J62, J63, J65, J45)	111	31,6	100	37,4	132	29,0
Сүйек бұлшық ет жүйесі мен дәнекер тін аурулары (М 15, М19, М 54.1)	129	36,8	98	36,7	208	45,7
Тері және тері асты аурулары (L 23)	0	-	0	-	0	-
Жарақаттар, уланулар және сыртқы себептер салдары (Т 52-Т75,2)	43	12,2	29	10,9	60	13,2
Барлығы	351	100,0	267	100,0	455	100,0

Кесте 4 - 2002-2004жж және 2019-2021 жылдар кезеңдеріндегі алғашқы рет кәсіби аурумен сырқаттанған адамдар арасында кәсіби аурулардың біріктірілген патологиясының таралуы

р/н	Бір адамдағы кәсіби ауру саны	2002	2003	2004	Барлығы	2019	2020	2021	Барлығы
1	2 диагнозы бар	54	43	47	144	46	61	98	205
2	3 диагнозы бар	6	13	13	32	30	14	17	61
3	4 диагнозы бар	1	1	2	4	4	2	1	7
4	5 диагнозы бар					3	0	0	3
	Жиынтығы	61	57	62	180	83	77	116	276

сіби аурулардың біріктірілген патологиясының таралуы ерекшеліктері зиянды өндірістік факторлары салдарынан туындайтын кәсіби тәуекелдерге байланысты. Кәсіби тәуекелдерді анықтау оны басқарып, реттеуге мүмкіндік береді. Біз кәсіби тәуекелдерді анықтауды өндірістік факторларының гигиеналық зерттеулері нәтижелері мен жұмыс орнын тексеру актілері бойынша жүргілдік.

Қарқындылық дәрежесі бойынша зиянды өндірістік факторлардың ШРЕК деңгейінің 1-2 есе артуы түсті металлургия саласында байқалатынын көрсетті, оның кездесу саны - 191. Бірінші орында: физикалық шамадан тыс жүктеме -72 рет, содан кейін жергілікті діріл – 51 рет, құрамында кремний бар шаң 35 рет және шу 33 рет кездесті. Көмір өнеркәсібінде 1-2 еседен асу 105 рет кездесті. Химия өнеркәсібінде ШРЕК 3-5 есе фосфор - 14 рет. Қара металлургияда шу деңгейінің 1-2 есе артуы–8 рет. Осыған байланысты, осы аталған өнеркәсіп салаларында кәсіптік сырқаттанушылықтың даму қаупі, яғни кәсіби тәуекелі жоғары.

Кәсіби патологияның пайда болу жағдайларын талдау барысында өндірістік және өнеркәсіптік кәсіби тәуекел себептерін анықтадық. Олардың ішінде технологиялық процестердің жетілмегендігінің үлесі - 52,3%, ал жабдықтар, машиналар конструкцияларының жетілмегендігі - 42,9% құрады, жалпы үлесі - 95,2%. Санитарлық-технологиялық қондырғылардың жетілмегендігі - 1,8%, жұмыс орындарының жетілмегендігі -1,1% болды. Белгіленген еңбек және демалыс режимінің бұзылуы - 0,7%, жеке қорғаныс құралдарын қолданбау - 0,3%, қауіпсіздік ережелерін бұзу - 0,9%.

Өнеркәсіптің әртүрлі салаларында кәсіптік аурулардың таралуын талдау 50,7% - дан астамы түсті металлургия кәсіпорындарында, көмір өнеркәсібінде - 44,2%, химия өнеркәсібінде - 2,1%, қара металлургияда-1,3% тіркелгенін көрсетті. Кәсіби аурулардың көп таралған өнеркәсіп орындарына «Қазақмыс корпорациясы», «Арселор Миттал Теміртау» және «Қазфосфат» жатады.

Осылайша, кәсіптік аурушаңдық бойынша материалдарды талдау республикада кәсіптік аурулардың алдын алу және ерте анықтау жұмыстары төмен деңгейде жүргізіліп жатқанын көрсетті. Алматы және Астана қалаларында және ірі облыс орталықтарында кәсіби патология орталықтары ұйымдастырылмаған. Еліміздегі жалғыз Ұлттық еңбек гигиенасы және кәсіптік аурулар орталығы (Қарағанды қ.) 2018 жылы жойылды, сүйтіп, кәсіби аурулардың алдын алу қызметі толық жүргізілмей отыр. Міне осыған байланысты кәсіптік ауруларды ерте анықтау, алдын-алу мәселелерін шешу үшін халықаралық стандарттарға сәйкес келетін Еңбек медицинасы қызметін жаңадан ұйымдастыру қажеттігі туындап отыр.

Алынған нәтижелер бойынша келесі тұжырымдар жасалды:

1.Кәсіби патологиясы бар адамдардың ішінде алғашқы рет кәсіби аурумен сырқаттану көрсеткішінің өсуі байқалады, оның ішінде бір науқаста бірнеше кәсіби диагноздың тіркелуі көбейіп келеді.

2.Кәсіби аурулардың біріктірілген патологиясының дамуы ерекшеліктері зиянды өндірістік факторлары салдарынан туындайтын кәсіби тәуекелдерге байланысты, талдау барысында өндірістік және өнеркәсіптік кәсіби тәуекел себептерін анықтауға болады.

3.Алғаш рет анықталған кәсіби аурулардың жиі анықталған жұмыс орындарына түсті металлургия кәсіпорындары, көмір өнеркәсібі және химия өнеркәсібі жатады.

4.Алғашқы кәсіби аурулары бар пациенттер арасында үлес салмағы бойынша жекелеген ағзалар мен жүйелердің функционалдық шамадан тыс жүктелуден туындайтын аурулар бірінші орында, екінші орында – өнеркәсіптік аэрозольдердің әсерінен болатын аурулар, ал үшінші орында химиялық факторлардың әсерінен туындаған аурулары бар науқастар.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1 Профзаболеваемость в Казахстане / Г.М.Джакупбекова,А.У.Аманбекова, А.О.Газизова и др.//Медицина труда и промышленная экология. - 2014. - №8.-С.5-8

2 Дивеева Н.И. Меры профилактической медицины на рабочем месте и специальная оценка условий труда/ Сборник трудов XIII ежегодной научно-практической конференции. Санкт-Петербург, 2021. – С.101 – 107.

3 Шастин А.С.Гурвич В.Б., Газимова В. и др. Периодические медицинские осмотры: проблемы учета в национальной системе "медицина труда" // Здоровье населения и среда обитания. -2020. -№12 (333). – С. 43 - 49.

4 Медицина труда: учеб. пособие. 1-часть2-ое издание /Под ред. С.К.Карабалина/. Алматы, Издательство «АҚНҰР», 2016.– С. 7-23.

5 Денисенко А.Ф., Ляшенко Е.Г., Боева И.А. и др. Профессиональные и производственно-обусловленные заболевания - перспективы гармонизации в медицине труда //Вестник гигиены и эпидемиологии.- 2020. -№2. Т.24. – С.151 -156

6 Н.А.Мухин и др. Кәсіптік аурулар : оқулық М., 2021. -392 б.

7 Э.Р. Шайхисламова и др. Основы профилактики профессиональных заболеваний и вопросы экспертизы у работников, занятых добычей медно-цинковых руд // Общественное здоровье и здравоохранение. - 2020. - №1. - С.21-27.

8 Гимаева З.Ф. Функциональные изменения кардиоваскулярной системы у работников, занятых в сфере добычи полезных ископаемых // Общественное здоровье и здравоохранение. - 2019. - №1. - С.24-29.

9 Ш. Автахунов, Л.Ж. Оракбай, А.Т.Маншарипова Изучение рационального питания студентов, занимающихся умственным трудом // Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины. –2019.– №4(26).–С.70-71.

10 Рахметова А.М. и др. Состояние иммунного статуса у рабочих резинотехнического производства// Вестник КазНМУ. - 2019.-№3. - С. 206-209.

11 Рахметова А.М. и др. Оценка клинико-функционального состояния органов дыхания у рабочих резинотехнического производства// Вестник КазНМУ. - 2019.-№3. - С. 204-205.

12 Сайлыбекова А.Қ., Карабалин С.Қ., Аскарбаева А.Н. Локомотив депосындағы жөндеу цехынаң жұмыс аймағы аусын гигиеналық бағалау// Вестник КазНМУ. - 2019.-№2.- С. 134-136.

13 Ш.Ә. Теміркулова, М.О., Мусакова, З.Қ. Джакипбековаж.б. Дегенеративті буын аруларының кәсібі факторлармен байланысы // Вестник КазНМУ.

- 2018.- №2.- С.444-446.
14 Карабалин С., Темірлан А. Қазақстандағы жұмысшы қауымның денсаулығын қорғау қызметін ұйымдастырудың өзекті мәселелері // Вестник КазНМУ. - 2018. - №2.- С.446-448.

REFERENCES

1 Occupational disease in Kazakhstan / G.M.Dzhakupbekova, A.U.Amanbekova, A.O.Gazizova et al.//Occupational medicine and industrial ecology. - 2014. -No.8.- P.5-8
2 Diveeva N.I. Preventive medicine measures at the workplace and special assessment of working conditions/ Proceedings of the XIII Annual Scientific and Practical Conference. St. Petersburg, 2021. – pp.101 - 107
3 Shastin A.S.Gurvich V.B., Gazimova V. et al. Periodic medical examinations: problems of accounting in the national system "occupational medicine" // Public health and habitat. -2020. -№12 (333). – Pp. 43-49.
4 Occupational medicine: studies. stipend. 1-part of the 2nd edition /Edited by S.K.Karabalin/. Almaty, Publishing House "AKNUR", 2016.– pp. 7-23.
5 Denisenko A.F., Lyashenko E.G., Boeva I.A., etc. Occupational and production-related diseases - prospects for harmonization in occupational medicine // Bulletin of Hygiene and Epidemiology.- 2020. -No.2. Vol.24. – pp.151 -156
6 N. A. Mukhin and Dr. Occupational diseases: textbook M., 2021. -392 P.
7 E. R. Shaikhislamova and Dr. The main prevention of professional injuries and issues of expertise of workers, employment of medical and cynical people // Public Health and health. - 2020. - №1. - pp. 21-27.
8 Gimaeva Z. F. functional changes in the cardiovascular system of workers, employed in the field of field of study //Public Health and health. - 2019. - №1. - pp. 24-29.
9 Sh. Avtakhunov, L. zh. Orakbay, A. T. Mansharipova to study the rational diet of students who are employed by the working people // actual problems of theoretical and clinical medicine. –2019.– №4(26).–P. 70-71.
10 Rakhmetova a.m. and Dr. The immune status of working rubber production// Bulletin of Kaznsu. - 2019. - №3. - pp. 206-209.
11 Rakhmetova a.m. and Dr. Selection of clinical and functional organization of bodies of working rubber production / / Bulletin of Kaznsu. - 2019. - №3. - p. 204-205.
12 Saylybekova A. K., Karabalin S. K., Askarbayeva A. N. hygienic assessment of the operation area of the repair shop at The Locomotive Depot// Vestnik Kaznsu. - 2019. - No. 2. - pp. 134-136.
13 Temirkulova Sh. A., Musakova M. O., Dzhakipbekova Z. K.B. The relationship of the profession of beauties of the degenerative generation with factors // Vestnik Kaznsu. - 2018. - №2. - p. 444-446.
14 Karabalin S., Temirlan A. actual problems of organizing the health protection service of the working community in Kazakhstan // Vestnik Kaznsu. - 2018. - №2. - p. 446-448.

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.

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.

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:
Қарабалин Серік Қарабалаевич медицина ғылымдарының докторы, МЕББМ «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» гигиена және эпидемиология кафедрасының профессоры, Байланыс нөмірі: +77066386127 , e-mail: serik.sk@inbox.ru
Орақбай Лязат Жадігерқызы медицина ғылымдарының докторы, доцент МЕББМ «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» гигиена және эпидемиология кафедрасының меңгерушісі, Байланыс нөмірі: +77714072466 , e-mail: l.orakbai@medkrmu.kz
Адилханова Ажар Наврузбаевна доктор PhD, МЕББМ «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» гигиена және эпидемиология кафедрасының аға оқытушысы, Байланыс нөмірі: +77757204572 , e-mail: a.adilkhanova@medkrmu.kz
Қалимолдин Маутбек Маутенович медицина ғылымдарының кандидаты, МЕББМ «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» гигиена және эпидемиология кафедрасының аға оқытушысы, Байланыс нөмірі: +77476191062 , e-mail: kalimoldin_mautbek@mail.ru
Сыздықова Әзиза Біржанқызы медицина ғылымдарының магистрі, МЕББМ «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» гигиена және эпидемиология кафедрасының оқытушысы, Байланыс нөмірі: +77477987721, e-mail: a.syzdykova@medkrmu.kz

Получена: 02 января 2023 / Принята: 21 февраля 2023 / Опубликована online: 30 апреля 2023 г.
УДК: 616.741-01-174
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.46.73.021

Г.М. Аденова
Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ»

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ОРГАНИЗАЦИИ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ БОЛЬНЫМ С ОНМК

Резюме: *Ситуация по сердечно-сосудистым заболеваниям в Республике Казахстан на сегодняшний день остается неблагоприятной. Острые нарушения мозгового кровообращения имеют важное медико-социальное значение, что определяется их существенной долей в структуре заболеваемости и смертности населения, высокими показателями временной нетрудоспособности и первичной инвалидности. Результативность лечения больных с данной патологией во многом зависит от правильной организации медицинской помощи. Ранняя госпитализация больных с ОНМК, медицинская помощь в остром периоде инсульта, своевременное проведение реабилитационных мероприятий являются основными факторами, благодаря которым достигается максимально возможный медицинский, экономический и социальный эффект.*
На современном этапе развития здравоохранения необходимо проведения структурного и организационного реформирования, в том числе диагностических служб. Особенно актуально рациональное использование ресурсов службы лучевой диагностики.
Результаты анализа показателей заболеваемости от БСК показало, что количество больных с острым нарушением мозгового кровообращения увеличивается из года в год. Но с улучшением диагностики ОНМК при первичном контакте с медицинским работником, увеличилось количество больных с ОНМК, доставленных в стационар в период «терапевтического окна» (до 50%). В целом по стране заболеваемость болезнями системы кровообращения остается еще на высоком уровне. За счет улучшения первичной диагностики нарушений мозгового кровообращения повысилась выявляемость лиц с факторами риска (преходящие нарушения мозгового кровообращения).
Ключевые слова: *лучевая диагностика, заболеваемость, смертность, пролеченные случаи, инсульт, инфаркт мозга.*

G.M. Adenova
Kazakhstan's Medical University "KSPH"

COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF THE ORGANIZATION OF RADIATION DIAGNOSTICS IN PATIENTS WITH ACUTE CEREBROVASCULAR ACCIDENT

Resume: The situation of cardiovascular diseases in the Republic of Kazakhstan remains unfavorable today. Acute disorders of cerebral circulation have an important medical and social significance, which is determined by their significant share in the structure of morbidity and mortality of the population, high rates of temporary disability and primary disability. The effectiveness of treatment of patients with this pathology largely depends on the proper organization of medical care. Early hospitalization of patients with ONMC, medical care in the acute period of stroke, timely implementation of rehabilitation measures are the main factors through which the maximum possible medical, economic and social effect is achieved.
At the present stage of health care development, it is necessary to carry out structural and organizational reform, including diagnostic

Г. М. Аденова
"ҚДСЖМ" Қазақстан медициналық университеті

МИ ҚАН АЙНАЛЫМЫ ЖІТІ БҰЗЫЛҒАН НАУҚАСТАРҒА СӘУЛЕЛІК ДИАГНОСТИКАНЫ ҰЙЫМДАСТЫРУДЫ КЕШЕНДІ БАҒАЛАУ

Түйін: Қазақстан Республикасындағы жүрек-қан тамырлары аурулары бойынша жағдай бүгінгі күні қолайсыз болып қалуда. Цереброваскулярлық жедел бұзылулар маңызды медициналық-әлеуметтік мәнге ие, бұл олардың халықтың аурушаңдығы мен өлім-жітім құрылымындағы маңызды үлесімен, уақытша еңбекке жарамсыздық пен алғашқы мүгедектіктің жоғары көрсеткіштерімен анықталады. Осы патологиясы бар науқастарды емдеудің тиімділігі көбінесе медициналық көмекті дұрыс ұйымдастыруға байланысты. ми қан айналымының жедел бұзылуы бар науқастарды ерте ауруханаға жатқызу, инсульттің өткір кезеңіндегі медициналық көмек, оңалту шараларын уақтылы жүргізу негізгі факторлар болып табылады, соның арқасында мүмкін болатын ең жоғары медициналық, экономикалық және әлеуметтік

services. The rational use of the resources of the radiation diagnostics service is especially important.
The results of the analysis of morbidity rates from diseases of the cardiovascular system showed that the number of patients with acute cerebrovascular accident increases from year to year. But with the improvement in the diagnosis of acute cerebral circulation disorder during primary contact with a medical professional, the number of patients with acute cerebral circulation disorder brought to the hospital during the "therapeutic window" increased (up to 50%). In the whole country, the incidence of diseases of the circulatory system remains at a high level. By improving the primary diagnosis of cerebral circulatory disorders, the detection of persons with risk factors (transient cerebral circulatory disorders) has increased.
Keywords: radiation diagnostics, morbidity, mortality, treated cases, stroke, brain infarction.

әсерге қол жеткізіледі.
Денсаулық сақтауды дамытудың қазіргі кезеңінде құрылымдық және ұйымдастырушылық реформаларды, оның ішінде диагностикалық қызметтерді жүргізу қажет. Сәулелік диагностика қызметінің ресурстарын ұтымды пайдалану әсіресе өзекті.
Қан айналымы жүйесінің ауруларына сырқаттанушылық көрсеткіштерін талдау нәтижелері ми қан айналымы жіті бұзылған науқастардың саны жылдан жылға артып келе жатқанын көрсетті. Бірақ медицина қызметкерімен алғашқы байланыста болған кезде ми қан айналымының жедел бұзылуы диагностикасының жақсаруымен "терапевтік терезе" кезеңінде стационарға жеткізілген ми қан айналымының жедел бұзылуы бар науқастардың саны артты (50% дейін). Жалпы, бүкіл ел бойынша қан айналымы жүйесі ауруларының жиілігі әлі де жоғары деңгейде қалып отыр. Цереброваскулярлық бұзылулардың бастапқы диагностикасын жақсарту арқылы қауіп факторлары бар адамдардың анықталуы артты (цереброваскулярлық өтпелі бұзылулар).
Түйінді сөздер: сәулелік диагностика, сырқаттанушылық, өлімжітім, емделген жағдайлар, инсульт, ми инфарктісі.

Введение. Из 56,9 млн. случаев смерти во всем мире в 2016 г. более половины (54%) были вызваны ведущими 10 причинами. Одним из лидирующим причиной является ишемическая болезнь сердца и инсульт, они уносят больше всего человеческих жизней – в общей сложности 15,2 миллиона (в 2016 г.). Последние 15 лет эти заболевания остаются ведущими причинами смерти в мире [1, 2].
Ситуация по сердечно-сосудистым заболеваниям в Республике Казахстан на сегодняшний день остается неблагоприятной. В абсолютных цифрах ежегодно в нашей стране регистрируется более 40 тысяч случаев инсультов, из которых только 5 тысяч погибает в первые 10 дней и еще 5 тысяч в течение первого месяца после перенесенного инсульта [3].
Для оказания помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения (преходящие транзиторные церебральные ишемические приступы (атаки) и родственные синдромы, инфаркт мозга, субарахноидальное кровоизлияние, внутримозговое кровоизлияние, другие нетравматические внутримозговые кровоизлияния, инсульт, не уточненный как кровоизлияние или инфаркт, сосудистые мозговые синдромы при цереброваскулярных болезнях) на базе республиканских и многопрофильных организаций здравоохранения областей и городов Нур-Султан и Алматы, оказывающих стационарную помощь, созданы первичные и региональные инсультные центры с учетом численности населения из рекомендуемого расчета 30 коек на 250 тысяч населения.
Цель исследования. Комплексная оценка организации лучевой диагностики больным с ОНМК
Материалы и методы исследования. Для оценки деятельности службы лучевой диагностики больным с ОНМК проанализированы отчетные данные многопрофильных клиник в исследуемых регионах: города Нур-Султан, Алматы и Акмолинская область. Данные о заболеваемости и смертности от ОНМК в динамике за три года (2017-2019 гг.), показатели службы лучевой диагностики, пролеченные случаи от ОНМК в зависимости от пола и возраста, анализ данных, статистическая обработка показателей.
Результаты. По итогам 2020 года согласно рейтинговых показателей по выполнению индикаторов инсультной службы - к неблагополучному региону относится г.Алматы, г.Нур-Султан и Акмолинская область – к относительно благополучному региону (таблица 1). Результативность лечения больных с данной патологией во многом зависит от правильной организации медицинской помощи. Ранняя госпитализация больных с ОНМК, адекватная медицинская помощь в остром периоде инсульта, своевременное проведение реабилитационных мероприятий являются основополагающими факторами, благодаря которым достигается максимально возможный медицинский, экономический и социальный эффект [4-6].
Мы провели анализ основных медико-демографических показателей по городам Алматы, Нур-Султан, Акмолинской области и Республике Казахстан (таблица 2).
Показатель общей смертности превышает республиканский показатель (7,19 на 1000 человек населения) по Акмолинской области (9,91 на 1000 человек населения), по уровню рождаемости показатели ниже чем республиканские по г.Алматы (18,19 на 1000 человек населения) и Акмолинской области (16,63 на 1000 человек населения). Такая же картина прослеживается по ЕПН – показатели ниже чем республиканские по г.Алматы (11,70) и Акмолинской области (6,72) [7].
Для обоснования комплекса мероприятий, направ-

ленных на улучшение консультативно-диагностической помощи в частности лучевой диагностики в многопрофильных больницах, нами проанализированы современное состояние службы лучевой диагностики больных с ОНМК в трех регионах: городов Алматы, Нур-Султан и Акмолинская область.

С целью изучения медико-организационных аспектов оказания медицинской помощи проанализировали основные медико-демографические показатели – заболеваемость и смертность от ОНМК в динамике за три года (2017-2019 гг.).

В динамике за три года (2017-2019 гг.) показателя заболеваемости от ОНМК имеет положительный прирост по всем нашим исследуемым регионам, но самый высокий прирост отмечается по Акмолинской области (+98,51%) (табл. 3). Далее высокий прирост отмечается по г.Нур-Султан (+58,95%) и ниже чем по республике темп прироста регистрируется по г.Алматы (+20,37%).

Анализ показателя смертности от ОНМК в динамике за три года (2017-2019 гг.) показал отрицательный темп прироста по всем нашим трем исследуемым регионам, намного снизился данный показатель по Ак-

Таблица 1 - Рейтинговые показатели по индикаторам инсультной службы

Регионы	Стац. летальность от инсульта	Доля проведенного системного тромболизиса	Н/Х активность при остром инсульте	Смертность от инсульта на дому в течение 1 мес. после выписки	Время доставки пациента в течение 40 мин. от вызова СМП, %	Процент МО, оказывающих помощь при инсульте II и III уровня, %
РК (средний показатель)	16,2	4,0	5,3	8,0	83,2	100
План	12,7	2,6	5,3	7,2	92	
г.Алматы	13,2	1,8	10,1	6,2	92,2	70
г.Нур-Султан	11,5	8,5	8,1	6,1	99,9	100
Акмолинская область	13,5	6,7	6,6	6,3	93,1	100

Таблица 2 – Медико-демографические показатели за 2019 год

№	Регионы	Среднегодовая численность населения	Общая смертность (на 1000 человек населения)	Общая рождаемость (на 1000 человек населения)	ЕПН
1	РК	18 513 673	7.19	21.73	14.54
2	г.Алматы	1 885 739	6.49	18.19	11.70
3	г.Нур-Султан	1 107 270	3.91	25.95	22.04
4	Акмолинская область	737 661	9.91	16.63	6.72

Таблица 3 – Динамика заболеваемости от ОНМК (на 100000 человек населения)

Регионы	2017 г.	2018 г.	2019 г.	Темп прироста, в %
РК	319,2	385,6	406,2	+27,25%
г.Алматы	316,5	365,7	381	+20,37%
г.Нур-Султан	288	493,2	457,8	+58,95%
Акмолинская область	229	241,8	454,6	+98,51%

Таблица 4 – Динамика смертности от ОНМК (на 100000 человек населения)

Регионы	2017 г.	2018 г.	2019 г.	Темп прироста, в %
РК	76,4	72,2	58,97	-22,81%
г.Алматы	60,84	55,35	45,07	-25,92%
г.Нур-Султан	29,1	29,3	26,73	-8,14%
Акмолинская область	80,3	49,9	38,77	-51,71%

молинской области (-51,71%) (таблица 4). По г.Алматы темп прироста отмечен на уровне (-25,92%), а вот по г.Нур-Султан смертность от ОНМК имеет не сильно выраженное снижение и находится на уровне (-8,14%). Следовательно, сама заболеваемость растет по Акмолинской области, но имеет отрицательный темп прироста по смертности. Аналогичная картина и по г.Нур-Султан.

Результаты анализа показателя смертности от ОНМК в динамике за три года (2017-2019 года) по всем нашим регионам отметил снижение: на 25,9% (статистически значимое снижение p<0,05) по г.Алматы, на 51,7% (p<0,05) по Акмолинской области, где в 2018 году отмечался резкий спад смертности от ОНМК почти в 2 раза, и по г.Нур-Султан снижение идет на 8,1% - хотя в 2018 году зарегистрировано увеличение на 0,6% (рисунок 1).

Для оценки деятельности службы лучевой диагностики больным с ОНМК мы проанализировали отчетные данные многопрофильных клиник в исследуемых регионах.

Согласно отчетных данных за исследуемый период 2017-2019 года в стационарах городов Алматы, Нур-Султан и Акмолинской области всего было пролечено 25334 пациентов с ОНМК. Из них, наиболее высокие цифры отмечаются в г.Алматы (13391 случаев), затем идет Акмолинская область (6004 случаев) и г.Нур-Султан (5939 случаев) (таблица 5).

В динамике прослеживается стабильное увеличение по пролеченным случаям в г.Алматы на 15,1% (p<0,05) в сравнении с 2017 годом, такая же картина отмечается и по г.Нур-Султан – увеличение на 33,6% (p<0,05). А вот по Акмолинской области в 2018 году было увеличение случаев на 10,2% в сравнении с прошлым 2017 годом и в 2019 году было снижение на 8,5% в сравнении с 2018 годом (рисунок 2).

Анализ показателя летальности в многопрофильных клиниках в динамике за три года отметил небольшое увеличение по городам Алматы (на 0,6%) и Нур-Султан (на 0,3%), а по Акмолинской области напротив идет снижение на 5,7% в сравнении с 2017 годом, в 2018 и 2019 года регистрируются на одном уровне (рисунок 3).

По результатам анализа больше пролеченных случаев регистрируется среди мужчин (52,4%), чем среди женщин (47,6%) (рисунок 4).

В динамике отмечается увеличение как среди мужчин (на 21,6%), так и среди женщин (на 10,4%) по г.Алматы по сравнению с 2017 годом. Аналогичная картина регистрируется и по г.Нур-Султан, увеличение случаев среди мужчин было на 35,6% и на 31,1% среди женщин. По Акмолинской области в 2018 году было увеличение среди обоих полов (мужчин на 8,3% и женщин на 12,3%), но в 2019 году регистрируется небольшое снижение в сравнении с 2018 годом (мужчин на 9,4% и женщин на 7,6%).

Анализ возрастной структуры показал, что из всех за-

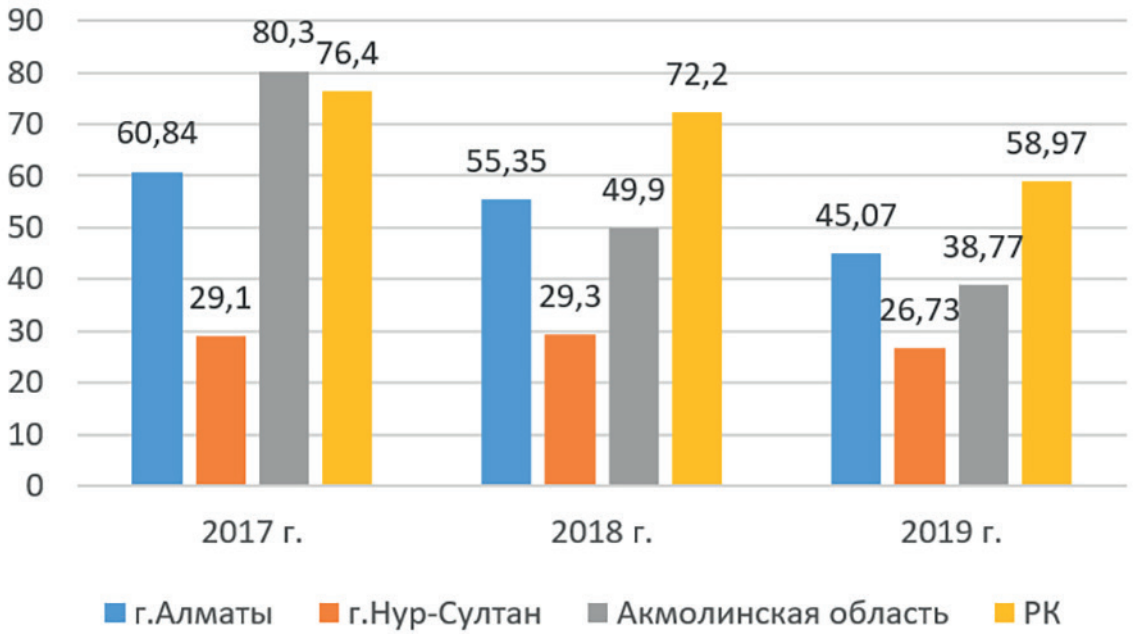


Рисунок 1 – Смертность от ОНМК в динамике за три года (2017-2019 гг.)

Таблица 5 – Пролеченные случаи за три года (2017-2019 гг.) в разрезе регионов

Регионы	Всего пролеченных случаев	мужчин	M±δ	женщин	M±δ
г.Нур-Султан	5939	3373	56,7%±0,74	2566	43,2%±0,74
г.Алматы	13391	6797	50,7%±1,13	6624	49,5%±0,86
Акмолинская область	6004	3134	52,2%±0,58	2870	47,8%±0,58

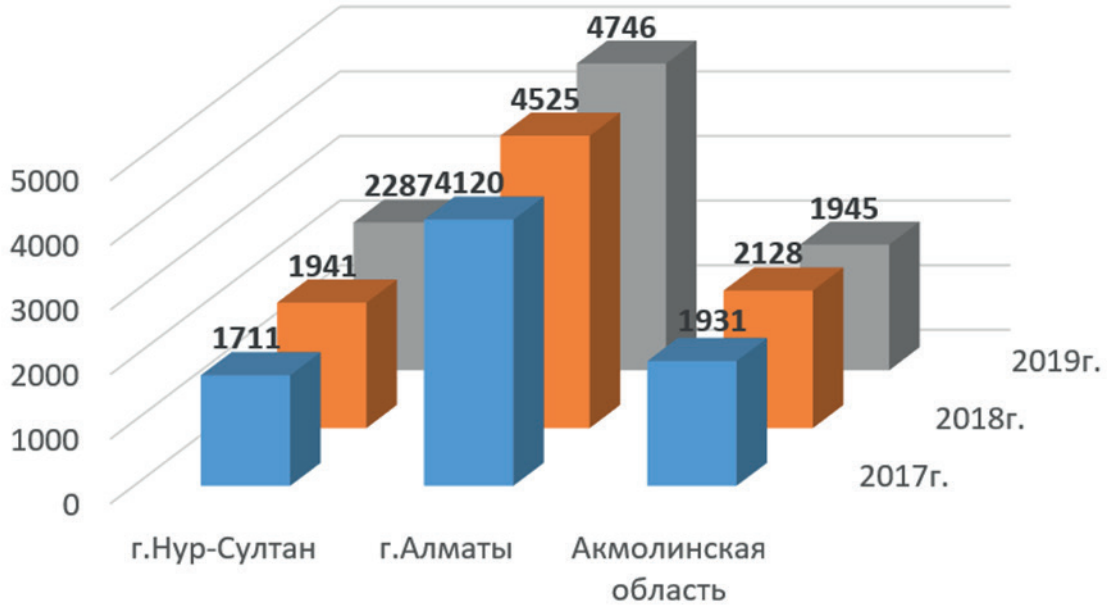


Рисунок 2 - Всего пролеченных случаев по ОНМК в динамике за три года в разрезе регионов

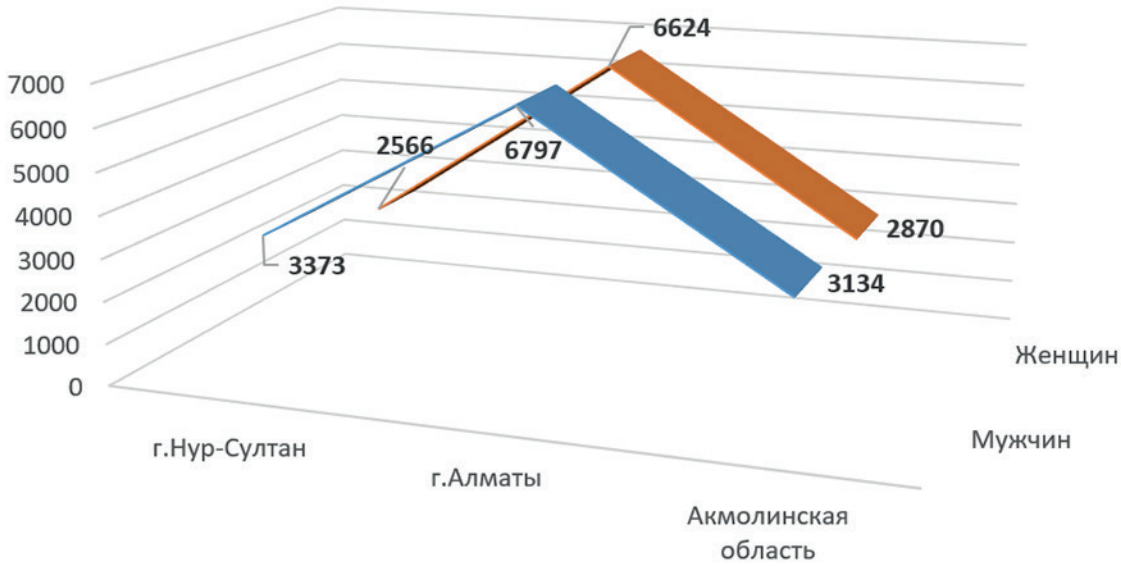


Рисунок 4 – Пролеченные случаи среди мужчин и женщин в разрезе регионов за три года (2017-2019 гг.)

Таблица 6 – Пролеченные случаи за три года (2017-2019 гг.) по возрастам в разрезе регионов

Регионы	0-17 вкл.	18-24 года	25-35 лет	36-45 лет	46-55 лет	56-65 лет	66 -75 лет	старше 76 лет	всего
г.Алматы	58	50	199	630	1930	3817	3483	3254	5939
Акмолинская область	21	21	91	283	900	1899	1556	1233	13391
г.Нур-Султан	103	26	121	405	1208	1928	1296	852	6004

болевших наиболее высокий показатель заболеваемости наблюдается в возрастных группах: 46-55 лет, 56-65 лет, 66-75 лет, 76 лет и старше (табл. 6).

Среди трех регионов по пролеченным случаям от ОНМК высокие случаи регистрируется в г.Нур-Султан среди детского населения (0-17 лет), составив удельный вес - 1,7% от общего количества случаев за три года в данном регионе. Одинаковая картина прослеживается по всем регионам, где самые высокие уд.веса от общего количества случаев занимают возрастные категории 56-65 лет, 66-75 лет и 76 лет и старше.

Если проанализировать клиники по г.Алматы, то вышеперечисленные возрастные категории занимают удельные веса от общего количества пролеченных случаев в 28,5%, 26,0% и 24,3% соответственно. По Акмолинской области также занимают уд.веса 31,6%, 25,9% и 20,5% соответственно. Среди пролеченных случаев в г.Нур-Султан высокие уд.веса занимают 46-55 лет (20,3%), 56-65 лет (32,5%) и 66-75 лет (21,8%) от общего количество случаев.

Город Алматы и Акмолинская область имеют одинаковую ситуацию по возрастному анализу пролеченных случаев, начиная от категории 0-17 лет и по 46-55 лет, занимают практически одинаковые удельные веса. Небольшие различия имеются по г.Нур-Султан – в возрастных категориях 25-35 лет и 36-45 лет удельные веса выше чем в двух исследуемых регионах, и ниже в категории 76 лет и старше. Тогда как по двум регионам в данной категории были высокие показатели.

Современные тенденции развития здравоохранения, направленные на наиболее эффективное использование ресурсов, внедрение новых медицинских технологий, значительное повышение качества лечебно-диагностического процесса, требуют проведения структурного и организационного реформирования, в том числе диагностических служб. В этой связи особую актуальность приобретает рациональное использование ресурсов службы лучевой диагностики

Доказана определяющая роль методов лучевой диагностики - КТ, МРТ головного мозга, церебральной МР-ангиографии - в уточнении типа ОНМК, определении сроков, объема и тактики дифференцированного лечения инсультов. Определены основные принципы дифференцированного лечения различных типов ОНМК, включающие экстренность, интенсивность оказания помощи, патогенетическую направленность, комплексность [8].

Следует учесть, что именно ОНМК характеризуется высокой инвалидизацией и смертностью. Четкая диагностика характера заболевания на самых ранних этапах является крайне важной в выборе тактики лечения больного. По результатам анализа работ многопрофильных стационаров, госпитализация больных позднее 24 часов от начала заболевания наблюдалась в 33,3% случаев. Наиболее частой причиной поздней госпитализации явилось несвоевременное обращение пациентов за медицинской помощью. В связи с этим необходимо уделять большое внимание на важность проведения просветительной работы среди населения, так как информированность населения о начальных признаках ОНМК позволяет заподозрить инсульт на ранних стадиях (в первые часы от начала заболевания), что повышает результативность лечения. Необходимо отметить, что в отличие от организации ПМСП, в работе отделений лучевой диагностики многопрофильных больниц осуществляется весь комплекс необходимых исследований, направленных на верификацию патологии. И это предъявляет высокие требования к знаниям специалистов в отдельных областях медицины.

Таким образом, в настоящее время объективная оценка службы лучевой диагностики затруднена из-за присутствия в официальных документах учета и отчетности только общих сведений о кадровом составе, парке аппаратуры и количестве выполненных исследований. Результаты анализа показателей заболеваемости от БСК показало, что количество больных с острым нарушением мозгового кровообращения увеличивается из года в год. Но с улучшением диагностики ОНМК при первичном контакте с медицинским работником, увеличилось количество больных с ОНМК, доставленных в стационар в период «терапевтического окна» (до 50%). В целом по стране заболеваемость болезнями системы кровообращения остается еще на высоком уровне. За счет улучшения первичной диагностики нарушений мозгового кровообращения повысилась выявляемость лиц с факторами риска (преходящие нарушения мозгового кровообращения).

Следовательно, с целью проведения квалифицированного обследования и специализированного лечения выявленных больных с ОНМК необходимо адекватное технологическое обеспечение службы лучевой диагностики, что зависит от мощности учреждения здравоохранения, возможности размещения диагностического оборудования и его бесперебойного функционирования. Для качественного оказания диагностической и лечебной помощи важна квалификация кадров, состояние транспортного сообщения, позволяющего обеспечить загрузку оборудования с учетом многосменной работы аппаратов, взаимодействия с другими учреждениями здравоохранения.

Выводы. Результаты анализа основных медико-демографических показателей за три года (2017-2019 гг.) по исследуемым регионам показал положительный прирост заболеваемости от ОНМК, но самый высокий прирост отмечается по Акмолинской области (+98,51%). Далее высокий прирост отмечается по г.Нур-Султан (+58,95%) и ниже чем по республике темп прироста регистрируется по г.Алматы (+20,37%). Анализ показателя смертности от ОНМК показал отрицательный темп прироста по исследуемым регионам, намного снизился данный показатель по Акмолинской области (-51,71%). По г.Алматы темп прироста отмечен на уровне (-25,92%), а вот по г.Нур-Султан смертность от ОНМК имеет не сильно выраженное снижение и находится на уровне (-8,14%).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Источник: Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization; 2018.
2 Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2017; 135: e146 - e603.
3 Акшулаков С.К., Адильбеков Е.Б., Ахметжанова З.Б., Медуханова С.Г. Организация и состояние инсультной службы Республики Казахстан по итогам 2016 года // Нейрохирургия и неврология Казахстана. - 2018, №1 (50). - С.35-36.
4 Пазылбеков Т.Т. Клинико-эпидемиологические особенности мозгового инсульта у населения г. Шымкента: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Алматы; 2007.
5 Жусупова А.С. Инсульт — глобальная проблема отечественной неврологии. Человек и лекарство. 2011; 3 (3): 6-9.
6 Виленский Б.С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. - 2-е изд., доп. - СПб: ФОЛИАНТ, 2002. -397 с.
7 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения. Стат.сборник. Нур-Султан. 2020 г. С.324.
8 Клименко Д.Г. Прогнозирование ранних исходов лечения ишемических и геморрагических инсультов по данным первичного обследования больных в стационаре / Д.Г. Клименко, М.М. Одинак // Вестник Российской Военно-медицинской академии. - 2009. - № 3 (27). - С. 4851.

REFERENCES

1 Istochnik: Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization; 2018.
2 Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2017; 135: e146 - e603.
3 Akshulakov S.K., Adil'bekov E.B., Ahmetzhanova Z.B., Meduhanova S.G. Organizacija i sostojanie insul'tnoj sluzhby Respubliki Kazahstan po itogam 2016 goda // Nejrohirurgija i nevrologija Kazahstana. - 2018, №1 (50). - S.35-36.
4 Pazylbekov T.T. Kliniko-jepidemiologicheskie osobennosti mozgovogo insul'ta u naselenija g. Shymkenta: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Almaty; 2007.
5 Zhusupova A.S. Insul't — global'naja problema otechestvennoj nevrologii. Chelovek i lekarstvo. 2011; 3 (3): 6-9.
6 Vilenskij B.S. Insul't: profilaktika, diagnostika i lechenie. - 2-e izd., dop. - SPb: FOLIANT, 2002. -397 s.
7 Zdorov'e naselenija Respubliki Kazahstan i dejatel'nost' organizacij zdravoohranenija. Stat.sbornik. Nur-Sultan. 2020 g. S.324.
8 Klimenko D.G. Prognozirovanie rannih ishodov lechenija ishemicheskih i gemorragicheskih insul'tov po dannym pervichnogo obsledovanija bol'nyh v stacionare / D.G. Klimenko, M.M. Odinak // Vestnik Rossijskoj Voenno-medicinskoj akademii. - 2009. - № 3 (27). - S. 4851.

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.

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.

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:
Аденова Гульжан Молдабековна – врач УЗИ ГКП на ПХВ «Больница скорой неотложной помощи города Алматы», докторантка (PhD) Казахстанского медицинского университета «Высшая школа общественного здравоохранения», г.Алматы; Конт.телефон: +7 7773610388; e-mail: gulzhanaden@mail.ru

Получена: 21 января 2023 / Принята: 13 марта 2023 / Опубликована online: 30 апреля 2023 г.
УДК: 616.5-002
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.55.69.022

Г.И. Алтынбекова[1], Г.А. Садвакасова[2]
[1]НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет» , Алматы, Республика Казахстан
[2]РГП на ПХВ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья» , Алматы, Республика Казахстан

ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ ИНСТРУМЕНТА КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА, ОСНОВАННОГО НА МЕЖДУНАРОДНЫХ СТАНДАРТАХ УНП ООН/ВОЗ ПО ЛЕЧЕНИЮ РАССТРОЙСТВ, ВЫЗВАННЫХ УПОТРЕБЛЕНИЕМ НАРКОТИКОВ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

Резюме: *В статье затронута актуальная проблема повышения качества оказания наркологической помощи для решение основной наркологической проблемы – полноценного охвата зависимых от психоактивных веществ лечением. Необходимость повышения качества наркологической помощи предполагает разработку общей концепции и системного видения всего комплекса задач и проблем по управлению качеством в такой специализированной отрасли здравоохранения, как помощь зависимым от психоактивных веществ. Затронуты ключевые принципы, которые необходимы для эффективной программы лечения. В статье представлены результаты пилотирования инструмента оценки качества услуг по лечению наркотической зависимости, основанных Международных стандартах лечения расстройств, вызванных употреблением наркотиков, разработанных ВОЗ и УНП ООН в 2020 г., в Республике Казахстан в 2019-2021 годах.*
Ключевые слова: *Зависимость от психоактивных веществ, стандарты качества оказания помощи, лица с наркозависимостью, ключевые принципы лечения, Центр психического здоровья, оценка работы службы.*

Г.И. Алтынбекова[1], Г.А. Сәдуақасова[2]
[1]«Қазақстан-Ресей медицина университеті» , Алматы, Қазақстан
[2]«Республикалық психикалық денсаулық ғылыми-практикалық орталығы» ШЖҚ РМК, Алматы, Қазақстан

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДА ЕСІРТКІЛІКТІ ҚОЛДАНУ БҰЗУЛАРЫН ЕМДЕУДІҢ ХАЛЫҚАРАЛЫҚ СТАНДАРТТАРЫНЫҢ НЕГІЗГІНДЕГІ САПА БАҚЫЛАУ ТӘЖІРИБЕСІ

Түйін: Мақалада негізгі нашақорлық проблемасын шешу – нашақорларды емдеумен толық қамту мақсатында наркологиялық емдеу сапасын арттырудың өзекті мәселесі қозғалады. Нашақорлықпен емдеу сапасын арттыру қажеттілігі жалпы тұжырымдаманы әзірлеуді және психоактивті заттарға тәуелді адамдарға көмек көрсету сияқты мамандандырылған денсаулық сақтау секторындағы сапаны басқарудың барлық міндеттері мен проблемаларын жүйелі түрде пайымдауды болжайды. Тиімді емдеу бағдарламасы үшін қажетті негізгі принциптерге тоқталды. Мақалада 2019-2021 жылдары Қазақстан Республикасында 2020 жылы Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы мен ЮНОДК әзірлеген есірткіге тәуелділікті емдеу қызметінің сапасын бағалау құралын пилоттық енгізу нәтижелері берілген.

G.I. Altynbekova[1], G.A. Sadvakasova[2]
[1]"Kazakhstan-Russian Medical University", Almaty, Kazakhstan
[2]"Republican Scientific and Practical Center for Mental Health", Almaty, Kazakhstan

EXPERIENCE OF INTRODUCING A QUALITY CONTROL TOOL BASED ON UNODC/WHO INTERNATIONAL STANDARDS FOR THE TREATMENT OF DRUG USE DISORDERS IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

Resume: The article touches upon the actual problem of improving the quality of drug treatment in order to solve the main drug problem - the full coverage of drug addicts with treatment. The need to improve the quality of drug treatment involves the development of a common concept and a systematic vision of the entire range of tasks and problems of quality management in such a specialized healthcare sector as assistance to those addicted to psychoactive substances. The key principles that are necessary for an effective treatment program are touched upon. The article presents the results of piloting a tool for assessing the quality of drug dependence treatment services based on the International Standards for the Treatment of Drug Use Disorders developed by WHO and UNODC in 2020 in the Republic of Kazakhstan in 2019-2021.

Түйінді сөздер: Затқа тәуелділік, медициналық көмек көрсету сапасының стандарттары, нашақорлықпен ауыратын адамдар, емдеудің негізгі принциптері, Психикалық денсаулық орталығы, қызметті бағалау.

Keywords: Substance dependence, quality standards of care, people with drug addiction, key principles of treatment, Mental Health Center, evaluation of the service.

Введение. В настоящее время в Казахстане приняты ряд меры по обновлению инфраструктуры здравоохранения, материально-технического обеспечения медицинских организаций регионов. Данные меры направлены на улучшение качества и доступности медицинских услуг.

Государственная политика в области здравоохранения по обеспечению качества медицинской помощи закреплена Кодексом Республики Казахстан О здоровье народа и системе здравоохранения. В этом Кодексе установлены общие принципы организации системы здравоохранения, права и обязанности пациентов и медицинских работников, а также нормы, регулирующие обеспечение качества медицинской помощи.

К подзаконным нормативным актам, регулирующим оценку качества медицинской помощи относятся Правилами организации и проведения внутренней и внешней экспертиз качества медицинских услуг (помощи), Процедура оценки деятельности медицинской организации на соответствие стандартам аккредитации. В соответствии со статьей 15 Кодекса, с целью выработки рекомендаций по совершенствованию стандартизации, клинических протоколов, стандартов системы контроля качества и доступности услуг в области здравоохранения создается Объединенная комиссия по качеству медицинских услуг – постоянно действующий консультативно-совещательный орган. Также в Казахстане утверждены Правила разработки и пересмотра клинических протоколов и Правила проведения оценки технологий здравоохранения и их применения [1-5].

Все вышеперечисленные документы регулируют и процесс управления качеством в такой специализированной отрасли здравоохранения, как помощь зависимым от психоактивных веществ.

Проведенные с середине 1970 годов научные исследования вывели следующие ключевые принципы, которые должны лечь в основу любой эффективной программы лечения расстройств, вызванных употреблением наркотиков [6].

Наличие квалифицированных специалистов: все специалисты, работающие в области наркологии и помощи наркозависимым, должны иметь соответствующую квалификацию и опыт работы.

Индивидуальный подход: все программы лечения наркозависимости должны основываться на индивидуальном подходе к каждому пациенту, учитывая его уникальные потребности и обстоятельства.

Безопасность: все формы помощи, включая лекарственное лечение, должны быть безопасными и контролируемыми, чтобы предотвратить возможные побочные эффекты и снизить риск возникновения других заболеваний.

Многоуровневый подход: лечение наркозависимости должно быть многоуровневым, включая как медицинскую помощь, так и психологическую поддержку, а также социальную реабилитацию.

Культурная компетентность: специалисты, оказывающие помощь наркозависимым, должны быть культурно компетентными и способными работать с людьми из разных культурных и этнических групп.

Конфиденциальность: пациенты должны иметь право на конфиденциальность и защиту своей личной информации.

Поддержка после лечения: пациентам необходима поддержка после окончания лечения наркозависимости, чтобы помочь им оставаться трезвыми и успешно перейти к нормальной жизни.

Эти стандарты являются важными для обеспечения эффективной и безопасной помощи лицам с наркозависимостью. Организации, предоставляющие такую помощь, должны строго следовать этим стандартам, чтобы обеспечить наилучшие результаты для пациентов.

Стандарты качества оказания помощи лицам с наркозависимостью могут различаться в зависимости от страны, региона и организации, которая предоставляет такую помощь.

В 2016 году, Управление Организации Объединенных Наций по наркотикам и преступности, и Всемирная организация здравоохранения на Специальной сессии Генеральной Ассамблеи Организации Объединенных Наций по наркотикам (ССГА ООН) в Нью-Йорке объявили о внедрении Международных стандартов лечения расстройств, вызванных употреблением наркотиков.

После комплексных полевых испытаний в девяти странах с различными системами здравоохранения, в 2020 году был осуществлен запуск Стандартов ВОЗ/УНП ООН. В них были обобщены современные научные данные о лечении расстройств, вызванных употреблением наркотиков (РВУН), и установлены рамки для их реализации в соответствии с принципами общественного здравоохранения. Также были определены наборы инструментов УНП ООН по контролю качества для служб и систем лечения расстройств, вызванных употреблением наркотиков [7].

В 2018 году впервые обучение вопросам обеспечения качества было организовано для Казахстана, Кыргызстана, Таджикистана и Узбекистана, а в 2019 году эти четыре страны в пилотном порядке реализовали механизм обеспечения качества на основе набора инструментов УНП ООН по обеспечению качества.

Целью Стандартов ВОЗ/УНПООН 2020 года (далее – Стандарты) является оказание поддержки государствам-членам в их усилиях по разработке и расширению эффективных, основанных на фактических данных и этических методов лечения расстройств, вызванных употреблением наркотиков. Внедрение Стандартов может также помочь государствам-членам ООН обеспечить всеобщий охват услугами здравоохранения лиц, страдающих расстройствами, связанными с употреблением наркотических средств [8].

Материалы и методы

С 2018 года при поддержке Регионального представительства Управления по наркотикам и преступности ООН (УНП ООН) в Казахстане запущена инициатива по созданию механизма обеспечения качества услуг по лечению наркотической зависимости. За основу данного проекта были приняты представленные выше Международные стандарты УНП ООН/ВОЗ по лечению расстройств, вызванных потреблением наркотиков.

В рамках проекта национальная команда экспертов отобрала для пилотного внедрения выбранных Стандартов группу служб по лечению наркотической зависимости. В процессе оценки был сформирован файл свидетельств и стандартизированные данные по выбранным стандартам и критериям.

По окончании оценки необходимо было суммировать баллы служб по стандартам и критериям (в партнерстве с УНП ООН), выявить пробелы, включая клинические протоколы и документы, а также общие темы, которые могут требовать улучшения в системном масштабе, и предоставить обратную связь службам о баллах, чтобы создать возможность для планирования действий по улучшению качества в нужных областях и установить сроки для обзора прогресса в выполнении плана действий.

В процессе обучения и оказания технического содействия УНП ООН по вопросам обеспечения качества, национальным экспертам было предложено рассмотреть и выбрать стандарты и критерии, которые, по их мнению, будет для их страны наиболее важным иметь в рамках механизма обеспечения качества работы служб по лечению расстройств, вызванных потреблением наркотиков [7].

Период пилотной оценки работы служб по лечению наркозависимости составил шесть месяцев 2019 года (с апреля по ноябрь) и три месяца 2021 года (с августа по октябрь). В работе группы по оценке участвовали специалисты Республиканского научно-практического центра психического здоровья и региональных Центров психического здоровья Павлодарской и Восточно-Казахстанской областей. Группа национальных экспертов-оценщиков провела обзор документации; интервью с клиническим руководством; опросы среди пациентов; аудит записей учета пациентов и аудит записей учета персонала.

Оценка качества услуг по лечению наркотической зависимости на основе пилотируемого инструментария была проведена в службе охраны психического здоровья на базе шести (таблица 1) региональных Центров психического здоровья (ЦПЗ). В процессе оценки экспертами был проведен Аудит медицинских карт пациентов, и опрос пациентов с помощью целевой группы. Аудит медицинских карт не является строгим научным исследованием, требующим репрезентативной выборки [7]. Предполагалось, что актуальные записи о 20-30 пациентах, которые находились на лечении более 3 месяцев, отобранных случайным образом, предоставят достаточный объем свидетельств для аудита медицинских карт.

Аудит медицинских карт пациентов осуществлялся несколькими способами:

Служба сама проводила аудит медицинских карт пациентов и предоставляла данные оценщикам. Данный метод менее объективный, и требовал проведения «проверки обеспечения качества» путем применения принципа случайной выборки;

Аудит был проведен экспертами оценщиками с соблюдением этического согласия со стороны службы и/или разрешения от пациентов на предоставление данных. В качестве альтернативы эксперты осуществляли случайную выборку, а служба предоставляла записи с обеспечением их анонимности.

При опросе пациентов, осуществляющих лечение зависимости от ПАВ, является нежелательной практика задавать вопросы об их удовлетворенности лечением напрямую, поскольку пациенты могут опасаться, что их неудобные ответы могут повлиять на получаемое ими лечение [7]. Поэтому эксперты проводили опрос в целевой группе в ходе своих посещений стационарных и реабилитационных отделений, в которых при-

Таблица 1 - Региональные Центры психического здоровья, участвовавшие в пилотировании инструмента оценки качества услуг по лечению наркотической зависимости

Период	Организация службы охраны психического здоровья
2-11 октября 2019 года	КГП на ПХВ «Восточно-Казахстанский областной центр психического здоровья» КГКП «Павлодарский областной Центр психического здоровья»
25-30 августа 2021 года	«КГКП на ПХВ «Областной центр психического здоровья» Кызылординской области КГП на ПХВ «Областной центр психического здоровья» Карагандинской области
27-29 сентября 2021 года	КГП на ПХВ «Областной центр психического здоровья» Северо-Казахстанской области
20-22 октября 2021 года	КГП на ПХВ «Областной центр психического здоровья» Мангыстауской области

сутствуют относительно большие группы пациентов. Обычно эксперты собирали целевую группу 10 - 15 пациентов, раздавали анкету и обсуждали каждый вопрос. Учитывались любые другие комментарии, которые пациенты могли высказать относительно качества службы.

Всего оценкой было охвачено 141 пациент на уровне амбулаторной и стационарной помощи. Эксперты посетили первичные центры психического здоровья, сайты поддерживающей терапии агонистами опиоидов, дневной стационар и круглосуточные стационарные наркологические отделения для добровольного и принудительного лечения. На аудит было принято 177 медицинских карт (таблица 2).

В процессе анализа экспертируемого материала, эксперты совместно со специалистами ЦПЗ проводили заполнение инструментария УНП ООН по обеспечению качества услуг путем скоринга (подсчета) стандартов и критериев. В основу скоринга Стандартов был применен метод кодирования цветами по системе BRAG проведенной оценки по обеспечению качества услуг по лечению расстройств, вызванных употреблением наркотиков: «не применимо» – синий цвет; «не соответствует» – красный цвет; «частично соответствует» – желтый; «соответствует» – зеленый цвет.

Результаты. Таким образом, результаты пилотирования показали, что большинство пилотных служб в полной мере участвовали в процессе оценки и приняли его к сведению, а также заявили о своей приверженности улучшению услуг в соответствии с «Международными стандартами».

В отношении всех критериев 31% (51 критерий) были оценены «Красным» (не соответствует); 24% (38 критериев) набрали «Желтый» (частично соответствует); 45% (74) набрали «Зеленый» (соответствует). В данном анализе критерий неприменимости к услуге экспертами оценщиками не применялся.

Результаты были проанализированы отдельными службами, а также всеми службами, которые указали на общие сильные и слабые стороны в вопросах обеспечения качества «системы»

Что касается стандартов основного управления, то качественные комментарии экспертов по оценке показали, что они считают, что повседневное управление услугами было «хорошим» или «адекватным». Однако большинство служб, как правило, испытывали недостаток в стратегическом подходе к управлению, предоставляли очень мало доказательств долгосрочного планирования или внутренних механизмов и процессов для обеспечения их обслуживания, обеспечивающего хорошее качество, безопасное и эффективное лечение.

Результаты оценки ключевых индикаторов эффективности (КИЭ) были переменными с хорошим мониторингом и показателями качества по отношению к некоторым КИЭ (коэффициент занятости в жилых и стационарных отделениях и, в меньшей степени, коэффициент удержания), с плохим мониторингом или отсутствием доказательств соблюдение других КИЭ (последующий уход и степень завершения лечения). В службах отсутствовали системы систематического мониторинга данных, и было мало свидетельств того, что службы используют существующие требования к мониторингу или данные КИЭ для внутреннего анализа качества или результатов, или планов улучшения качества.

Результаты оценки основных стандартов медико-санитарного ухода показали, что в подавляющем большинстве служб отсутствовал документированный подход к лечению, и ни у одной службы не было стратегии удержания пациентов достаточно долго, чтобы они могли получить пользу от лечения. Во многих службах были доказательства того, что у пациентов был план лечения (или планы восстановления лечения) в начале лечения, но было мало доказательств того, что эти планы были пересмотрены во время лечения.

Что касается стандартов прав и обязанностей пациентов, более 140 пациентов приняли участие в опросах в 6 службах - как правило, через фокус-группу экспертов. Средний уровень удовлетворенности и положительных отзывов о пилотных службах лечения наркозависимости был высоким, более 85% по всем вопросам. Группа оценщиков экспертов также оценила каждую услугу с точки зрения прав и ответственности пациентов и установила относительно высокий

Таблица 2 - Количество охваченных анкетированием пациентов, и аудит медицинской документации

Организация	Опрос пациентов с помощью целевой группы	Аудит медицинских карт пациентов
ЦПЗ ВКО	40	30
ЦПЗ Павлодар	30	30
ЦПЗ Кызылорда	14	30
ЦПЗ Караганда	32	30
ЦПЗ СКО	15	27
ЦПЗ Мангыстау	10	30
Всего	141	177

контрольный показатель для «зеленого» (более 85% в своем опросе пациентов). Подавляющее большинство услуг соответствовало критериям «чувства уважения со стороны персонала» и «участия в их оценке», при этом чуть более половины услуг соответствовали критериям "участия пациентов в разработке услуг и обеспечении качества".

Результаты оценки вмешательств выявили значительный дефицит основанных на фактических данных протоколов вмешательств (включая психосоциальные вмешательства, предписывающие вмешательства и управление восстановлением) в большинстве служб. Это сопровождалось отсутствием адекватных механизмов управления лекарственными средствами, аудита и клинического управления в большинстве служб. Также отсутствовала основанная на фактических данных оценка как психических, так и физических проблем здоровья и протоколов, определяющих согласованные пути направления.

Специфика учреждений (аутрич). У трети служб был протокол аутрич, но были недостатки в политике здравоохранения и безопасности для пациентов и персонала во время аутрич.

Целевая группа. Не было найдено служб для работы с родителями с расстройствами, связанными с употреблением наркотиков, поэтому 100% не соответствовали этому стандарту (красный цвет). Это включало услуги только для женщин и услуги для беременных женщин и детей. Многие службы только для мужчин не думали, что этот стандарт применяется к ним.

Выводы. Последние исследования наркологической ситуации в стране показывают, что, несмотря на снижение числа зависимых от психоактивных веществ по данным официальной статистики, уровень распространения текущего употребления ПАВ остается высоким. Особенно тревожным является активное вовлечение молодежи в потребление наркотиков. Нарастание проблемы напрямую связано с увеличением предложений наркотиков и повышением спроса на них. При этом ассортимент, объем и качество услуг, реализуемых в системе наркологической помощи населению РК не пользуется спросом: процент охвата профильного контингента не превышает 10-15%.

Стандарты качества лечения наркозависимых лиц разработаны для обеспечения высокого уровня качества и эффективности лечения пациентов, страдающих от наркотической зависимости. Их использование на практике может помочь специалистам в области наркологии достичь лучших результатов лечения пациентов и снизить риски нежелательных последствий.

Ниже приведены некоторые способы использования стандартов качества лечения наркозависимых лиц на практике:

Ознакомьтесь с содержанием стандартов. Стандарты качества лечения наркозависимых лиц представляют собой набор рекомендаций и рекомендованных практик, которые должны быть использованы в ходе лечения пациентов. Ознакомьтесь с содержанием стандартов и убедитесь, что вы понимаете их смысл.

Используйте стандарты при разработке плана лечения. При разработке индивидуального плана лечения для пациента учитывайте стандарты качества лечения наркозависимых лиц. Они помогут вам определить наиболее эффективные методы лечения и оценить результаты лечения.

Соблюдайте стандарты во время выполнения лечения. Стандарты качества лечения наркозависимых лиц также могут помочь вам соблюдать правильные методы и процедуры лечения. Во время выполнения лечения следуйте рекомендациям стандартов и применяйте эффективные методы лечения.

Оценивайте эффективность лечения в соответствии со стандартами. Для оценки эффективности лечения используйте стандарты качества лечения наркозависимых лиц. Они помогут вам сравнить результаты лечения с рекомендуемыми показателями и определить, нуждается ли пациент в дополнительном лечении.

Обучайте персонал с использованием стандартов. Обучение персонала с использованием стандартов качества лечения наркозависимых лиц поможет повысить уровень знаний и навыков персонала, что способствует улучшению качества лечения пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Кодекс Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения» от 7 июля 2020 года № 360-VI ЗРК.

2 Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан «Об утверждении правил организации и проведения внутренней и внешней экспертиз качества медицинских услуг (помощи)» от 3 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-230/2020

3 Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан Об утверждении правил аккредитации в области здравоохранения от 21 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-299/2020.

4 Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан «Об утверждении правил формирования объединенной комиссии по качеству медицинских услуг» от 29 октября 2020 года № ҚР ДСМ-168/2020.

5 Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан «Об утверждении Правил проведения оценки технологий здравоохранения и их применения» от 30 ноября 2020 года № ҚР ДСМ-215/2020

6 Treatment Approaches for Drug Addiction DrugFacts, Revised January, National Institute on Drug Abuse, NIDA, 2019.

7 Annette Dale-Perera. Report on the summary, conclusions and recommendations from the pilot of the Central Asia drug use disorder treatment services Quality Assurance mechanisms/tools, UNODC, 2020.

8 ООН. Резолюция, принятая Генеральной Ассамблеей от 25 сентября 2015 года 70/1. Преобразование нашего мира: Повестка дня в области устойчивого развития на период до 2030 года. https://www.un.org/sustainabledevelopment/ru/about/development-agenda

REFERENCES

1 Kodeks Respubliki Kazahstan «O zdorov'e naroda i sisteme zdravoohranenija» ot 7 ijulja 2020 goda № 360-VI ZRK.
2 Prikaz Ministra zdravoohranenija Respubliki Kazahstan «Ob utverzhdenii pravil organizacii i provedenija vnutrennej i vneshnej jekspertiz kachestva medicinskih uslug (pomoshhi)» ot 3 dekabrja 2020 goda № ҚR DSM-230/2020
3 Prikaz Ministra zdravoohranenija Respubliki Kazahstan Ob utverzhdenii pravil akkreditacii v oblasti zdravoohranenija ot 21 dekabrja 2020 goda № ҚR DSM-299/2020.
4 Prikaz Ministra zdravoohranenija Respubliki Kazahstan «Ob utverzhdenii pravil formirovanija ob#edinennoj komissii po kachestvu medicinskih uslug» ot 29 oktjabrja 2020 goda № ҚR DSM-168/2020.
5 Prikaz Ministra zdravoohranenija Respubliki Kazahstan «Ob utverzhdenii Pravil provedenija ocenki tehnologij zdravoohranenija i ih primenenija» ot 30 nojabrja 2020 goda № ҚR DSM-215/2020
6 Treatment Approaches for Drug Addiction DrugFacts, Revised January, National Institute on Drug Abuse, NIDA, 2019.
7 Annette Dale-Perera. Report on the summary, conclusions and recommendations from the pilot of the Central Asia drug use disorder treatment services Quality Assurance mechanisms/tools, UNODC, 2020.
8 OON. Rezoljucija, prinjataja General'noj Assambleej ot 25 sentjabrja 2015 goda 70/1. Preobrazovanie nashego mira: Povestka dnja v oblasti ustojchivogo razvitija na period do 2030 goda. https://www.un.org/sustainabledevelopment/ru/about/development-agenda

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.

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.

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:
Алтынбекова Гульнара Ивановна – доктор медицинских наук, старший преподаватель кафедры психиатрии и наркологии КРМУ, город Алматы, Казахстан, e-mail: profi.21@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6642-4602
Садвакасова Гульмира Амиргалиевна – РГП на ПХВ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья» к.м.н. Руководитель Информационно-аналитического мониторингового центра g.sadvakasova@mentalcenter.kz

Алынды: 25 қаңтар 2023 / Қабылданды: 03 сәуір 2023 / Онлайн жарияланды: 30 сәуір 2023 ж.
УДК 614.2
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.32.38.023

Ж.З. Арынтай, С.Н. Уразова, К.А. Гаркалов, И.Б. Аширматова
"Астана медицина университеті" КЕАҚ, Астана, Қазақстан

ДЕМІКПЕМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДЫ ҚАШЫҚТЫҚТАН БАСҚАРУ ПРОЦЕСТЕРІНДЕ ЖАҢА ТЕХНОЛОГИЯЛАРДЫ ҚОЛДАНУ

Түйін: *Бронх демікпесі әлемде халықтың ең қауіпті ауруларының бірі ретінде танылды. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы бронх демікпесімен ауыратын науқастарды анықтау, емдеу және оңалту процестерін басқарудың мемлекеттік модельдерінің тиімділігін арттыру қажеттілігін атап өтті. Бағыттардың бірі-соңғы телекоммуникациялық технологияларды қолдану. Телекоммуникациялық технологиялар мен жүйелердің тұрақты дамуы денсаулық сақтауда қашықтықтан қызмет көрсету - телемедицина (бұдан әрі-ТМ) кешенін құруға әкелді. Алғаш рет пациенттің деректерін қашықтан беру мүмкіндігі 1905 ж. 1,5 км қашықтыққа телефон байланысы арқылы электрокардиограмманы берген в. Эйнтховен көрсетті және сипаттады [1, 2]. Мұндай технологиялар, ең алдымен, қол жетпейтін аймақтарда жұмыс істейтін кәсіби топтарға (теңізшілер, ғарышкерлер, геологтар, солтүстік аудандардағы мұнай бұрғылаушылары, тау-кен инженерлері, техниктер және т.б.), осындай аймақтардың тұрғындарына, сондай-ақ қозғалуы шектеулі науқастарға қатысты. Норвегиялық дәрігерлер 1920 жылы жүзіп жүрген теңізшілерді бақылау және қашықтықтан кеңес беру үшін радиобайланысты қолданды [1, 2]. Әрі қарай байланыс құралдарының қарқынды дамуы рентгенограммаларды беруге, хирургиялық операцияларды таратуға, әртүрлі апаттар кезінде қашықтықтан көмек көрсетуге мүмкіндік берді.Сонымен бірге медициналық қызметтердің кейбір түрлерін қашықтықтан көрсетуге қоғамдық және мемлекеттік сұраныс арта бастады.*

Түйінді сөздер: *бронх демікпесі, басқару моделі, қашықтықтан оқыту әдістері*

Ж.З. Арынтай, С.Н. Уразова, К.А. Гаркалов, И.Б. Аширматова
НАО «Медицинский Университет Астана», г. Астана, Казахстан

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НОВЕЙШИХ ТЕХНОЛОГИЙ В ПРОЦЕССАХ ДИСТАНЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ АСТМОЙ

Резюме: Бронхиальная астма признана в мире одной из наиболее опасных заболеваний населения. Всемирная организация здравоохранения отмечает необходимость повышения эффективности государственных моделей управления процессами выявления, лечения и реабилитации больных бронхиальной астмой. Одним из направлений является использование новейших телекоммуникационных технологий. Неуклонное развитие телекоммуникационных технологий и систем привело к созданию в здравоохранении комплекса дистанционных услуг - телемедицины (далее ТМ). Впервые возможность дистанционно передать данные пациента в 1905 г. продемонстрировал и описал В. Эйнтховен, передавший электрокардиограмму посредством телефонной связи на расстояние 1,5 км [1, 2]. Подобные технологии в первую очередь актуальны для профессиональных групп (моряки, космонавты, геологи, бурильщики нефтяных скважин в северных районах, горные инженеры, техники и т. д.),

Zh. Aryntay, S. Urazova, A. Garkalov, I. Ashirmatova
"Astana Medical University", Astana, Kazakhstan

THE USE OF THE LATEST TECHNOLOGIES IN THE PROCESSES OF REMOTE MANAGEMENT OF ASTHMA PATIENTS

Resume: Bronchial asthma is recognized in the world as one of the most dangerous diseases of the population. The World Health Organization notes the need to improve the effectiveness of government models for managing the processes of identification, treatment and rehabilitation of patients with bronchial asthma. One of the directions is the use of the latest telecommunication technologies. The steady development of telecommunication technologies and systems has led to the creation of a complex of remote services in healthcare - telemedicine (hereinafter TM). For the first time , it was possible to remotely transmit patient data in 1905 . It was demonstrated and described by V. Einthoven, who transmitted an electrocardiogram by telephone over a distance of 1.5 km [1, 2]. Such technologies are primarily relevant for professional groups (sailors, cosmonauts, geologists, oil drillers in the northern regions, mining engineers, technicians, etc.) working in hard-to-reach regions, residents of such regions, as well as patients with limited mobility. As early as 1920, Norwegian doctors used radio communication for

работающих в труднодоступных регионах, жителей таких регионов, а также пациентов, ограниченных в передвижении. Норвежские врачи еще в 1920 г. использовали радиосвязь для наблюдения и дистанционных консультаций моряков, находящихся в плавании [1, 2]. Далее бурный прогресс средств связи дал возможность передавать рентгенограммы, транслировать хирургические операции, оказывать помощь на расстоянии при различных катастрофах. Одновременно стал возрастать как общественный, так и государственный спрос на дистанционное оказание некоторых видов медицинских услуг.

Ключевые слова: бронхиальная астма, модель управления, дистанционные методы.

monitoring and remote consultations of seafarers on a voyage [1, 2]. Further, the rapid progress of communications made it possible to transmit radiographs, broadcast surgical operations, and provide assistance at a distance in various disasters. At the same time, both public and state demand for remote provision of certain types of medical services began to increase.

Keywords: bronchial asthma, control model, remote methods

Введение. В различных государствах мира, в том числе в Республике Казахстан, продолжают разрабатываться технологии средств регистрации, передачи, хранения и обработки медицинской информации, средств оповещения медицинских работников, пациентов либо их родственников о возникшей проблеме и возможных подходах к оказанию медицинской помощи. В настоящий момент современные технологии связи уже позволяют предоставлять дистанционно определенные медицинские услуги пациентам при различных заболеваниях, включая артериальную гипертензию, бронхиальную астму [3-9]. Этот вид медицинских услуг представляется не только весьма востребованным из-за возможности быстрого оказания медицинской помощи на большом расстоянии, но и перспективным с точки зрения клинической и экономической эффективности при применении в первичном звене системы здравоохранения, включая диспансерное наблюдение пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями (далее ХНИЗ).

Согласно недавнему докладу ВОЗ, количество людей с бронхиальной астмой в мире составляет 300 млн., а к 2025 г. возрастет до 400 млн. [8, 10-13]. В Республике Казахстан, по данным Министерства здравоохранения, общая заболеваемость бронхиальной астмой в 2019 г. составила 56,3 человек на 100 000 взрослого населения [14]. Не только высокая распространенность, но и недостаточный контроль симптомов заболевания актуализируют проблему совершенствования медицинской помощи этой категории больных [15-19]. Одним из аспектов решения данной задачи стали развитие и доступность дистанционных технологий для пациентов и системы здравоохранения с целью улучшения диагностики и контроля бронхиальной астмы. В целом ведение пациентов с уже диагностированной бронхиальной астмы, особенно неконтролируемой, является сложной задачей [16]. Отсутствие контроля или частичный контроль симптомов бронхиальной астмы - серьезные факторы риска обострения, которое в свою очередь рассматривается как негативное событие, ассоциированное с летальным исходом [16-19]. Раннее выявление пациентов с ухудшением контроля над симптомами бронхиальной астмы, своевременное профилактическое вмешательство могут предотвратить обострение, улучшить контроль бронхиальной астмы и качество жизни, снизить риск летального исхода и соответствующие экономические затраты [16, 20].

Бронхиальная астма, особенно персистирующего течения, требует регулярного мониторинга. Как правило, для эффективной профилактики обострений данного заболевания больные нуждаются в ежедневном самоконтроле, индивидуальной оценке симптомов и/или функциональных показателей [20]. Самоконтроль определяют как способность человека с хроническим заболеванием управлять симптомами, лечением, физическими и психосоциальными последствиями, изменять образ жизни [21]. Существующие до настоящего времени традиционные методики и программы самоуправления (например, пикфлоуметрия с вводом показателей вручную в бумажный или электронный дневник с последующей оценкой необходимости коррекции терапии) в клинической практике применяются недостаточно. Кроме того, пациенты теряют приверженность им через короткий промежуток времени [3]. Вместе с тем в исследованиях отмечается эффективность для больных ХНИЗ программ наблюдения и лечения, основанных на информационных и коммуникационных технологиях (далее ИКТ) [8, 10, 22].

Интернет и мобильные технологии

Наличие ИКТ позволило развиваться более эффективным дистанционным медицинским технологиям. В области взаимодействия человек - компьютер исследователи уделяют больше внимания интернету и мобильным технологиям [23]. Отмечается, что мобильное здравоохранение, особенно мобильные приложения, охотно используется в качестве системы, позволяющей пациентам самостоятельно принимать решения при наличии хронических заболеваний [21]. Они привлекают внимание системы здравоохранения в связи с:

- повсеместным распространением мобильных телефонов с большими техническими возможностями;
- мобильностью в любое время и в любом месте;
- доступностью приобретения;

- возможностью предоставлять информацию в режиме реального времени в различных приложениях [24]. Подобные технологии улучшают профилактику заболеваний, позволяют управлять течением болезни, отслеживать основные показатели течения хронического заболевания, своевременно обнаруживать не только клинически значимые отклонения параметров, но и вероятное новое заболевание до развития осложнений. Возможности программ для мобильного телефона могут облегчить непрерывный мониторинг самочувствия с помощью прогностических средств, имеющих доказанную в исследованиях чувствительность и специфичность в диагностике отклонений определенных параметров. Мониторинг при этом может быть осуществлен пациентом индивидуально либо при поддержке системы здравоохранения или коммерческих организаций, обладающих соответствующими разрешительными документами на такой вид дистанционной деятельности [6].

Известно, что пациенты с бронхиальной астмой все чаще используют мобильные приложения с целью облегчения управления течением заболевания [5, 7]. Наибольшая доля приложений по бронхиальной астме для смартфонов была посвящена учебным материалам и технике самоуправления заболеванием. Большинство приложений этой категории предоставляют общую информацию о симптомах бронхиальной астмы и ее триггерах. Исследователи определили и классифицировали пять ключевых стратегий для этих приложений [25]:

- Отслеживание информации о здоровье, мониторинг симптомов и триггеров приступов бронхиальной астмы.
- Обеспечение связи между пациентами, членами семьи и персоналом, ухаживающим за больным человеком.
- Увеличение социального воздействия на пациентов и медицинских работников и социального сетевого взаимодействия в секторах здравоохранения, связанных с бронхиальной астмой.
- Улучшение доступа пациентов к медицинской информации о бронхиальной астме и аллергии.
- Отслеживание использования лекарств и приверженности к лечению, установка напоминания о приеме лекарства.

Важно отметить, что данные принципы можно использовать не только в технологии с мобильными телефонами, но и с интернет-платформами, web-порталами.

Дистанционные технологии мониторинга экологических факторов, влияющих на течение астмы

Для разработки приложений, относящихся к первой стратегии, исследователи обычно рассматривают многочисленные причины и триггеры приступов бронхиальной астмы [7]. С целью предотвращения обострений заболевания и ухудшения контроля над симптомами необходимо и технически возможно проводить мониторинг следующих показателей и факторов: клинических симптомов (выраженность и частота), показателей функции легких, факторов окружающей среды, включая аллергены, пищевых привычек и биомаркеров [26].

Одним из триггеров обострений является группа факторов окружающей среды. Идентификация их и предотвращение воздействия на человека считаются одним из лучших способов профилактики атопической бронхиальной астмы [27]. К экологическим триггерам относятся загрязнители воздуха (поллютанты) и метеорологические параметры, связанные с климатом, сезоном и изменениями погоды [20]. Связь между бронхиальной астмой и этими факторами была исследована и подтверждена [8, 20]. В настоящее время группа загрязнителей воздуха называется критериями загрязнения: CO, O3, PM2.5, PM10, NO2 и SO2 и т. д. В непрерывных измерениях хорошо изучено их воздействие на здоровье человека, а также источники и степень выброса [8, 20]. Кроме того, предлагается определять индекс качества воздуха (AQI), который информирует граждан об уровне его загрязненности и показывает связь между состоянием здоровья и качеством воздуха. В работах, где отмечалось воздействие поллютантов на частоту приступов бронхиальной астмы, изучалось влияние гидрометеорологических параметров (относительная влажность, температура, абсолютная максимальная и минимальная температура, скорость ветра, атмосферное давление, количество осадков) и сезонных изменений [8, 20, 28].

Указанные триггеры окружающей среды не могут контролироваться напрямую пациентами с бронхиальной астмой или лицами, обеспечивающими уход за ними. В связи с этим исследователи ищут инструменты, способные уменьшить их неблагоприятное влияние на пациента путем своевременных предупреждений. Мобильные телефоны и другие портативные устройства могут дать пациенту информацию о загрязнении воздуха и помочь оценить риски для здоровья. Экологические мобильные приложения здравоохранения предназначены для предоставления сведений о факторах окружающей среды, влияющих на здоровье (например, об уровне промышленного загрязнения, аллергенов), в соответствии с местом нахождения пациентов [8, 28]. Получение актуальных данных об окружающей среде может помочь пациентам предотвратить обострение заболевания, приступ бронхиальной астмы, утрату контроля над симптомами. В частности, в Казахстане есть специальные интернет-ресурсы, предоставляющие сведения о респираторных аллергенах по разным регионам, уровне загрязнения воздуха в крупных городах (Алматы, Астана и пр.). Недостаток некоторых экологических приложений может заключаться в том, что они предоставляют общую информацию о загрязнении воздуха, не выделяя аспекты, связанные с тем или иным заболеванием (включая болезни органов дыхания) [28]. Чтобы

повысить эффективность этих типов программ, целесообразно их совершенствование или разработка с возможностью учета не только конкретной патологии, но и индивидуальных особенностей пациентов. В частности, представляется перспективной возможность автоматического отслеживания концентрации в воздухе причинных для конкретного человека аллергенов, формирования своевременных сообщений о потенциально опасном изменении концентрации. В этом случае отображаемая информация не только будет носить персонализированный характер, но и, по-видимому, способствовать раннему профилактическому вмешательству [8].

С другой стороны, не только аллергены, но и иные факторы окружающей среды действуют в широком географическом масштабе на течение бронхиальной астмы и могут создавать сложные пространственные паттерны заболеваемости [29]. Ряд авторов подтвердили влияние факторов, загрязняющих окружающую среду, на частоту возникновения приступов астмы [20, 30-32]. Поэтому представляется важным включение более обширной информации в приложения, разрабатываемые по «тематикам», связанным с астмой. Так, например, иранские врачи в 2017 г. провели исследование, одной из целей которого стало прогнозирование приступов бронхиальной астмы по нескольким переменным окружающей среды с использованием данных пространственного моделирования (веб-геоинформационных систем/веб-ГИС) [8]. В итоге была создана автоматическая система, способная контролировать географические зоны с высоким риском приступов бронхиальной астмы на основе анализа поллютантов и метеорологических факторов, содержащая карты мониторинга приступов Б.А. Исследователи полагают, что подобная система позволит значительно улучшить прогноз и качество жизни пациентов, контролировать заболевание путем оценки комплекса обстоятельств времени и места, повысит приверженность к самоконтролю заболевания, будет способствовать разработке рекомендаций по ведению больных с учетом «региональных характеристик» заболевания [8, 17].

Говоря о недостатках дистанционных технологий, нужно учесть, что существенным «камнем преткновения» использования пациентами мобильных приложений является сложный интерфейс. По результатам многих исследований созданы системы для прогнозирования приступа астмы и мониторинга состояния больного с использованием статистических или традиционных методов машинного обучения и интеллектуального анализа данных [8, 17, 18, 33, 34]. Такие модели, к сожалению, понятны для исследователей (математиков, программистов, научных работников), в то время как их интерпретация и понимание для пациентов зачастую трудны, а иногда и невозможны [33]. В литературе неоднократно подчеркивалось, что модели прогнозирования должны быть визуализированы в простом и понятном формате, чтобы пациенты могли использовать их эффективно [8, 35].

Особенности технологии дистанционного мониторинга показателей функции внешнего дыхания.

Следующим важным критерием объективной оценки уровня контроля бронхиальной астмы, позволяющим дистанционно оценить изменение течения заболевания, являются показатели функции внешнего дыхания. Наиболее часто используют дистанционную оценку динамики результатов измерения ПСВ и ОФВ1. Главным ограничением мониторирования этих параметров являются необходимость четкого соблюдения пациентом дыхательного маневра и его хорошая воспроизводимость. В одном из исследований было собрано большое количество телеспирометрических данных (Италия) [36]. Из-за отсутствия программы обучения технике дыхательного маневра наблюдалась высокая доля спирометрии низкого качества. В другом проекте авторы пришли к выводу, что оценка теста непосредственно экспертом в контексте программы по телемониторингу может помочь в диагностике респираторных заболеваний [37, 38].

В работах с онлайн-спирометрией подтверждено, что ТМ может использоваться для проведения качественных тестов (даже онлайн) без прямого контакта с пациентом [36, 39]. Однако в нескольких исследованиях сообщается, что одноразовый учебный курс без последующего контроля навыков не обеспечивает адекватных стандартов качества [22, 40]. Однократная программа обучения, основанная на теоретических и практических занятиях, позволяет усовершенствовать навык дыхательного маневра, но со временем качество тестов снова снижается. Это обстоятельство подтолкнуло исследователей к разработке программы контроля качества спирометрии, основанной на обучающем курсе пациентов и медперсонала [22, 41]. Было показано, что благодаря этой программе качество спирометрии можно поддерживать на высоком уровне и контролировать дистанционно в географически удаленных центрах за счет регулярной передачи результатов измерений по электронной почте.

Таким образом, результаты исследований демонстрируют необходимость специальной учебной программы для пациентов по технике самостоятельной спирометрии в домашних условиях («домашняя» спирометрия) с дистанционной передачей данных (e-mail, через интернет-платформу, web-портал), которая в случае успешности должна поддерживаться на протяжении всего периода наблюдения больных. При этом обучение должно охватывать как пациентов, так и специалистов, участвующих в оказании данного вида медицинской помощи - дистанционного ведения больных бронхиальной астмой.

Представляется также важным, что ТМ-технологии можно использовать для диагностики - правильной постановки диагноза при неясных респираторных симптомах. Так, в 2009 г. была разработана программа прове-

дения спирометрии, расширяющая область ее применения за пределы центров оказания первичной медицинской помощи, позволяющая охватить больше пациентов и поставить диагноз в кратчайшие сроки [42].
В то же время дистанционные технологии применяются и для контроля качества не только «домашней» спирометрии, но и в исследованиях учреждений системы здравоохранения. В 2018 г. опубликованы результаты разработки программы телемониторинга контроля качества спирометрии, выполненной в системе первичной медицинской помощи [43, 44]. Авторы отмечают, что данный инструмент хорошо себя зарекомендовал и его изучение продолжается в центрах первичной медицинской помощи системы здравоохранения Страны Басков (автономное сообщество на севере Испании) [44]. После начального 4-часового личного тренинга тесты были проведены в 36 центрах первичной медицинской помощи, что привело к получению спирометрии хорошего качества в 80% случаев. Этот уровень качества можно поддерживать постоянно при использовании ТМ. В настоящее время программа распространяется на всю систему здравоохранения Баскского полуострова (Испания), большинство центров первичной медико-санитарной помощи ежедневно принимают в ней участие. Экономическая эффективность данной программы была подкреплена соответствующей оценкой и анализом влияния на бюджет с учетом преимуществ процедур высокого качества. Анализ затрат и эффективности показал, что телеспирометрия на 23% дороже и на 46% эффективнее стандартной амбулаторной спирометрии [44, 45]. Кроме того, расходы на здравоохранение снижаются по мере увеличения количества тестов, проводимых с помощью телеспирометрии. Вместе с тем отсутствие тестов низкого качества обеспечивает экономию, которая компенсирует увеличение расходов на реализацию ТМ-программы [45].
В настоящее время доступны усовершенствованные устройства для «домашней» спирометрии, которые не требуют ежедневной калибровки или обновления программного обеспечения, автоматически качественно оценивают результат и выявляют технические ошибки дыхательного маневра (например, спирометр Sibel 120 SIBELMED, электронные пикфлоуметры PiKo-1, PiKo-6 или Clement Clark, Англия) [46, 47]. Необходимо отметить, что дальнейшее совершенствование спирометров, несомненно, полезно, но все же не отменяет обучение и контроль техники выполнения спирометрии как пациентом, так и специалистами, участвующими в оказании данного вида медицинских услуг [22].
Обобщая вышесказанное, можно подчеркнуть: новые ТМ-технологии спирометрии, направленные на получение результатов высокого качества, обеспечивают получение информации о течении заболевания в любом удаленном регионе (при должной поддержке), способствуют ранней диагностике бронхиальной астмы, предоставляют врачам надежные данные о необходимости раннего вмешательства и, что немаловажно, ряд авторов отмечают их экономическую эффективность [44, 45].
Эффективность дистанционного контроля астмы.
С учетом распространенности бронхиальной астмы и малой доли больных с контролируемой бронхиальной астмы (по данным многоцентрового наблюдательного исследования НИКА, всего около ¼ пациентов) постоянно ведутся поиски методов улучшения контроля над симптомами заболевания [15]. В частности, в Кокрейновском обзоре 2011 г. по использованию ТМ при бронхиальной астме было проанализировано 21 рандомизированное контролируемое исследование [48]. Поиск исследований был осуществлен в специализированном регистре исследований Cochrane Airways Group (получен из систематических поисков библиографических баз данных, включая Центральный регистр контролируемых исследований Cochrane), MEDLINE, Embase, CINAHL (кумулятивный индекс для сестринской и смежной медицинской литературы) и PsycINFO, а также в других электронных ресурсах.
ТМ-методы вмешательства в этих исследованиях представляли собой телефонные, видео- и интернет-модели. Во включенных исследованиях оценивали качество жизни пациентов с бронхиальной астмой, количество их обращений за медицинской помощью, частоту госпитализаций, частоту и выраженность симптомов бронхиальной астмы.
Влияние ТМ-методов на качество жизни пациентов с бронхиальной астмой изучалось в 14 исследованиях [11, 12, 49-60]. Был проведен метаанализ 9 из них, в которых использовались валидизированные вопросники качества жизни (вопросник ACQ - Asthma Control Questionnaire; оценка контроля симптомов для больных бронхиальной астмой по сути является оценкой качества жизни). Ни в одном из исследований, в которых рассматривалось качество жизни, не было отмечено клинически значимого различия между группами пациентов, использовавших и не использовавших дистанционные методы, т. е. различия более чем на 0,5 балла вопросника ACQ отсутствовали (принятое минимальное клинически значимое изменение показателя). При этом объединение данных этих 9 исследований (n=3119) показало статистически значимое различие качества жизни в 0,08 суммарного балла опросника ACQ (95% ДИ 0,01-0,16) в пользу дистанционного наблюдения [48].
Отдельный анализ в этой работе был сделан для телефонных видов дистанционного наблюдения больных бронхиальной астмой и исследований, оценивающих другие технологии (видео- и интернет-модели ТМ). Объединение 5 «телефонных» исследований (n=2556) показало различие между «телефонными» видами наблюдения и другими методиками (видео и интернет) в 0,04 балла опросника ACQ (95% ДИ 0,05–0,12), что свидетельствует об отсутствии преимуществ какого-либо из перечисленных методов. Четыре исследова-

ния, оценившие видео- и интернет-модели дистанционных технологий (n=563), показали более выраженные различия - данные дистанционные методы ведения больных бронхиальной астмой достоверно улучшали качество жизни пациентов на 0,21 балла (95% ДИ 0,07-0,34) по сравнению с амбулаторным очным наблюдением больных; однако и эта разница была меньше минимальной клинически значимой (различия более чем на 0,5 балла вопросника ACQ отсутствовали) [48].

В этом же обзоре в 10 исследованиях (опубликованных в 11 работах) были представлены данные о посещениях больными астмой отделений неотложной помощи в течение 12 мес [12, 49, 50, 54-57, 59, 61-63]. Метаанализ включил 5 работ (n=619) [49, 55, 57, 59, 61]. Было выявлено несущественное увеличение риска одного или нескольких посещений отделения неотложной помощи при телемониторинге пациентов с бронхиальной астмой по сравнению с контрольной группой (ОР=1,04; 95% ДИ 0,84-1,28), т. е. не отмечено значимого влияния ТМ на риск посещения отделений неотложной помощи.

Вместе с тем метаанализ 4 исследований, в которых сообщалось о числе пациентов, госпитализированных 1 раз или более в течение 12 мес (n=499), показал статистически значимое снижение риска госпитализации в 4 раза по поводу обострения астмы (ОР=0,25; 95% ДИ 0,09-0,66) при использовании телемониторинга по сравнению с амбулаторным очным контролем [48].

Результаты исследований, изучающих симптомы бронхиальной астмы (как результат), во многих случаях статистически достоверной разницы между группами ведения пациентов с дистанционными технологиями и без них не выявили, т. е. преимуществ вида наблюдения при оценке отдельных симптомов бронхиальной астмы не установлено [48].

Суммарно, по итогам проведенного в 2011 г. метаанализа, не было выявлено заметного преимущества влияния телемониторинга на качество жизни пациентов с бронхиальной астмой или количество посещений отделений неотложной помощи по сравнению с обычной/очной моделью ведения больных с бронхиальной астмой [48]. Однако метаанализ показал, что дистанционный контроль/дистанционное ведение пациентов с бронхиальной астмой может привести к снижению количества госпитализаций по поводу обострения бронхиальной астмы, особенно у пациентов с тяжелой формой заболевания. Авторы предполагают, что было бы полезно сосредоточить некоторые подходы с дистанционным контролем параметров заболевания (суточная вариабельность ПСВ, ОФВ1 при индивидуальной/«домашней» спирометрии, контроль ежедневных симптомов, ночных симптомов, ограничения активности, потребности в препаратах неотложной помощи, регулярности приема ингаляционных препаратов и т. д.) на группах больных бронхиальной астмой с повышенным риском госпитализации (чаще всего это больные с тяжелым либо неконтролируемым течением заболевания). Для реализации этой задачи в будущем планируется направить дальнейшие исследования на стратификацию риска поступления в стационар и оценку пользы ТМ-вмешательства, а также продолжить исследования, уточняющие экономическую эффективность моделей, основанных на дистанционном мониторинге показателей здоровья больных бронхиальной астмой[48].

В 2017 г. был проведен еще один крупный систематический обзор и метаанализ, оценивший влияние ТМ-контроля на качество жизни пациентов с бронхиальной астмой (Центр исследований фармацевтических результатов, Таиланд) [10]. Авторы подтвердили эффективность дистанционных методов ведения больных. Обзор включил 22 исследования; в совокупности были оценены данные 10 281 пациентов из медицинских центров США, Великобритании, Нидерландов, Австралии, Канады, Дании, Кореи, Тайваня, Китая, Турции. В соответствии с классификацией Американской ТМ-ассоциации авторы выделяли следующие виды ТМ: 1) tele-case management (телеуправление), 2) tele-consultation (телеконсультации), 3) tele-education (телеобразование), 4) tele-monitoring (телемониторинг) и 5) tele-reminder (теленапоминание). Оценивались как отдельные виды ТМ, так и их комбинации. По результатам анализа исследователи пришли к выводу, что комбинация нескольких методов дистанционного ведения больных (tele-case management и tele-consultation) представляется эффективным вмешательством для улучшения качества жизни взрослых пациентов с бронхиальной астмой и контроля над заболеванием: «комбинированное телемедицинское лечение может значительно улучшить контроль бронхиальной астмы по сравнению с обычным лечением (стандартизованная средняя разница составила 0,78; 95% ДИ 0,56, 1,01)» [10].

Заключение. В представленном обзоре отражены имеющиеся на данный момент возможности ТМ по ведению пациентов с бронхиальной астмой. В настоящее время имеются электронные приложения, способные оценивать факторы окружающей среды, включая уровень аллергенов, симптомы заболевания, качество жизни пациентов, показатели функции внешнего дыхания [8, 10, 22]. В целом результаты исследований свидетельствуют, что дистанционные технологии являются клинически и экономически эффективным инструментом. Представляются важным дальнейшее развитие и изучение телемониторинга, совершенствование его использования в различных сферах здравоохранения, включая ведение пациентов с бронхиальной астмой на уровне амбулаторного звена оказания медицинской помощи. Большинство авторов сходятся во мнении, что ТМ повышает качество и скорость оказания медицинских услуг, качество спирометрии в первичном звене здравоохранения и «домашней», способствует уменьшению посещений врача и госпи-

тализаций, «сокращает расстояние» между больным и врачом, позволяет охватить более широкий круг пациентов, в том числе проживающих далеко от медицинских центров [9, 10, 20, 22, 42-45, 48, 54, 55, 57]. Тем не менее рекомендуются осторожная и взвешенная оценка имеющихся данных и новые рандомизированные исследования в этой области. Необходимы более четкое определение групп пациентов, которым наиболее предпочтителен дистанционный контроль, совершенствование алгоритмов ведения с учетом как региональных факторов, так и особенностей национальных систем здравоохранения. В настоящий момент требуются новые разработки, совершенствующие технологии и оборудование для дистанционной регистрации, передачи и обработки данных, программы, повышающие точность «домашней» спирометрии. Полезными представляются и многофакторные программы ежедневного мониторинга окружающей среды различных географических зон, а также отработка схем взаимодействия всех участников процесса оказания данного вида медицинской помощи. Принципиально важно проведение исследований в этой области в Республике Казхастан, поскольку области в нашей стране существенно различаются климатогеографически, экологически, социально-экономически. Такие работы на крупных выборках с использованием современных технических средств, в том числе средств связи, в Республике Казахстан не проводились.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Федосеев Г. Б., Трофимов В. И., Шапорова Н. Л. и др. В поисках истины: что такое бронхиальная астма? // Пуль-монология. - 2015. - Т.25, №1. - С.5-18.
2 Овсянников Н. В., Ляпин В. А., Авдеев С. Н. Загрязнение окружающей среды и заболеваемость бронхиальной астмой взрослого населения крупного промышленного города. // Казанский медицинский журнал. - 2011. - Т.92, №4. - С.577-581.
3 Harris J. R. et al. No evidence for effects of family environment on asthma // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1997;(156):43-49.
4 Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». / Под ред. Чучалина А. Г. - М.: Издательство Атмосфера; 2008.
5 Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention // http://www. ginasthma.org
6 Руководство по пульмонологии. / Под ред.: Путова Н. В., Федосеева Г. Б. - Ленинград; 1984.
7 Green R. H., Brightling C. E., McKenna S. et al. Asthma ex-acerbation and sputum eosinophil counts: a randomized con-trolled trial. //Lancet. 2002; 360: 1715-1721.
8 Hashimoto S., Bel E. H. Current treatment of severe asthma. // Clin Exp Allergy 2012;42(5):693-705.
9 Фомина Д. С., Горячкина Л. А. Современная концепция фенотипирования бронхиальной астмы - взгляд клинициста. // Фарматека. Спецвыпуск: Аллергология / Дерматология. - 2013. - №1-13. - С. 30-34.
10 Gronke L., Kannies F., Holz O. et al. The relationship between airway hyper-responsiveness, markers of inflammation and lung function depends on the duration of the asthmatic disease. // Clin Exp Allergy 2002; 32: 57-63.
11 Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. // Clin. Exp. Allergy. 2012; 42 (5): 650-658.
12 Agache I., Akdis C. et al. Untangling asthma phenotypes and endotypes. // Allergy 2012; 67(7): 835-46.
13 Wensel S. E. Review Asthma:defining of the persistent adult phenotypes. // Lancet 2006; 368: 804-13.
14 Vrlik M., Dzurilla M., Bucova M. et al. Asthma bronchiale phenotypes and their treatment - a current view. // Acta med mart 2009; 9(3).
15 Simpson J. L., Scott R., Boyle M. J. et al. Inflammatory sub-types in asthma: assessment and identification using induced sputum // Respirology. 2006; 11(1): 54-61.
16 Wertherall M., Travers J., Shietcliffe P. M. et al. Distinct clini-cal phenotypes of airways disease defined by cluster analysis. // Eur. Respir. J. 2009; 34: 812-818.
17 Haldar P. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008;178:218-224.
18 Moore W. C. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the severe asthma research program. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010;181:315-323.
19 Simpson J. L., Powell H., Boyle M. J. et al. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008; (177): 148-155.
20 Iwamoto H., Yokovama A., Shiota N. et al. Tiotropium bro-mide is effective for severe asthma with noneosinophilic phe- notype. //Eur. Respir. J. 2008; 31: 1379-1380.
21 Бережная Н. М., Сепиашвили Р. И. Интерлейкины в пато-генезе атопических аллергических заболеваний // Аллер-гология и иммунология. — 2014. - Т.15. - №3 - С.169-176.
22 Wenzel S. Focus on Asthma. // Nature Medicine 2012; 18(5).
23 Visitsunthorn N., Chirdjirapong V., Santadilog S. et al. The effect of montelukast on bronchial hyperreactivity and lung function in asthmatic children aged 6-13 years // Asian Pac. J. Allergy. Immunol. 2011; 29(2):127-133.
24 Мизерницкий Ю. Л. Клиническое значение антилейко- триеновых препаратов в современной терапии бронхиальной астмы у детей. // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. - 2014. - №21 - С.16-18.
25 Чучалин А. Г. Спорт и бронхиальная астма. // Пульмоноло-гия и аллергология. — 2005. - №2 - С. 3-5.
26 Вылегжанина Т. Г. Взаимосвязь аллергического ринита и бронхиальной астмы. // Consilium Medicum. - 2001. - Т.3. - №12 - С. 579-81.
27 Chen X, Wang K, Jiang M, Nong G. M. Leukotriene receptor antogonists for small-airway abnormalities in asthmatics: a systematic review and meta-analysis. // J Asthma 2013; 50 (7): 695-704.
28 Бережная Н. М., Сепиашвили Р. И. Интерлейкины в пато-генезе атопических аллергических заболеваний. // Аллер-гология и иммунология. - 2014. - Т. 15. - № 3 - С. 169-176.
29 Татаурщикова Н. С. Аллергический больной и система иммунитета слизистых: проблемы, достижения, перспективы. // Аллергология и иммунология. - 2014. - Т. 15. - № 4 - С. 284-285.
30 Wong T. W., Doyle A. D., Lee J. J. et al. Eosinophils reg u-late peripheral B cell numbers in both mice and humans. // J Im- muol. 2014;192(8): 3548-3558.
31 Kawaguchi M., Kokubu F., Fujita J. et al. Role of interleukin- 17F in asthma. // Inflamm Allergy Drug Targets. 2009;8(5): 383-389.
32 Yucesoy G. B., Kashon M. L., Johnson V. J. et al. Genetic variants in TNF-a, TGFB1, PTGS1 and PTGS2 genes are as-sociated with diisocyanate-induced asthma. // J. Immunotoxi- col. 2015; (27): 1-8
33 Bosse Y., Rola-Pleszczynski M. Controversy surrounding the increased expression of TGF beta 1 in asthma. // Respir. Res.2007; (8): 66.
34 Ненашева Н. М. Новые возможности достижения контроля астмы с помощью тиотропия бромида. Эффективная фармакотерапия. // Пульмонология и отоларингология. - 2014. - Т. 2. - №29 - С. 2-10.

35 Bateman E. D, Bousquet J., Braunstein G. L. Is overall asthma control being achieved? A hypothesis-generating study. // Eur. Respir. J. 2001;17(4): 589-95.
36 Астафьева Н. Г., Гамова И. В., Кобзев Д. Ю. и др. При-верженность к ингаляционной терапии. // Российский аллергологический журнал. - 2011. - №1 - С. 88.
37 Чучалин А. Г., Айсанов З. Р., Белевский А. С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. // Пульмонология. - 2014. - №2 - С.11-32.
38 Нагаткин Д. А., Нагаткина О. В., Жестков А. В. Оценка контроля и степени тяжести бронхиальной астмы: со-временная парадигма. // Астма и аллергия. - 2014. - Т. 4. - № 71 - С. 13-16.
39 Архипов В. В., Григорьева Е. В., Гавришина Е. В. Кон-троль над бронхиальной астмой: результаты многоцентрового исследования НИКА. // Пульмонология. - 2011. - №6 - С. 87-93.
40 Белевский А. С. Правильная оценка контроля заболевания - обязательное условие адекватной терапии бронхиальной астмы // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. - 2007. - № 1 - С. 25-29.
41 Newton R., Leigh R., Giembycz M. Pharmacological strategies for improving the efficacy and therapeutic ratio of glucocorticoids in inflammatory lung disease // Pharmacology & Therapeutics. 2010;(125):286- 327.
42 Rootmensen G. N. et al. Predictors of incorrect inchalation technique in patient with Asthma or COPD: A study using a validated videotaped scoring method. // J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2010;23(5):323.
43 Israel E., Chinchilli V. M., Ford J. G. et al. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomized, placebo-controlled cross-over trial. // Lancet. 2004;364:1505-1512.
44 Drazen J. M., Silverman E. K., Lee T. H. Heterogeneity of ther-apeutic responses in asthma. // Br Med Bull. 2000;56(4):1054- 1070.
45 Hawkins G. A., Robinson M. B., Hastie A. T. et al. The IL6R variation Asp(358) Ala is a potential modifier of lung function in subjects with asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2012; 130(2):510-515.
46 Колосов В. П., Манаков Л. С., Кику П. Ф., Полянская Е. В. Заболевания органов дыхания: эпидемиологические и социально-гигиенические аспекты. - Владивосток: Дальнаука; 2013.
47 Ненашева Н. М. Современное представление о фенотипах бронхиальной астмы. // Фарматека. - 2013. - № 4 - С. 4146.
48 Ненашева Н. М., Себекина О. В. Достижение и поддержание контроля атопической астмы с помощью режима единого ингалятора в реальной клинической практике. // Практическая пульмонология. - 2016. - №2 - С.3-8.
49 Золотарева О. А. Эффективность реабилитационных ме-роприятий у больных бронхиальной астмой // Здравоох-ранение, образование и безопасность. - 2015. - №2 (2) - С. 35-38.
50 Малявин А. Г., Епифанов В. А., Глазкова И. И. Реабилитация при заболеваниях органов дыхания. - М.: ГЭОТАР - Медиа; 2010.
51 Илларионов В. Е., Симоненко В. Б. Современные основы физиотерапии - М.: Медиа Сфера; 2007.
52 Клячкин Л. М., Щегольков А. М. Медицинская реабилитация больных с заболеваниями внутренних органов. - М.: Медицина; 2000.
53 Медицинская реабилитация. / Под ред. Боголюбова В. М. - М.; 2007.
54 Респираторная медицина. / Под ред. Чучалина А. Г., - М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
55 Кокосов А. Н., Осинин С. Г. Разгрузочно-диететическая терапия больных бронхиальной астмой. - СПб.: Спец- Лит; 2004.
56 Бокша В. Г., Богуцкий Б. В. Медицинская климатология и климатотерапия. - Киев: Здоровье; 1980.
57 Антонюк М. В., Минеева Е. Е., Юренко А. В. и др. Ком-плексная реабилитация больных бронхиальной астмой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2017. - №63 - С. 16-20.
58 Вавилова Н. В. Способ восстановительного лечения больных бронхиальной астмой с избыточной массой тела // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2010. - №35 - С. 21-25.
59 Прозорова Г. Г., Бурлачук В. Т., Трибунцева Л. В. и др. Клеточный состав мокроты у больных бронхиальной астмой как прогностический критерий эффективности лечения заболевания. // Журнал анатомии и гистологии. - 2016. - Т. 5. - №1 - С. 52-57.
60 Антипова И. И., Зарипова Т. Н., Симагаева Н. Н., Си- нягина М. А. Разработка принципов и методов медицинской реабилитации больных бронхиальной астмой с коморбидными заболеваниями. / Международная научная конференция «Клиническая и профилактическая медицина: опыт и новые открытия»; Апрель 29-30, 2014; Москва.

REFERENCES

1 Fedoseev G. B., Trofimov V. I., Shaporova N. L. i dr. V poiskah istiny: chto takoe bronhial'naja astma? // Pul'-monologija. - 2015. - T.25, №1. - S.5-18.
2 Ovsjannikov N. V., Ljapin V. A., Avdeev S. N. Zagrjaznenie okruzhajushhej sredy i zabolevaemost' bronhial'noj astmoj vzroslogo naselenija krupnogo promyshlennogo goroda. // Kazanskij medicinskij zhurnal. - 2011. - T.92, №4. - S.577-581.
3 Harris J. R. et al. No evidence for effects of family environment on asthma // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1997;(156):43-49.
4 Nacional'naja programma «Bronhial'naja astma u detej. Strategija lechenija i profilaktika». / Pod red. Chuchalina A. G. - M.: Izdatel'stvo Atmosfera; 2008.
5 Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention // http://www. ginasthma.org
6 Rukovodstvo po pul'monologii. / Pod red.: Putova N. V., Fedoseeva G. B. - Leningrad; 1984.
7 Green R. H., Brightling C. E., McKenna S. et al. Asthma ex-acerbation and sputum eosinophil counts: a randomized con-trolled trial. //Lancet. 2002; 360: 1715-1721.
8 Hashimoto S., Bel E. H. Current treatment of severe asthma. // Clin Exp Allergy 2012;42(5):693-705.
9 Fomina D. S., Gorjachkina L. A. Sovremennaja koncepcija fenotipirovanija bronhial'noj astmy - vzgljad klinicista. // Farmateka. Specvypusk: Allergologija / Dermatologija. - 2013. - №1-13. - S. 30-34.
10 Gronke L., Kannies F., Holz O. et al. The relationship between airway hyper-responsiveness, markers of inflammation and lung function depends on the duration of the asthmatic disease. // Clin Exp Allergy 2002; 32: 57-63.
11 Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. // Clin. Exp. Allergy. 2012; 42 (5): 650-658.
12 Agache I., Akdis C. et al. Untangling asthma phenotypes and endotypes. // Allergy 2012; 67(7): 835-46.
13 Wensel S. E. Review Asthma:defining of the persistent adult phenotypes. // Lancet 2006; 368: 804-13.
14 Vrlik M., Dzurilla M., Bucova M. et al. Asthma bronchiale phenotypes and their treatment - a current view. // Acta med mart 2009; 9(3).
15 Simpson J. L., Scott R., Boyle M. J. et al. Inflammatory sub-types in asthma: assessment and identification using induced sputum // Respirology. 2006; 11(1): 54-61.
16 Wertherall M., Travers J., Shietcliffe P. M. et al. Distinct clini-cal phenotypes of airways disease defined by cluster analysis. // Eur. Respir. J. 2009; 34: 812-818.
17 Haldar P. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008;178:218-224.
18 Moore W. C. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the severe asthma research program. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010;181:315-323.
19 Simpson J. L., Powell H., Boyle M. J. et al. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008; (177): 148-155.
20 Iwamoto H., Yokovama A., Shiota N. et al. Tiotropium bro-mide is effective for severe asthma with noneosinophilic phe- notype. //Eur. Respir. J. 2008; 31: 1379-1380.
21 Berezhnaja N. M., Sepiashvili R. I. Interlejkiny v pato-geneze atopicheskih allergicheskih zabolevanij // Aller-gologija i immunologija. — 2014. - T.15. - №3 - S.169-176.
22 Wenzel S. Focus on Asthma. // Nature Medicine 2012; 18(5).

23 Visitsunthorn N., Chirdjirapong V., Santadilog S. et al. The effect of montelukast on bronchial hyperreactivity and lung function in asthmatic children aged 6-13 years // Asian Pac. J. Allergy. Immunol. 2011; 29(2):127-133.
24 Mizernickij Ju. L. Klinicheskoe znachenie antilejko- trienovyh preparatov v sovremennoj terapii bronhial'noj astmy u detej. // Jeffektivnaja farmakoterapija. Pediatrija. - 2014. - №21 - S.16-18.
25 Chuchalin A. G. Sport i bronhial'naja astma. // Pul'monolo-gija i allergologija. — 2005. - №2 - S. 3-5.
26 Vylegzhanina T. G. Vzaimosvjaz' allergicheskogo rinita i bronhial'noj astmy. // Consilium Medicum. - 2001. - T.3. - №12 - S. 579-81.
27 Chen X, Wang K, Jiang M, Nong G. M. Leukotriene receptor antogonists for small-airway abnormalities in asthmatics: a systematic review and meta-analysis. // J Asthma 2013; 50 (7): 695-704.
28 Berezhnaja N. M., Sepiashvili R. I. Interlejkiny v pato-geneze atopicheskih allergicheskih zabolevanij. // Aller-gologija i immunologija. - 2014. - T. 15. - № 3 - S. 169-176.
29 Tataurshhikova N. S. Allergicheskij bol'noj i sistema immuniteta slizistyh: problemy, dostizhenija, perspektivy. // Allergologija i immunologija. - 2014. - T. 15. - № 4 - S. 284-285.
30 Wong T. W., Doyle A. D., Lee J. J. et al. Eosinophils reg u-late peripheral B cell numbers in both mice and humans. // J Im- muol. 2014;192(8): 3548-3558.
31 Kawaguchi M., Kokubu F., Fujita J. et al. Role of interleukin- 17F in asthma. // Inflamm Allergy Drug Targets. 2009;8(5): 383-389.
32 Yucesoy G. B., Kashon M. L., Johnson V. J. et al. Genetic variants in TNF-a, TGFB1, PTGS1 and PTGS2 genes are as-sociated with diisocyanate-induced asthma. // J. Immunotoxi- col. 2015; (27): 1-8
33 Bosse Y., Rola-Pleszczynski M. Controversy surrounding the increased expression of TGF beta 1 in asthma. // Respir. Res.2007; (8): 66.
34 Nenasheva N. M. Novye vozmozhnosti dostizhenija kontrolja astmy s pomoshh'ju tiotropija bromida. Jeffektivnaja farmakoterapija. // Pul'monologija i otolaringologija. - 2014. - T. 2. - №29 - S. 2-10.
35 Bateman E. D, Bousquet J., Braunstein G. L. Is overall asthma control being achieved? A hypothesis-generating study. // Eur. Respir. J. 2001;17(4): 589-95.
36 Astaf'eva N. G., Gamova I. V., Kobzev D. Ju. i dr. Pri-verzhennost' k ingaljacionnoj terapii. // Rossijskij allergologicheskij zhurnal. - 2011. - №1 - S. 88.
37 Chuchalin A. G., Ajsanov Z. R., Belevskij A. S. i dr. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju bronhial'noj astmy. // Pul'monologija. - 2014. - №2 - S.11-32.
38 Nagatkin D. A., Nagatkina O. V., Zhestkov A. V. Ocenka kontrolja i stepeni tjazhesti bronhial'noj astmy: so-vremennaja paradigma. // Astma i allergija. - 2014. - T. 4. - № 71 - S. 13-16.
39 Arhipov V. V., Grigor'eva E. V., Gavrishina E. V. Kon-trol' nad bronhial'noj astmoj: rezul'taty mnogocentrovogo issledovanija NIKA. // Pul'monologija. - 2011. - №6 - S. 87-93.
40 Belevskij A. C. Pravil'naja ocenka kontrolja zabolevanija - objazatel'noe uslovie adekvatnoj terapii bronhial'noj astmy // Atmosfera. Pul'monologija i allergologija. - 2007. - № 1 - S. 25-29.
41 Newton R., Leigh R., Giembycz M. Pharmacological strategies for improving the efficacy and therapeutic ratio of glucocorticoids in inflammatory lung disease // Pharmacology & Therapeutics. 2010;(125):286- 327.
42 Rootmensen G. N. et al. Predictors of incorrect inchalation technique in patient with Asthma or COPD: A study using a validated videotaped scoring method. // J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2010;23(5):323.
43 Israel E., Chinchilli V. M., Ford J. G. et al. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomized, placebo-controlled cross-over trial. // Lancet. 2004;364:1505-1512.
44 Drazen J. M., Silverman E. K., Lee T. H. Heterogeneity of ther-apeutic responses in asthma. // Br Med Bull. 2000;56(4):1054- 1070.
45 Hawkins G. A., Robinson M. B., Hastie A. T. et al. The IL6R variation Asp(358) Ala is a potential modifier of lung function in subjects with asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2012; 130(2):510-515.
46 Kolosov V. P., Manakov L. S., Kiku P. F., Poljanskaja E. V. Zabolevanija organov dyhanija: jepidemiologicheskie i social'no-gigienicheskie aspekty. - Vladivostok: Dal'nauka; 2013.
47 Nenasheva N. M. Sovremennoe predstavlenie o fenotipah bronhial'noj astmy. // Farmateka. - 2013. - № 4 - S. 4146.
48 Nenasheva N. M., Sebekina O. V. Dostizhenie i podderzhanie kontrolja atopicheskoj astmy s pomoshh'ju rezhima edinogo ingaljatora v real'noj klinicheskoj praktike. // Prakticheskaja pul'monologija. - 2016. - №2 - S.3-8.
49 Zolotareva O. A. Jeffektivnost' reabilitacionnyh me-roprijatij u bol'nyh bronhial'noj astmoj // Zdravooh-ranenie, obrazovanie i bezopasnost'. - 2015. - №2 (2) - S. 35-38.
50 Maljavin A. G., Epifanov V. A., Glazkova I. I. Reabilitacija pri zabolevanijah organov dyhanija. - M.: GJeOTAR - Media; 2010.
51 Illarionov V. E., Simonenko V. B. Sovremennye osnovy fizioterapii - M.: Media Sfera; 2007.
52 Kljachkin L. M., Shhegol'kov A. M. Medicinskaja reabilitacija bol'nyh s zabolevanijami vnutrennih organov. - M.: Medicina; 2000.
53 Medicinskaja reabilitacija. / Pod red. Bogoljubova V. M. - M.; 2007.
54 Respiratornaja medicina. / Pod red. Chuchalina A. G., - M.: GJeOTAR-Media; 2007.
55 Kokosov A. N., Osinin S. G. Razgruzochno-dieteticheskaja terapija bol'nyh bronhial'noj astmoj. - SPb.: Spec- Lit; 2004.
56 Boksha V. G., Boguckij B. V. Medicinskaja klimatologija i klimatoterapija. - Kiev: Zdorov'e; 1980.
57 Antonjuk M. V., Mineeva E. E., Jurenko A. V. i dr. Kom-pleksnaja reabilitacija bol'nyh bronhial'noj astmoj // Bjulleten' fiziologii i patologii dyhanija. - 2017. - №63 - S. 16-20.
58 Vavilova N. V. Sposob vosstanovitel'nogo lechenija bol'nyh bronhial'noj astmoj s izbytochnoj massoj tela // Bjulleten' fiziologii i patologii dyhanija. - 2010. - №35 - S. 21-25.
59 Prozorova G. G., Burlachuk V. T., Tribunceva L. V. i dr. Kletochnyj sostav mokroty u bol'nyh bronhial'noj astmoj kak prognosticheskij kriterij jeffektivnosti lechenija zabolevanija. // Zhurnal anatomii i gistologii. - 2016. - T. 5. - №1 - S. 52-57.
60 Antipova I. I., Zaripova T. N., Simagaeva N. N., Si- njagina M. A. Razrabotka principov i metodov medicinskoj reabilitacii bol'nyh bronhial'noj astmoj s komorbidnymi zabolevanijami. / Mezhdunarodnaja nauchnaja konferencija «Klinicheskaja i profilakticheskaja medicina: opyt i novye otkrytija»; Aprel' 29-30, 2014; Moskva.

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.

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.

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:
Арынтай Жайна Заманханқызы https://orcid.org/0000-0003-0183-7163, магистрант 2 года, по специальности: Медицина - «7М10102», НАО «Медицинский университет Астана», jainaaryntai@mail.ru +77026064113
Уразова Салтанат Нургожаевна https://orcid.org/0000-0002-2331-1261, д.м.н., профессор кафедры Семейной медицины 3, НАО «Медицинский университет Астана», saltanat.uraz@mail.ru
Гаркалов Константин Анатольевич https://orcid.org/0000-0002-5515-9842, к.м.н., доцент кафедры Семейной медицины 3, НАО «Медицинский университет Астана»,konga_65@mail.ru
Аширматова Исида Бахитовна, https://orcid.org/0000-0002-1267-7663, магистр медицины, ассистент кафедры Семейной медицины 3, НАО «Медицинский университет Астана»,isida1979@gmail.com

Алынды: 07 ақпан 2023 / Қабылданды: 17 наурыз 2023 / Онлайн жарияланды: 30 сәуір 2023 ж.
УДК: 616.9-036.22-084(151.1)(574
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.13.23.024

Е.Б. Бухарбаев, М.М. Баяхметова, Г.Н. Абуова, Г.С. Жакипбекова, Г.Д. Жабикенова
Жұқпалы аурулар және дерматовенерология» кафедрасы, Оңтүстік Қазақстан Медицина Академиясы, Шымкент, Қазақстан.

ӘЛЕМДЕ ЖӘНЕ ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДАҒЫ ЭМЕРДЖЕНТТІК ТАБИҒИ-ОШАҚТЫ ИНФЕКЦИЯЛАРДЫҢ АЛДЫН АЛУ (ӘДЕБИ ШОЛУ)

Түйін: *Бұл мақалада бүгінгі таңда әлемде және Қазақстан тіркеліп жатқан эмерджеттік табиғи-ошақтық инфекциялар туралы мәліметтер берілген. Инфекциялық патологияның дамуындағы қауіп факторына айналған жаңа түрлерден, генетикалық өзгерген нұсқалардан немесе қоздырғыштардың түрлік құрамының өзгеруінен туындаған эпидемиялардың, пандемиялардың динамикасы ұсынылған.*
Түйінді сөздер: *эмерджеттік инфекциялар, алдын алу, аурушаңдық, ошақ, эпидемиология, кене инфекциясы.*

Е.Б. Бухарбаев, М.М. Баяхметова, Г.Н. Абуова, Г.С. Жакипбекова, Г.Д. Жабикенова
Кафедра инфекционных болезней и дерматовенерологии, Южно-Казахстанская медицинская академиясы, Шымкент, Казахстан.

ПРОФИЛАКТИКА ЭМЕРДЖЕНТНЫХ ПРИРОДНО-ОЧАГОВЫХ ИНФЕКЦИЙ В МИРЕ И РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Резюме: В данной статье представлены данные об эмерджентных природно-очаговых инфекциях, регистрируемых сегодня в мире и в Казахстане. Представлена динамика эпидемий, пандемий, вызванных новыми видами, генетически измененными вариантами или изменением видового состава возбудителей, ставших фактором риска в развитии инфекционной патологии.
Ключевые слова: эмерджентные инфекции, профилактика, заболеваемость, очаг, эпидемиология, клещевые инфекции.

Y.B. Bukharbayev, M.M. Bayakhmetova, G.N. Abuova, G.S. Zhakipbekova, G.D. Zhabikenova
Department of Infectious Diseases and Dermatovenerology, South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Kazakhstan.

PREVENTION OF EMERGENT NATURAL FOCAL INFECTIONS IN THE WORLD AND THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN (LITERATURE REVIEW)

Resume: This article presents data on emergent natural focal infections registered today in the world and in Kazakhstan. The dynamics of epidemics, pandemics caused by new species, genetically modified variants or changes in the species composition of pathogens that have become a risk factor in the development of infectious pathology is presented.
Keywords: emergent infections, prevention, morbidity, focus, epidemiology, tick-borne infections.

Кіріспе. Медицинадағы эмерджеттілік деп біз микробиологиялық сипаттағы төтенше жағдайларды-жануарлар мен адамның ауруларынан бастап, осы жағдайларға байланысты мемлекет үшін күрделі әлеуметтік-экономикалық салдарға әкелуі мүмкін жағдайлар деп түсінеміз [1]. Эмерджеттік инфекциялардың пайда болуы көптен бері кенеттен, күтпеген құбылыстан ағымдағы кезеңнің эпидемиологиялық тәртібіне айналды. XX ғасырдың 40-жылдарынан бастап стереотиптерді түбегейлі өзгертетін немесе қайтаратын («қайта пайда болған») жануарлар мен адам инфекцияларының санаты, көбінесе вирустық сипаттағы полипатогенді зооноздар, жұқпалы аурулар мен қоздырғыштардың жалпы тізімінің кемінде оннан бір бөлігін құрайтын 300-ден астам нозоқосылыстарды құрайды [2].

Эмерджеттілік, ағылш. emergency – төтенше, ауыр жағдайды білдіреді. Бұл жұқпалы аурулар, біріншіден, ғылымға бұрын белгісіз; екіншіден, бұл бұрыннан белгілі аурулар, бірақ эпизоотологиялық немесе эпидемиологиялық стереотип формаларында өзгерістерге ұшыраған, олар вирустың немесе бактерияның жаңа штаммынан туындауы мүмкін, жануарлардың жаңа түрлеріне немесе жаңа нозоареалдардағы адамдарға бейімделген; үшіншіден, бұл бұрын болған зерттелген және бақыланатын инфекциялар, олар тез, белсенді және күтпеген жағдайда таралады. Олардың этиологиясы – инфекция қожайыны, патоген және ортасының қарым-қатынасының тез өзгеруіне байланысты жаңа қожайынына жылдам таралуына алып келеді [3].
Өткен ғасырдың ортасынан бастап ерекше көрініс-

термен сипатталатын жұқпалы аурулар санының өсу тенденциясы байқалды. Эндемиялық аймақтардан тыс жерлерде жануарларға ғана емес, адамдарға да әсер ететін зооноздар каскады тіркеледі. Мұндай жұқпалы аурулар «эмерджентті инфекциялар» деп аталады (ағылш. - экстремалды-күтпеген, ерекше). Оларға кенеттен пайда болатын, төтенше жағдайларды тудыратын патогендер мен аурулар жатады [4]. Бүгінгі таңда патогендік микроорганизмдердің 600 – ден астам түрі – жануарлар мен құстардың жұқпалы ауруларының қоздырғыштары, адамдарда патогендердің 1400-ден астам түрі анықталды. 60-90% табиғи жағдайда адамдар мен жануарларда ауру тудыратыны белгілі болды [5,6].

Үй жануарлары мен адамдардағы эмерджентті табиғи ошақты инфекциялардың едәуір бөлігі жануарларынан пайда болған. Жалпы алғанда (70% – дан астамы) бұл жабайы жануарлардың аурулары - жыртқыштар, приматтар, кеміргіштер, құстар, жарқанаттар, басқа сүтқоректілер және табиғи зооноздық бассейндерден шыққан қоздырғыштар құрайды. Бұл Ветеринарлық эпидемиологияның негізін қалаушы Кельвин Швабенің (Кальвин В.) жарты ғасырдан астам уақыт бұрын жариялаған «бір әлем, бір денсаулық» заманауи адам және ветеринарлық медицина тұжырымдамасының әділдігін тағы да дәлелдейді. «Адам - үй жануарлары - жабайы фауна - қоршаған орта» жүйелерінде кәсіби және көп салалы шешімдер мен жалпы тепе-теңдікті сақтайды.

Конго Қырым геморрагиялық қызбасы, вирустық кене энцефалиті, иксодты кене боррелиозы, Кене риккетсиозы және басқа да эмерджентті табиғи-ошақты инфекциялар әлемнің және Қазақстан Республикасының денсаулық сақтауы үшін өзекті және маңызды мәселе болып табылады.

Жануарлардың жұқпалы патологиясында пайда болу маңызды-бұрын белгілі жануарлардың жұқпалы аурулары, олар іргелес аумақтар мен континенттерге таралады, мысалы, олардың таралуы жылына 200-250 шақырымға созылады. Аурудың аумақтық таралуының ұқсас үлгісі ірі қара малдың нодулярлы дерматитінде, Шмалленберг вирусынан туындаған ауруда, күйіктерде және т. б.кездеседі [7].

Егер эмерджентті табиғи ошақты инфекциялардың бүкіл әлемге таралуы туралы айтатын болсақ, онда 1999 жылы АҚШ-та алғаш рет жоғары өлімге әкелетін хантавирустық өкпе ауруы табылды деген ақпарат бар. Қазіргі жаңа тарих кезеңінде адамның табиғат құбылыстарына бұрын-соңды болмаған араласуымен сипатталады [8]. Адамдардың жаһандық қозғалысы, туризм және сауда, гидроэнергетика, аграрлық экспансия, дефорестация және басқа да табиғи ресурстарды игеру, аумақты кең ізгілендіру және урбанизациялау табиғи экожүйелерге теріс әсер етеді, соның ішінде жануарлар дүниесі мен қоршаған орта өкілдерінің қалыптасқан қатынастарын болжанбайтын салдармен бұзады.

Әлемде және Қазақстанда эмерджентті табиғи-ошақты инфекциялардың (иерсиниоздар, листериоздар) қоздырғыштарының басқа да адамдар үшін қауіпті ошақтары орналасқан урбанизацияланған аумақтардың ауданы едәуір ұлғаюда [9], сондықтан әлемде және біздің елімізде бұл аурулардың алдын алу жолдарын зерттеу өзекті болып қала береді.

Зерттеу мақсаты: Әлем және Қазақстан бойынша эмерджентті табиғи-ошақтық инфекциялардың алдын алуы мен таралуы бойынша зерттеу.

Зерттеу әдістері мен материалдары. Мета-талдаулардың, рандомизацияланған және когорттық зерттеулердің нәтижелерін, жүйелі шолуларды; эмерджентті табиғи-ошақты инфекциялар мәселесі бойынша әлемдік медициналық журналдарға шолуларды қамтитын ғылыми мақалаларға талдау жүргізілді. Мақалалар дәлелді медицина, Google Scholar, PubMed, Scopus және Web of Science сайттарынан алынды. 2010-2021 жылдардағы мақалаларды зерттеу арқылы қамтылды. Осы әдеби шолу үшін 60 ғылыми мақалалар пайдаланылды.

Нәтижелер және талқылаулар. Конго-Қырым геморрагиялық қызбасы вирусының әлемдік таралу аймағының шартты шекарасы Hyalomma тұқымдасының негізгі кене тасымалдаушыларының вегетациялық кезеңіне сәйкес келетін температура критерийлерімен анықталады және 50° солтүстік ендікке дейін созылады. Соңғы жылдары Конго Қырым геморрагиялық қызбасы қоздырғышы Еуропаның, Азияның және Африканың 40-тан астам елінде анықталды.

Осылайша, бұл инфекцияның Еуразиялық эпидемиялық ошақтары Қазақстанда, Болгарияда, Грецияда, Венгрияда, Югославияда, Францияда, Португалияда, Түркияда, Молдовада, Әзірбайжанда, Арменияда, Пәкістанда, Ауғанстанда, Қытайда, Иранда, Ирақта, Үндістанда, Біріккен Араб Әмірліктерінде (БАӘ) және Сахараның оңтүстігінде орналасқан Африканың көптеген елдерінде табылды (Конго, Кения, Уганда, Нигерия, Гвинея және т. б.)[10].

Қазіргі уақытта әлемде Конго Қырым геморрагиялық қызбасымен ауырғандардың жалпы саны 9 мыңнан асады. 1990 жылдардың ортасынан бастап Ауғанстанда, Пәкістанда, Оңтүстік Африка Республикасында (Оңтүстік Африка), Косовода, Мавританияда аурудың табиғи ошақтарының айқын жандануы байқалды. Түркия мен Грецияда инфекцияның жаңа ошақтары пайда болды (бұрын бұл жерде ауру тіркелмеген) [11]. Ауғанстанда Конго Қырым геморрагиялық қызбасы ауруының алғашқы жағдайы 1998 жылы анықталды, ең үлкен ошақ 2008 жылы 10 шілдеден 22 қазанға дейін Герат қаласында тіркелді, онда 30 жағдай анықталды, одан 9 адам қайтыс болды [12]. Иранда алғаш рет қой мен ірі қара қан сарысуларының үлгілеріндегі Конго Қырым геморрагиялық қызбасы вирусына антиденелер 1970 жылы табылды, алайда адамның алғашқы жағдайы 1999 жылдың тамызында анықталды (өліммен) [13]. Пәкістанда Конго Қырым геморрагия-

лық қызбасы ауруының алғашқы жағдайы 1976 жылы тіркелді. қазіргі уақытта Пәкістан Конго Қырым геморрагиялық қызбасы ауруының деңгейі бойынша Түркия, Ресей және Ираннан кейін төртінші орында тұр. Парсы шығанағы елдерінің тұрғындары арасында Конго Қырым геморрагиялық қызбасы жағдайларының тіркелгені туралы ақпарат жоқ, бірақ 1979 жылдың желтоқсанынан 1982 жылдың қазанына дейінгі кезеңде Кувейтте ауруханаға жатқызылған науқастардың қан сарысуларының 4% - ы серопозитивті болды [14].

БАӘ-де Конго Қырым геморрагиялық қызбасы ауруының алғашқы жағдайлары 1979 жылы тіркелді — Дубайда 6 медицина қызметкері ауырып қалды [15]. 1994-1995 жылдары 35 Конго Қырым геморрагиялық қызбасы науқас анықталды. Инфекция Пәкістан, Мадагаскар және Сомалиден әкелінген ауылшаруашылық жануарларымен байланыста болғаны анықталды [16].

Осылайша, әлемдегі Конго Қырым геморрагиялық қызбасы бойынша эпидемиологиялық жағдайды талдау соңғы бес жылда эпидемиологиялық қолайсыз жағдай әлемнің он алты елінде Конго Қырым геморрагиялық қызбасы бойынша эндемиялық аумақ шегінде байқалғанын көрсетті, оның алтауында — жыл сайын, ал ең күрделі жағдай Оманда, Пәкістанда, әсіресе Иран мен Түркияда қалыптасты.

Қазақстан Республикасында жыл сайын Конго-Қырым геморрагиялық қызбасының 10-30 жағдайы тіркеледі: Шымкент қаласында, Түркістан, Жамбыл және Қызылорда облыстарында. Конго Қырым геморрагиялық қызбасы вирусының инфекция көздеріне ірі қара, қой және ешкі сияқты үй жануарларының кең ауқымы кіреді. Жануарлар жұқтырған кенелердің шағуы арқылы жұқтырылады және вирус инфекциядан кейін шамамен бір апта бойы олардың қанында қалады, бұл келесі кене шаққанда «кене-жануар-кене» тізбегінің жалғасуын қамтамасыз етеді. Кенелердің бірнеше түрі Конго Қырым геморрагиялық қызбасы вирусын жұқтыруы мүмкін болса да, негізгі тасымалдаушылар Hyalomma asiaticum түрінің кенелері болып табылады [17]. Конго Қырым геморрагиялық қызбасы вирусы адамдарға кене шағу арқылы немесе малды сою кезінде және одан кейін жұқтырған жануарлардың қанымен немесе тіндерімен байланыста болуынан пайда болады. Көбінесе инфекция ауылшаруашылық жұмысшылары, мал сою алаңының қызметкерлері және ветеринарлар сияқты өнеркәсіптік мал шаруашылығымен айналысатын адамдарда кездеседі. Адамнан адамға жұғу жұқтырған адамдардың қанымен, сөл бөлінділерінен, мүшелерімен немесе басқа дене сұйықтықтарымен тығыз байланыста болуы мүмкін. Медициналық жабдықты дұрыс зарарсыздандыру, инелерді қайта пайдалану және медициналық мақсаттағы материалдарды жұқтыру нәтижесінде ауруханаішілік инфекция жағдайлары да көрінуі мүмкін. Геморрагиялық қызба қазіргі әлемде өзекті мәселе болып қала береді. Қазақстанның оңтүстігіндегі Конго-Қырым геморрагиялық қызбасының ірі табиғи ошағы Түркістан облысы мен Шымкент қаласы болып табылады, соңғы онжылдықта сырқаттанушылықтың шыңы байқалады және 100.000 тұрғынға шаққанда 0,9-0,21 деңгейінде, ал өлім-жітім деңгейі 16-36% - да сақталады [18]. Көпжылдық зерттеулер барысында аурудың маусымдық шыңына дейін кенелердің, Конго Қырым геморрагиялық қызбасы тасымалдаушыларының белсенділік шыңы (молшылық индексі) тіркелгені анықталды [19]. Түркістан облысы Конго Қырым геморрагиялық қызбасы табиғи ошағы бойынша Қазақстан Республикасының қолайсыз өңірлерінің бірі болып табылады, оған өңірдің географиялық ландшафтының ерекшеліктері, қолайлы климаттық жағдайлар, вирус жұқтырған кенелердің табиғатта айналымы және мал басының ұлғаюы ықпал етеді. Жылдан жылға кенелер санының өсуі және олардың көші-қон белсенділігі мамыр мен маусым айлары аралығында байқалды. Соңғы 3 жылда оңтүстік аудандарда (Сарыағаш, Түркістан, Шардара, Мақтарал) шілде-қыркүйек айларында кенелердің белсенділігі байқалады, бұл олардың санының артуына және мал үй-жайлары мен шаруашылық құрылыстарына қоныстануына байланысты. Жекелеген аумақтарда кенелердің Конго Қырым геморрагиялық қызбасы вирусымен жұқтыру индексі зерттелген сынамалардың жалпы санының 9,4% - на жетеді. Талдау нәтижесінде науқастардың 44% - дан астамы кене шағуын жоққа шығарғаны анықталды. Сонымен қатар, науқастардың 27,2% - Конго Қырым геморрагиялық қызбасы науқасымен байланыс байқалды, 13,5% - да науқастар кене басқан малмен байланыста болғанын атап өтті [20]. Бұл фактілер адамдардың инфекциясы табиғатта емес, елді мекендерде болғанын көрсетеді. Соңғы 5 жылда көктем-жаз кезеңінде (наурыз-шілде) Түркістан облысындағы орташа айлық ауа температурасы $+5,1^0$ - ден $+27,7^0$ - ге дейін артады. Наурыз айында жауын-шашынның орташа айлық мөлшері 71 мм-ден 23 мм-ге дейін немесе 3 есе, Шілдеде 7 есеге дейін төмендеді, бұл кенелердің белсенділігін арттыруға ықпал етеді. [21,22].

Медициналық-географиялық және эпидемиологиялық зерттеулер жүйесінде заманауи инновациялық технологияларды қолдану адамның трансмиссивті табиғи-ошақты ауруларының, оның ішінде Конго-Қырым геморрагиялық қызбасының экологиялық ерекшеліктерін зерттеуге, сондай-ақ инфекцияны оқшаулаудың табиғи алғышарттарын анықтауға объективті мүмкіндік береді. Түркістан облысы Қазақстанның оңтүстігіндегі шөлді географиялық-климаттық аймақта орналасқан. Сонымен қатар, аймақ табиғи әртүрлілігімен ерекшеленеді, ол Конго Қырым геморрагиялық қызбасы ошақтарының жұмыс істеуінің табиғи алғышарттарын қалыптастырды. Соңғы жылдары бұл инфекция табиғи-фокустық шығу тегі ең көп таралған аурулардың себебі болды, оның қоздырғышы ретінде иксод кенелері танылды. Мәселен, мысалы, Түркістан облысында соңғы 7 жылда Конго Қырым геморрагиялық қызбасымен ауырғандар санының үлес салмағы жалпы рес-

публикалық көрсеткішпен салыстырғанда 32,2% - ды құрады [23,24].

Hyalomma marginatum иксод кенелері Конго Қырым геморрагиялық қызбасы вирусының негізгі резервуары мен тасымалдаушысының рөлін атқарады. Сонымен қатар, вирустың маркерлері басқа түрлердің кенелерінде анықталды: H. scupense, Rhipicephalus rossicus, аз мөлшерде – N. anatolicum, R. turanicus, R. bursa, R. sanguineus, R. pumilio, R. annulatus, Dermacentor marginatus, D. niveus, Haemaphysalis punctata, haem. parva, Ixodes ricinus. Жабайы сүтқоректілердің ішінде вирус тасымалдаушы тек қоян үшін дәлелденген lepus europaeus. Вирусқа антиденелер сүтқоректілердің кең ауқымында анықталды: қоян Lepus europaeus, құлақты кірпі hemiechinus auritus, Оңтүстік кірпі Erinaceus roumanicus, кішкентай ақ тіс Crocidura suaveolens, орман тышқаны Sylvaemus sp., кәдімгі тышқан Microtus arvalis. Құстарды зерттеу кезінде Конго Қырым геморрагиялық қызбасы вирусына антиденелер табылған жоқ [25].

Бүкіл әлем бойынша Конго Қырым геморрагиялық қызбасы жұқтыру қаупі жоғары арнайы топты медицина қызметкерлері ұсынады [26,27,28]. Медициналық ұйымдарда биологиялық қауіпсіздік режимін қамтамасыз ету пациенттер мен қызметкерлердің нозокомиалды жұқтыру мүмкіндігін күрт төмендетеді. Медицина қызметкерлерінің жоғары патогенді инфекциялар қоздырғыштарын жұқтырған адамдарға көмек көрсетуге дайындығы олардың қауіпсіздік ережелерін қатаң сақтауына және өздерін ықтимал инфекциядан қорғауға ықпал етеді.

Жоғарыда келтірілген кестеден әлемдегі жануарлар мен құстардың саны жылдан жылға артып келе жатқанын көруге болады. Бұл факторлар көбінесе әртүрлі елдер мен континенттердің нақты патологиясына қатысты нозоареалдардың шектелуін және аурудың құрылымын анықтайды. Мұнда ерекше маңызды жұқпалы құбылыстардың қатарында пайда болған аурулардың пайда болу орталықтары мен кеңею векторларын олардың макроэволюциясы үшін статистикалық алғышарттар (сезімтал жануарлар популяцияларында патогендердің күтпеген кең ауқымда пайда болуы үшін жағдайлар) немесе үй жануарлары мен жабайы жануарлардың таралу аймақтары қиылысатын зоографиялық жағдайларда оқшаулау. Осыған сүйене отырып, Оңтүстік-Шығыс Азия аймағында кең эпидемиологиялық және эпизоотиялық модификацияланған тұмау вирустарының жүйелі түрде пайда болуының жалпы географиялық орайластырылуы түсіндіріледі, мұнда құстар, шошқалар мен адамдар арасындағы байланыстың жоғары тығыздығы мен жиілігі патогеннің биологиялық тәуелсіз сорттарының генетикалық реассортациясына бейімділікті қамтамасыз етеді (1 кесте) [29].

Кене энцефалиті-кенелермен берілетін ауру, Еуропада салыстырмалы түрде жиі кездеседі.

Эстония, Латвия, Литва, Чехия және Словения кене энцефалиті жағдайларының көбеюі туралы ақпарат тарады. Кене энцефалиті Ресей Федерациясында да кең таралған, Ресей штамдары вирустар Орталық Еуропадан келген штамдарға қарағанда аурудың ауыр түрлерін тудырады. [30].

Кене энцефалиті вирусын жұқтырған кенелер тек белгілі бір жерлерде болады және жұқтырған кенелердің пайызы өте төмен. Халық кене энцефалиті жұқтыру қаупі жоғары аймақтар туралы білуі және қажетті сақтық шаралары мен қорғауды қабылдауы керек. Кене энцефалитіне эндемикалық көптеген елдер кене инфекцияларымен байланысты қауіптер туралы ақпаратты өз халқына үнемі таратып отырады [31].

Ауру бұрын кездеспеген аймақтарда пайда болуы мүмкін [32].

Еуропада да осындай өзгерістер сипатталған. Бүгінгі күні кене энцефалиті жоқ деп саналған елдерде әртүрлі жануарлардың қанында вирусқа антиденелер жиі кездеседі. Сонымен, Нидерландыда 2010 жылы бұғы қанындағы кене энцефалиті вирусына антиденелер анықталып, кенелерден вирус оқшауланды. Ал 2016 жылы адамда кене энцефалиті бірінші жергілікті жағдайы диагнозы қойылды [33]. Бүгінде олар кене энцефалиті вирусының ел аумағында кең таралуы туралы айтады [34]. Данияда кене энцефалиті осы уақытқа дейін аралдардың бірінде ғана тіркелген. Бірақ 2019 жылы кене энцефалитімен ауыратын науқастар

Кесте 1. 2010 және 2020 жылдардағы әр елдегі жануарлардың саны

Әр елдегі жануарлардың саны 2010 жыл, млн. бас						
Мемлекет, аймақтар	ірі қара	қойлар	ешкілер	шошқалар	жылқылар	тауықтар
Ресей және ТМД	-	20,8	-	20,0	1362,0	-
Еуропа	101,5	105,8	15,5	129	4,2	1270,8
Азия	584, 9	376, 3	322, 0	499, 7	16,9	4447,2
Африка	148,5	187, 1	173, 9	7,6	5,0	860, 7
әр елдегі жануарлардың саны 2020 жыл (Тамақ және ауыл шаруашылығы ұйымы мәліметі бойынша , млн. бас)						
Мемлекет, аймақтар	ірі қара	қойлар	ешкілер	шошқалар	жылқылар	тауықтар
Ресей	18151,4	21136,4	1992,9	23 726,5	1 282,9	497,3
АҚШ және Канада	94 804,7	5 230	2 622	78 657,6	10702,8	1972,2

елдің солтүстігінде, Норвегиямен шекарада пайда болды [35]. 2019 жылы Ұлыбританияда кене вирусы кенелерден табылды, дегенмен ел осы уақытқа дейін бұл аурудан бос, яғни жоқ деп саналды [36]. Еуропаның оңтүстігі де бұл мәселені айналып өткен жоқ. Испания мен Түркияда жануарлардың қанында алғаш рет кене энцефалиті вирусына антиденелер табылды [37]. Франция науқастар санының өсуі және кене энцефалитінің бүкіл ел бойынша таралуы туралы хабарлайды [3839].

Осы фактілердің барлығы дәрігерлер мен ғалымдарды кене энцефалиті мәселесіне байыпты қарауға және вакцинаның алдын алу мәселесін тек тәуекел топтары арасында ғана емес, бүкіл халық арасында көтеруге мәжбүр етеді.

Еуропадағы кене энцефалиті жағдайларының көпшілігі мамырдан қазанға дейін тіркеледі, бірақ 1,2% желтоқсан–наурыз айларында болады [40]. Еуропа аумағында әр түрлі аймақтарда және әр жылдары адамдарда кене энцефалитінің алғашқы жағдайлары сәуір–мамыр айларында, соңғысы қыркүйектің соңында пайда болады [41]. Аурудың маусымдық айырмашылықтарын Еуропа елдеріндегі климаттық жағдайлармен түсіндіруге болады.

Кене энцефалитінің эпизоотиялық процесі осы инфекцияның жергілікті табиғи ошақтары бар Қазақстанның таулы ландшафттарында қарқынды жүреді. Мұнда кене энцефалитінің вирусын жұқтырған қызыл кешкі ас табылды. Кене энцефалиті вирусы штамдары ескі былғарыдан алынған Argas vespertilionis кенелерінен оқшауланған. Тоқтатылған анимация жағдайында жарқанаттардың денесінде кене энцефалиті вирусының ұзақ мерзімді тұрақтылығы туралы қолда бар деректер вирустың эпизоотияаралық кезеңде сақталуының қосымша мүмкіндіктерін көрсетеді. Осыған сүйене отырып, халықтың жарқанаттармен эпизодтық байланысы адам денсаулығына белгілі бір қауіп төндіруі мүмкін [42].

Қазақстанның дала, шөлейт және шөлді климаттық аймақтарында кене энцефалитіне мақсатты іздеу жүргізу процесінде кене энцефалитінің вирусын анықтау мүмкіндігі бар. Бұл үшін экологиялық алғышарттар бар (екінші тасымалдаушылардың болуы), әсіресе бір климаттық аймақ екіншісіне ауысатын жерлерде жүргізіледі. Әдебиеттерде вирустың таралуына және кене энцефалитінің ошақтарын сақтауға қатысатын негізгі Ixodes persulcatus және Ixodes ricinus тасымалдаушыларын қоса алғанда, иксод кенелерінің жеті түріне дейін сипатталған [43].

Түркістан облысы мен Шымкент қаласының аумағы бойынша эндемикалық анықталған жоқ. Алайда, әр жылдары Созақ, Шәуілдер, Қазығұрт, Сарыағаш, Төлеби, Сайрам, Бәйдібек, Ордабасы, Отырар және Мақтаарал аудандарынан H. anatolicum, H. marginatum, H. sulcata кенелеріне жүргізілген зерттеулер Созақ, Шәуілдер, Ордабасы және Мақтаарал аудандарында ке вирусының антигеніне оң сынамалар анықтады Отырар аудандарында. Осы аумақтарда тұратын адамдардың қан сарысуларын зерттеу кезінде кене энцефалиті вирусына антиденелер анықталды.

Осылайша, Қазақстанда Chiroptera отряды өкілдерінің 29 түрі мекендейді, олардың басым бөлігі Қазақстанның батысы мен оңтүстігінде кездеседі. Республиканың басқа аймақтарында жарқанаттар фаунасы жеткілікті зерттелмеген. Қазақ карантиндік және зооноздық инфекциялар ғылыми орталығы (КНЦКЗИ) мұражайының дәріс қорынан және өз коллекцияларынан бүргелердің 14 түрінің, оның ішінде екі ерекше емес түрдің паразиттенуі табылды [44].

Алматы облысы кене энцефалиті бойынша эндемикалық болып табылады, оның ең белсенді ошақтары Іле (Алматы қ., Талғар ауданы) және Жоңғар Алатауының солтүстік беткейлерінде орналасқан. Кене энцефалиті вирусының инфекциясы иксод кенелерінің 3 түрінде анықталды: Ixodes persulcatus, I. ricinus, D. marginatus. Адамдар тауларда орналасқан демалыс орындарына, саяжайларға барған кезде жұқтырады. Кене шағуының ең көп саны мамыр айында болады. 2007 жылдан 2014 жылға дейінгі кезеңде Алматы қаласында және Алматы облысында 146 кене энцефалиті ауруы тіркелді, оның басым бөлігі (100 жағдай) Алматы қаласына келеді [45].

Туляремиямен ауыратын адамдардың ең көп саны Солтүстік Америкада — АҚШ — та, Еуропада — Швеция мен Финляндияда, Азияда-Түркияда байқалады. Ресей Федерациясы мен Қазақстан аумағында өткен ғасырдың ортасынан бастап туляремия бойынша энзоотиялық аумақтарда тұратын халықтың, сондай-ақ осы инфекцияны жұқтыру қаупі бар адамдардың иммунопрофилактикасы нәтижесінде сырқаттанушылықтың айтарлықтай төмендеуі байқалды. Соңғы уақытта Еуропаның 31 елінде, сондай-ақ Түркия мен Жапонияда патогенді биотерроризм агенті ретінде пайдалану мүмкіндігіне байланысты туляремия жағдайлары міндетті түрде тіркелуде. Шолуда негізгі филогенетикалық популяциялардың географиялық таралуы және туляремиялық микробтық штаммдардың субпопуляциясы көрсетілген. Штаммдардың әртүрлілігінің ең жоғары деңгейі F. tularensis subsp. holarctica Қытай аумағында тіркелген. Туляремия қоздырғышының экологиясы мен эпидемиологиясының негізгі ерекшеліктері де атап өтілді.

АҚШ-та туляремия жағдайларының ең көп саны 1939 жылы байқалды - 2291 адам, әдетте жыл сайын 150–200 жағдай тіркеледі. 2015 жылы туляремиямен ауыратын 314 науқас тіркелді, 2016 жылы — 230, ал 2017 жылы — 239 (100 мың тұрғынға шаққандағы сырқаттанушылық көрсеткіші 0,07-ге тең).

АҚШ-та туляремияның 1208 жағдайы тіркелді, оның 6-сы өліммен аяқталады, аурудың 68% - ы F. tularensis subsp штаммдарынан болады. tularensis. Негізінен (68%) инфекция кене немесе бұғы шыбынының шағуынан және 32% жағдайда ауру немесе өлген жануармен байланыс арқылы пайда болды. Туляремия жағдайла-

рының жартысынан көбі Миссури, Арканзас, Оклахома, Канзас, Небраска және Оңтүстік Дакота Штаттарында тіркелген. АҚШ-та туляремиямен ауыратындардың шыңы көктемнің аяғы мен жаздың басында байқалды, бұл кенелердің имагосы белсендіріліп, қыстайтын нимфалар қосылған уақытқа сәйкес келді. Үй мысықтарында аурудың екі жандану мезгілі бар — көктемде және жаздың соңында, яғни ұрпақтану кезеңдерінде болады [46]. Соңғы уақытта Европа мен Жапонияның 31 елінде патогенді биотерроризм агенті ретінде пайдалану мүмкіндігіне байланысты туляремияны міндетті түрде тіркеу жүргізілуде. Швеция мен Финляндия осы инфекциямен ауырады. Одан кейін Норвегия, Венгрия, Чехия, Германия, Франция, Словакия, Польша және Испания. Бұл елдер Европадағы туляремия жағдайларының 95% - дан астамын құрайды. Оқшауланған жағдайлар жыл сайын Австрияда, Бельгияда, Болгарияда, Хорватияда, Италияда, Эстонияда, Литвада, Нидерландыда, ҒЗИ Румасында және Словенияда тіркеледі. Европадағы туляремиядан азат мемлекеттер-Кипр, Греция, Исландия, Ирландия, Люксембург, Македония, Мальта, Ұлыбритания, онда тек импорталған жағдайлар тіркеледі. Европа бойынша орташа есеппен 100 мың тұрғынға шаққандағы сырқаттанушылық көрсеткіші 0,1-ден 0,3-ке дейін ауытқиды [47,48].

Туляремияның соңғы эпизоотиясы 1961 жылы Атырау облысында анықталды. Содан кейін патогеннің 22 мәдениеті бөлінді. Эпизоотия кезінде және тіршілік ету ортасының өзгеруі нәтижесінде су тышқанының жаппай қырылуы ошақтың өзін-өзі жоюына әкелді. Бұған қысқы су тасқыны, Каспий трансгрессиясының салдарынан кең аумақтарды су басу ықпал етті, бұл иксод кенелерінің көптігінің төмендеуіне әкелді. Орал жайылмасындағы Облыстың солтүстігіндегі екінші ошақ XX ғасырдың екінші жартысынан бастап эпизоотиялық белсенділікті тоқтатты.

Көптеген табиғи-климаттық жағдайлар Түркістан облысы мен Шымкент қаласында иксодикалық және аргас кенелерінің кең спектрін мекендейді: H. asiaticum, H. anatolicum, H. scupense, H. marginatum, D. daghestanicus, D. marginatus. H. punctata, H. sulcata, H. detritum, Boophulus calcaratus. Ауылшаруашылық жануарларындағы кенелерді санау көрсеткендей, бір жануарда имаго саны жекелеген жылдары 1500 – ге жетуі мүмкін, ал нимфалар кейде 2-3 мың адамға жетеді. Адамдарға жұқтыру тұрғысынан ең үлкен қауіп H. asiaticum, H. marginatum, h кенелері болып табылады. anatolicum, Haemaphysalis numidiana және Rhipicephalus schulzei [49].

Иксод кенелері әртүрлі климатта, тіпті Арктика мен Антарктикада кездеседі, бірақ жекелеген түрлер әртүрлі аймақтарда шоғырланған. Мысалы, ит кенесі (Ix.ricinus) - Ресейдің, Батыс Еуропаның және Солтүстік Американың еуропалық бөлігінің тұрғындарында кездеседі. Тайга кенесі (Ix.Persulcatus) Сібір мен Қиыр Шығыста кең таралған. D. pictus-Оралдың оңтүстік бөлігінің, Батыс Сібірдің, Приморск, Краснодар және Ставрополь өлкесінің, Шешенстанның, Ингушетияның, Дағыстанның, Украинаның, Беларуссияның, Закавказье Республикасының тұрғыны. Ал D. marginatus-Ресей Федерациясының еуропалық бөлігінің, Батыс Сібірдің, Краснодар және Ставрополь өлкесінің, Астрахан облысының, Қалмақияның, Солтүстік Кавказ Республикасының, Закавказье мен Орталық Азияның, Қазақстанның, Украинаның дала белдеулерінде кездеседі [50].

Өздеріңіз білетіндей, адамның табиғи-ошақты ауруларының қоздырғыштары ежелгі геологиялық кезеңдерде, көбінесе континенттердің қазіргі конфигурациясына дейін болған. Адамның векторлық ауруларының табиғи ошақтарының тарихын ғалымдар жоғарғы антропогеннен (150-11 мың жыл бұрын) бастап, қазіргі табиғи ландшафттар мен олармен байланысты табиғи ошақтардың түрлері қалыптаса бастаған кезде қарастырады және XX ғасырдың аяғымен шектеледі. Оба, туляремия, Ку қызбасы, кене дақтары, аргас кене боррелиозының табиғи ошақтары зерттелді.

Бүгінгі таңда Оңтүстік Қазақстан мен Қырғызстан аумағында біз зерттейтін аурулардың табиғи ошақтарының болуын анықтайтын келесі типтік жазық және таулы (биіктік белдеулер) ландшафттары ерекшеленеді [51].

Ресейде кене риккетсиозының алғашқы жағдайлары 1934-1936 жылдары Красноярск өлкесінде және Қиыр Шығыста байқалды және де дәл сол кезде кене энцефалитінің көктемгі өршуі сол жерде тіркеле бастады. Бұл елдің шығыс аймақтарын белсенді дамытатын уақыт болды, сондықтан белгісіз аурулардың эпидемиясына ерекше назар аударылды.

Кейінірек ғылыми экспедициялар инфекцияның табиғатын дәл анықтап, оның қоздырғышын бөліп алды Dermacentor oxenus sibirica (кейінірек Rickettsia sibirica). Аурудың өзі солтүстік азиялық Кене риккетсиозы немесе Сібір кене сүзегі деп аталды (Лобан, 2002) [52].

Бұл ауру белгілі бір аумақтарға — табиғи ошақтарға байланысты. Біздің елде олар Сібір мен Қиыр Шығыста, сондай — ақ көрші елдерде-Түрікменстанда, Арменияда, Қазақстанда және Моңғолияда кездеседі. Сонымен қатар, омыртқалы жануарлардың инфекция қоймасы ретіндегі рөлі шамалы болып көрінеді. Іс жүзінде сол кеміргіштерде риккетсия өте сирек кездеседі, басқа аурулардың қоздырғыштарынан айырмашылығы кенелер тасымалдаушы болып табылады. Адамға келетін болсақ, ол басқа кене инфекциялары сияқты, жұқтырған кененің шағуы нәтижесінде кездейсоқ құрбан болады [53].

Дақ безгегі тобының риккетсиоздары тән клиникалық көріністермен сипатталады, соның ішінде қызба, дақпапулярлы бөртпе, көбінесе бастапқы тері әсері, кене шаққан жерде, сондай-ақ аймақтық немесе полиаденит кездеседі.

Біздің елімізде риккетсиозбен сырқаттанушылық 100 мың тұрғынға шаққанда 0,4 – тен 1,8-ге дейін ауытқиды, абсолютті мәндерде жылына 300 жағдайдан асуы мүмкін және негізінен екі өңірде-солтүстік - шығыста (Шығыс Қазақстан, Павлодар және Солтүстік Қазақ-

стан облыстары) және оңтүстік өңірде (Қызылорда облысы) тіркеледі [54].

Осылайша, эмерджентті инфекциялардың көпшілігі қоздырғыштары табиғи ландшафттарда жиі кездесетін табиғи фокустық ауруларға жатады. Бұл аурулар жануарлар мен адам денсаулығына өте үлкен қауіп төндіреді, олар орасан зор экономикалық шығындарға және халықтың және елдердің әл-ауқаты мен дамуының айтарлықтай төмендеуіне ықпал етеді [55].

Бірқатар батыс елдерінде жануарлардың санитариясы мен гигиенасы немесе түсініксіз «экологиялық таза» өнімдер емес, экожүйелік өмір салтының, физиологияның, патологияның, жабайы жануарлардың эпидемиологиясының барлық аспектілері болып табылатын ветеринар-эколог мамандары дайындалып, тиімді жұмыс істеуі кездейсоқ емес болып табылады [56].

Эмерджентті табиғи-ошақты аурулар кешені бойынша ауру қаупінің таралуы биологиялық ортада айтарлықтай айырмашылықтарды анықтайды, бұл инфекциялардың паразиттік жүйелерінің табиғи, ең алдымен климаттық факторлармен байланысына байланысты[57].

Халықтың денсаулығына, атап айтқанда оның еуропалық бөлігіне ерекше қауіп төндіретін жұқпалы аурулар: Астрахань дақ безгегі, бүйрек синдромы бар геморрагиялық қызба, иксодикалық кене боррелиозы, кене энцефалиті, Қырым геморрагиялық қызбасы, Батыс Ніл қызбасы, лептоспироз, туляремия, олар дамыған классификацияның әртүрлі санаттарына жатады [58].

Лайма ауруы немесе кене боррелиозы - адамға жұқтырған кенелердің шағуы арқылы берілетін бактериялық ауру. Еуропада бұл ауру өте кең таралған [59].

Еуропада кене боррелиозы ауруы тұрақты түрде өсуде, соңғы екі онжылдықта 360 000-нан астам жағдай тіркеледі. Литва, Словения, Чехия және Эстония деректерінен көрініп тұрғандай, кене боррелиозы Орталық Еуропада жиі кездеседі. Кене боррелиозынан қорғау үшін кене шағудан аулақ болу керек [60].

Кене боррелиозы Еуропада кенелермен берілетін барлық аурулардың ішінде ең көп таралған. 1990 және 2010 жылдар аралығында Беларусь, Бельгия, Норвегия, Ресей Федерациясы, Сербия және Хорватия, Болгария, Венгрия, Польша, Словакия және Финляндия, Литва, Чехия және Эстония, сондай-ақ Словенияда деректер беретін елдер арасында оның таралуының ең жоғары көрсеткіштері тіркелді [61].

Халық кене боррелиозы жұқтыру қаупі жоғары жерлер туралы хабардар болуы керек және кенелермен ықтимал байланыстар мен инфекциялардан қорғау үшін сақтық шараларын қабылдауы керек.

Қорытынды. Біздің елімізде эмерджентті табиғи-ошақты инфекцияларды зерттеу өте өзекті болып табылады. Эмерджентті табиғи ошақты инфекциялардың таралуы мен алдын-алу бойынша зерттеулердің нәтижелері ғалымдарды қатты алаңдататыны белгілі. Түркістан облысы мен Шымкент қаласында одан әрі тереңдетілген клиникалық-эпидемиологиялық зерттеулер мен табиғи ошақты пайда болған инфекциялардың диагностикасын жетілдіру орынды деп санаймыз.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1 Пестина П. В., Новые и возвращающиеся природно-очаговые болезни на Европейской территории России: картографирование, оценка, прогноз, МГУ имени М.В.Ломоносова, Москва – 2018.

2 Daszak, Peter, Andrew A. Cunningham, and Alex D. Hyatt. “Anthropogenic environmental change and the emergence of infectious diseases in wildlife.” Acta tropica 78.2 (2001): 103-116. – Режим доступа: URL: https://doi.org/10.1016/S0001- 706X(00)00179-0.

3 Онищенко Г.Г., Куличенко А.Н., редакторы, Крымская геморрагическая лихорадка. Воронеж: ООО «Фаворит»; 2018. 288 с.

4 Актуальность эмерджентных инфекций, Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского Серия «Биология, химия». Том 25 (64). 2012. № 1. С. 21-28.

5 Попов, Н.В. Цикличность эпизоотии чумы в регионе Северного и Северо-Западного Прикаспия и факторы ее определяющие / Н.В. Попов, А.К. Рогаткин, Т.А. Козлова, И.Н. Букаева. - Астрахань, 1999. - 112 с.

6 Попов, Н.В. Сочетанные природные очаги бактериальных, вирусных и риккетсиозных инфекционных болезней в регионе Северо- Западного Прикаспия / Н.В. Попов, Е.В. Куклев, В.П. Топорков [и др.] // Пробл. особо опасных инфекций.– 2010. – Вып. 1 (103), 2010. С. 44- 47.

7 Woldehiwet, Z. Q fever (coxiellosis): epidemiology and pathogenesis. Research in Veterinary Science 2004; 77: 93–100.CrossRefGoogle ScholarPubMed.

8 Олсуфьев Н.Г., Дунаева Т.Н. Природная очаговость, эпидемиология и профилактика туляремии. М., 1970. – 271 с.Arricau-Bouvery, N, Rodolakis.

9 Природно-очаговые болезни Владимирской области [Электронный ресурс] : учеб. пособие / А. А. Марцев ; Владим. гос. ун-т им. А. Г. и Н. Г. Столетовых. – Владимир : Изд-во ВлГУ, 2022. – 103 с.

10 Maltezou H. C., Andonova L., Andraghetti R. et al. CrimeanCongo hemorrhagic fever in Europe: current situation calls for preparedness // Euro Surveill. 2010. Vol. 15. P. 49—51.

11 Report of a WHO Expert Committee. Viral hemorrhagic fevers // WHO technical report series № 721. Geneva, 1986. P. 42—47.

12 Papa A., Bozovi B., Pavlidou V. et al. Genetic detection and isolation of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Kosovo, Yugoslavia // Emerg. Infect. Dis. 2002. Vol. 8. № 8. P. 852—854.

13 Ince Y., Yasa C., Metin M. et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever infections reported by ProMED // Int. J. Infect. Dis. 2014. Vol. 26.P. 44—46.

14 Mardani M., Keshtkar-Jahromi M., Atai B. et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus as a nosocomial pathogen in Iran // Am. J. Trop. Med. Hyg. 2009. № 81. P. 675—678.

15 А.М. Дмитровский, Р.А. Егембердиева, Л.Т. Ералиева, Н.А. Туребеков, Ж.Ж. Шапиева, А.С. Неупокоева, Ж.А. Бердыгулова, Д.А. Найзабаева, Современные проблемы эпидемиологического надзора за риккетсиозами в Казахстане, Vestnik KazNMU №3-2019.

16 Макаров В.В., Барсуков О.Ю., Барсуков Ю.И., «Эмерджентные зонды, ассоциированные с рукокрылыми», журнал №2: Инфекционные и паразитарные болезни, 2019.

17 Богомолов Л. И. Крымская геморрагическая лихорадка // В кн.: Опыт советской медицины в Великой отечественной войне 1941 – 1945 гг., М., 1955, Т. 31. – С. 245 – 261.

18 «Клинические аспекты Конго-крымской геморрагической лихорадки у больных в Туркестанской области» © Ф.А. Бердалиева, Г.Н. Абуова, Д.С. Алиев, С.П. Ауесханов, Г.С. Раимкулов, 41-45стр.

19 Добрица П. Г. Эпидемиология и профилактика геморрагической лихорадки в Чимкентской области Южно-Казахстанского края // Труды Институт Полиомиелита и Вирусных Энцефалитов АМН СССР – М., 1965. – Т.7. – С. 262 - 270.

20 Керимбеков К., Алиев Д.С., / Оценка факторов, способствующих развитию конго- крымской геморагической лихорадки в Южно-казахстанской области. Материалы тезисов международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, 9-10 апреля 2015 года, стр 471.
21 В. Мека-Меченко, Л.Ю. Лухнова, Л.Е. Некрасова, Т.Н. Куница, У.А. Избанова, Э.Ж. Бегимбаева «Особенности некоторых зоонозных инфекций на урбанизированных территориях Республики Казахстан».
22 Павловский Е. Н. Природная очаговость трансмиссивных болезней. – М.- Л.: Наука, 1964. – 211 с.
23 Burney M.I., Ghafoor A., Saleen M., Webb P.A., Casals J. Nosocomial outbreak of viral hemorrhagic fever caused by Crimean Hemorrhagic fever-Congo virus in Pakistan, January 1976. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1980; 29(5):941–7. DOI: 10.4269/ ajtmh.1980.29.941.
24 Каримов С. К., Дробищенко Н. И., Кирющенко Т. В. Ландшафтная приуроченность очагов трансмис- сивных вирусных инфекций в Казахстане // Вопросы природ. очагов. болезней. – Алма-Ата, 1983. – С. 68-74.
25 Н. С. Майканов, Т. И. Нурмаханов, К. М. //Ахмеденов «Видовой состав и эпидемическое значение рукокрылых (chiroptera blumenbach, 1779) Казахстана», Карантинные и зоонозные инфекции в Казахстане №2, 2014.
26 Афанасьев А. В., Бажанов В. С., Корелов М. Н. и др. Звери Казахстана – Алма-Ата: Изд. АН КазССР, 1953. – 535 с.
27 Кодекс здоровья наземных животных, т.№1, 2019.
28 Карантинные и зоонозные инфекции в Казахстане, журнал №1, 2015
29 Углева С.В., Буркин А.В., Борисова И.Э., Шабалина С.В. Крымская геморрагическая лихорадка: эпидемиология, клиника, дифференциальный диагноз // Эпидемиология и инфекционные болезни – 2012.- № 4. – С. 28-31.
30 Al-Nakib W., Lloyd G., El-Mekki A., Platt G., Beeson A., Southee T. Preliminary report on arbovirus-antibody prevalence among patients in Kuwait: evidence of Congo Crimean virus infection // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1984. Vol. 78. P. 474—476.
31 Baskerville A., Satti A., Murphy F. A., Simpson D. I. CongoCrimean haemorrhagic fever in Dubai: histopathological studies //J. Clin. Pathol. 1981. Vol. 9134. P. 871—874.
32 Rodriguez L. L., Maupin G. O., Ksiazek T. G. et al. Molecular investigation of a multisource outbreak of Crimean-Congo hemorrhagic fever in the United Arab Emirates // J. Trop. Med. Hyg. 1997. Vol. 57. P. 512—518.
33 Günther G, Lindquist L. Surveillance of tick-borne encephalitis in Europe and case definition Eurosurveillance. 2005;10(1) (http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=510).
34 Süss J. Tick-borne encephalitis 2010: epidemiology, risk areas, and virus strains in Europe and Asia - an overview. Ticks and Tick Borne Diseases. 2011;(1):2-15.
35 Носков А.К., Андаев Е.И., Никитин А.Я., Пакскина Н.Д., Яцменко Е.В., Веригина Е.В., Толмачева М.И., Балахонов С.В. Заболеваемость клещевым вирусным энцефалитом в субъектах Российской Федерации. Сообщение 1: Эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в 2018 г. и прогноз на 2019 г. Проблемы особо опасных инфекций 2019; 1: 74–80, https://doi.org/10.21055/0370–1069–2019–1–74–80. Noskov A.K., Andaev E.I, Nikitin A. Ya., Pakskina N.D., Yatsmenko E.V., Verigina E.V., Tolmacheva M.I., Balakhonov S.V. Tick-borne viral encephalitis morbidity rates in the constituent entities of the Russian Federation. Communication 1:Epidemiological situation on tick-borne viral encephalitis in 2018 and forecast for 2019. Problemy osobo opasnykh infektsii 2019; 1: 74–80, https://doi.org/10.21055/0370–1069–2019–1–74–80.
36 Rijks J.M., Montizaan M.G.E., Bakker N., de Vries A., Gucht S.V., Swaan C., van den Broek J., Gröne A., Sprong H. Tick-Borne Encephalitis virus antibodies in roe deer, the Netherlands. Emerg Infect Dis 2019; 25(2): 342–345, https://doi.org/10.3201/eid2502.181386.
37 Agergaard C.N., Rosenstierne M.W., Bødker R., Rasmussen M., Andersen P.H.S., Fomsgaard A. New tick-borne encephalitis virus hot spot in Northern Zealand, Denmark, October 2019. Euro Surveill 2019; 24(43): 1900639, https://doi. org/10.2807/1560–7917.ES.2019.24.43.1900639.
38 Holding M., Dowall S.D., Medlock J.M., Carter D.P., Pullan S.T., Lewis J., Vipond R., Rocchi M.S., Baylis M., Hewson R. Tick-borne encephalitis virus, United Kingdom. Emerg Infect Dis 2020; 26(1): 90–96, https://doi.org/10.3201/eid2601.191085.
39 «Экологические особенности заболеваемости Конго-крымской геморрагической лихорадкой и применение гис-технологий для ее изучения в Южном Казахстане» А.О. Байтанаев , Б.Б. Атшабар , К.Р. Рахимов , М.В. Кулемин , М. Тажеков , Д. Садуллаева 157-162стр.
40 Al-Abri S.S., Abaidani I.A., Fazlalipour M., Mostafavi E., Leblebicioglu H., Pshenichnaya N., Memish Z.A., Hewson R., Petersen E., Mala P., Nhu Nguyen T.M., Rahman Malik M., Formenty P., Jeffries R. Current status of Crimean-Congo haemorrhagic fever in the World Health Organization Eastern Mediterranean Region: issues, challenges, and future directions. Int. J. Infect. Dis. 2017; 58:82–9. DOI: 10.1016/j.ijid.2017.02.018.
41 Dreshaj S., Ahmeti S., Ramadani N., Dreshaj G., Humolli I., Dedushaj I. Current situation of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Southeastern Europe and neighboring countries: a public health risk for the European Union? Travel. Med. Infect. Dis. 2016; 14(2):81–91. DOI: 10.1016/j.tmaid.2016.03.012
42 Weidmann M., Avsic-Zupanc T., Bino S., Bouloy M., Burt F., Chinikar S., Christova I., Dedushaj I., El-Sanousi A., Elaldi N., Hewson R., Hufert F.T., Humolli I., Jansen van Vuren P., Koçak Tufan Z., Korukluoglu G., Lyssen P., Mirazimi A., Neyts J., Niedrig M., Ozkul A., Papa A., Paweska J., Sall A.A., Schmaljohn C.S., Swanepoel R., Uyar Y., Weber F., Zeller H. Biosafety standards for working with Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. J. Gen. Virol. 2016; 97(11):2799–808. DOI: 10.1099/jgv.0.000610.
43 Пестина П. В., Новые и возвращающиеся природно-очаговые болезни на Европейской территории России: картографирование, оценка, прогноз, МГУ имени М.В.Ломоносова, Москва – 2018.
44 Daszak, Peter, Andrew A. Cunningham, and Alex D. Hyatt. “Anthropogenic environmental change and the emergence of infectious diseases in wildlife.” Acta tropica 78.2 (2001): 103-116. – Режим доступа: URL: https://doi.org/10.1016/S0001- 706X(00)00179-0.
45 «Риск возникновения эмерджентных инфекционных болезней» Горячева М. М. Ветеринария.
46 Макаров В.В., Барсуков О.Ю., Барсуков Ю.И., «Эмерджентные зонды, ассоциированные с рукокрылыми», журнал №2: Инфекционные и паразитарные болезни, 2019.
47 Макаров В.В. «Глобальная эпизоотология» – Режим доступа: URL: https://logospress.editorum.ru/ru/nauka/article/33766/.
48 García-Bocanegra I., Jurado-Tarifa E., Cano-Terriza D., Martínez R., Pérez-Marín J.E., Lecollinet S. Exposure to West Nile virus and tick-borne encephalitis virus in dogs in Spain. Transbound Emerg Dis 2018; 65(3): 765–772, https://doi.org/10.1111/tbed.12801.
49 Ergünay K., Saygan M.B., Aydoğan S., Litzba N., Şener B., Lederer S., Niedrig M., Hasçelik G., Us D. Confirmed exposure to tick- 18 МА № 2 (67) 2021 Е.О. Утенкова, Н.А. Савиных Обзоры borne encephalitis virus and probable human cases of tick-borne encephalitis in Central/Northern Anatolia, Turkey. Zoonoses Public Health 2011; 58(3): 220–227, https://doi.org/10.1111/j.1863–2378.- 2010.01342.x.
50 Velay A., Solis M., Kack-Kack W., Gantner P., Maquart M., Martinot M., Augereau O., Briel D.D., Kieffer P., Lohmann C., Poveda J.D., Cart-Tanneur E., Argemi X., Leparc-Goffart I., de Martino S., Jaulhac B., Raguet S., WendlingM.-J., HansmannY., Fafi-Kremer S. A new hot spot for tick-borne encephalitis (TBE): a marked increase of TBE cases in France in 2016. Ticks Tick Borne Dis 2018; 9(1): 120–125, https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2017.09.015.
51 Figoni J., Chirouze C., Hansmann Y., Lemogne C., Hentgen V., SaunierA., Bouiller K., Gehanno J.F., Rabaud C., Perrot S., Caumes E., Eldin C., de Broucker T., Jaulhac B., Roblot F., Toubiana J., Sellal F., Vuillemet F., Sordet C., Fantin B., Lina G., Gocko X., Dieudonné M., Picone O., Bodaghi B., Gangneux J.P., Degeilh B., Partouche H., Lenormand C., Sotto A., Raffetin A., Monsuez J.J., Michel C., Boulanger N., Cathebras P., Tattevin P. Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French Scientific Societies (I): prevention, epidemiology, diagnosis. Med Mal Infect 2019; 49(5): 318–334, https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.04.381.
52 Botelho-Nevers E., Gagneux-Brunon A., Velay A., GuerboisGalla M., Grard G., Bretagne C., Mailles A., Verhoeven P.O., Pozzetto B., Gonzalo S., Fafi-Kremer S., Leparc-Goffart I., Pillet S. TickBorne encephalitis in Auvergne-Rhône-Alpes Region, France, 2017–2018. Emerg Infect Dis 2019; 25(10): 1944–1948, https://doi. org/10.3201/eid2510.181923.
53 Beauté J., Spiteri G., Warns-Petit E., Zeller H. Tick-borne encephalitis in Europe, 2012 to 2016. Euro Surveill 2018; 23(45): 1800201, https://doi.org/10.2807/1560–7917.ES.2018.23.45.1800201.
54 Воронок В.М., Загней Е.В. Эпидемиологическая ситуация по клещевому энцефалиту в Приморском крае. Здоровье. Медицинская экология. Наука 2014; 4(58): 126–131. URL: https://yadi.sk/i/kaJBAwkfZKuwC. Voronok V.M., Zagney E.V. The epidemiological situation of tick-borne encephalitis in Primorsky

region. Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka 2014; 4(58): 126–131.
55 Т.Ю. Кудрявцева, А.Н. Мокриевич / Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet 2021, vol. 11, no. 2, pp. 249–264
56 Mani R.J., Morton R.J., Clinkenbeard K.D. Ecology of tularemia in Central US Endemic Region. Curr. Trop. Med. Rep., 2016, vol. 3, no. 3, pp. 75–79. doi: 10.1007/s40475-016-0075-1
57 Tularaemia. In: European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report for 2014. Stockholm: ECDC, 2016. URL: https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Tularaemia%20AER_0.pdf (11.11.2020).
58 Tularaemia. In: European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report for 2017. Stockholm: ECDC, 2019. URL: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/tularaemia-annual-epidemiological-report-2017.pdf (11.11.2020).
59 Лобан К. М., Лобзин Ю. В., Лукин Е. П. Риккетсиозы человека: Руководство для врачей. М.; СПб.: ЭЛБИ, 2002. 473 с.
60 Medlock JM et al. Driving forces for changes in geographical distribution of Ixodes ricinus ticks in Europe. Parasites & Vectors. 2013;6:1 (http://www.parasitesandvectors.com/content/6/1/1).
61 Randolph SE. Tick ecology: processes and patterns behind the epidemiological risk posed by ixodid ticks as vectors. Parasitology. 2004;129(S):37-65.

REFERENCES

1 Pestina P. V., Novye i vozvrashhajushhiesja prirodno-ochagovye bolezni na Evropejskoj territorii Rossii: kartografirovanie, ocenka, prognoz, MGU imeni M.V.Lomonosova, Moskva – 2018.
2 Daszak, Peter, Andrew A. Cunningham, and Alex D. Hyatt. “Anthropogenic environmental change and the emergence of infectious diseases in wildlife.” Acta tropica 78.2 (2001): 103-116. – Rezhim dostupa: URL: https://doi.org/10.1016/S0001- 706X(00)00179-0.
3 Onishhenko G.G., Kulichenko A.N., redaktory, Krymskaja gemorragicheskaja lihoradka. Voronezh: OOO «Favorit»; 2018. 288 s.
4 Aktual'nost' jemerdzhentnyh infekcij, Uchenye zapiski Tavricheskogo nacional'nogo universiteta im. V. I. Vernadskogo Serija «Biologija, himija». Tom 25 (64). 2012. № 1. S. 21-28.
5 Popov, N.V. Ciklichnost' jepizootii chumy v regione Severnogo i Severo-Zapadnogo Prikaspija i faktory ee opredeljajushhie / N.V. Popov, A.K. Rogatkin, T.A. Kozlova, I.N. Bukaeva. - Astrahan', 1999. - 112 s.
6 Popov, N.V. Sochetannye prirodnye ochagi bakterial'nyh, virusnyh i rikketsioznyh infekcionnyh boleznej v regione Severo- Zapadnogo Prikaspija / N.V. Popov, E.V. Kuklev, V.P. Toporkov [i dr.] // Probl. osobo opasnyh infekcij.– 2010. – Vyp. 1 (103), 2010. S. 44- 47.
7 Woldehiwet, Z. Q fever (coxiellosis): epidemiology and pathogenesis. Research in Veterinary Science 2004; 77: 93–100.CrossRefGoogle ScholarPubMed.
8 Olsuf'ev N.G., Dunaeva T.N. Prirodnaja ochagovost', jepidemiologija i profilaktika tuljaremii. M., 1970. – 271 s.Arricau-Bouvery, N, Rodolakis.
9 Prirodno-ochagovye bolezni Vladimirskoj oblasti [Jelektronnyj resurs] : ucheb. posobie / A. A. Marcev ; Vladim. gos. un-t im. A. G. i N. G. Stoletovyh. – Vladimir : Izd-vo VlGU, 2022. – 103 s.
10 Maltezou H. C., Andonova L., Andraghetti R. et al. CrimeanCongo hemorrhagic fever in Europe: current situation calls for preparedness // Euro Surveill. 2010. Vol. 15. P. 49—51.
11 Report of a WHO Expert Committee. Viral hemorrhagic fevers // WHO technical report series № 721. Geneva, 1986. P. 42—47.
12 Papa A., Bozovi B., Pavlidou V. et al. Genetic detection and isolation of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Kosovo, Yugoslavia // Emerg. Infect. Dis. 2002. Vol. 8. № 8. P. 852—854.
13 Ince Y., Yasa C., Metin M. et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever infections reported by ProMED // Int. J. Infect. Dis. 2014. Vol. 26.P. 44—46.
14 Mardani M., Keshtkar-Jahromi M., Atai B. et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus as a nosocomial pathogen in Iran // Am. J. Trop. Med. Hyg. 2009. № 81. P. 675—678.
15 A.M. Dmitrovskij, R.A. Egemberdieva, L.T. Eralieva, N.A. Turebekov, Zh.Zh. Shapieva, A.S. Neupokoeva, Zh.A. Berdygulova, D.A. Najzabaeva, Sovremennye problemy jepidemiologicheskogo nadzora za rikketsiozami v Kazahstane, Vestnik KazNMU №3-2019.
16 Makarov V.V., Barsukov O.Ju., Barsukov Ju.I., «Jemerdzhentnye zondy, associirovannye s rukokrylymi», zhurnal №2: Infekcionnye i parazitarnye bolezni, 2019.
17 Bogomolov L. I. Krymskaja gemorragicheskaja lihoradka // V kn.: Opyt sovetskoj mediciny v Velikoj otechestvennoj vojne 1941 – 1945 gg., M., 1955, T. 31. – S. 245 – 261.
18 «Klinicheskie aspekty Kongo-krymskoj gemorragicheskoj lihoradki u bol'nyh v Turkestanskoj oblasti» © F.A. Berdalieva, G.N. Abuova, D.S. Aliev, S.P. Aueshanov, G.S. Raimkulov, 41-45str.
19 Dobrica P. G. Jepidemiologija i profilaktika gemorragicheskoj lihoradki v Chimkentskoj oblasti Juzhno-Kazahstanskogo kraja // Trudy Institut Poliomielita i Virusnyh Jencefalitov AMN SSSR – M., 1965. – T.7. – S. 262 - 270.
20 Kerimbekov K., Aliev D.S., / Ocenka faktorov, sposobstvujushhih razvitiju kongo- krymskoj gemoragicheskoj lihoradki v Juzhno-kazahstanskoj oblasti. Materialy tezisov mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii molodyh uchenyh i studentov, 9-10 aprelja 2015 goda, str 471.
21 V. Meka-Mechenko, L.Ju. Luhnova, L.E. Nekrasova, T.N. Kunica, U.A. Izbanova, Je.Zh. Begimbaeva «Osobennosti nekotoryh zoonoznyh infekcij na urbanizirovannyh territorijah Respubliki Kazahstan».
22 Pavlovskij E. N. Prirodnaja ochagovost' transmissivnyh boleznej. – M.- L.: Nauka, 1964. – 211 s.
23 Burney M.I., Ghafoor A., Saleen M., Webb P.A., Casals J. Nosocomial outbreak of viral hemorrhagic fever caused by Crimean Hemorrhagic fever-Congo virus in Pakistan, January 1976. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1980; 29(5):941–7. DOI: 10.4269/ ajtmh.1980.29.941.
24 Karimov S. K., Drobishhenko N. I., Kirjushhenko T. V. Landshaftnaja priurochennost' ochagov transmis- sivnyh virusnyh infekcij v Kazahstane // Voprosy prirod. ochagov. boleznej. – Alma-Ata, 1983. – S. 68-74.
25 N. S. Majkanov, T. I. Nurmahanov, K. M. //Ahmedenov «Vidovoj sostav i jepidemicheskoe znachenie rukokrylyh (chiroptera blumenbach, 1779) Kazahstana», Karantinnye i zoonoznye infekcii v Kazahstane №2, 2014.
26 Afanas'ev A. V., Bazhanov V. S., Korelov M. N. i dr. Zveri Kazahstana – Alma-Ata: Izd. AN KazSSR, 1953. – 535 s.
27 Kodeks zdorov'ja nazemnyh zhivotnyh, t.№1, 2019.
28 Karantinnye i zoonoznye infekcii v Kazahstane, zhurnal №1, 2015
29 Ugleva S.V., Burkin A.V., Borisova I.Je., Shabalina S.V. Krymskaja gemorragicheskaja lihoradka: jepidemiologija, klinika, differencial'nyj diagnoz // Jepidemiologija i infekcionnye bolezni – 2012.- № 4. – S. 28-31.
30 Al-Nakib W., Lloyd G., El-Mekki A., Platt G., Beeson A., Southee T. Preliminary report on arbovirus-antibody prevalence among patients in Kuwait: evidence of Congo Crimean virus infection // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1984. Vol. 78. P. 474—476.
31 Baskerville A., Satti A., Murphy F. A., Simpson D. I. CongoCrimean haemorrhagic fever in Dubai: histopathological studies //J. Clin. Pathol. 1981. Vol. 9134. P. 871—874.
32 Rodriguez L. L., Maupin G. O., Ksiazek T. G. et al. Molecular investigation of a multisource outbreak of Crimean-Congo hemorrhagic fever in the United Arab Emirates // J. Trop. Med. Hyg. 1997. Vol. 57. P. 512—518.
33 Günther G, Lindquist L. Surveillance of tick-borne encephalitis in Europe and case definition Eurosurveillance. 2005;10(1) (http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=510).
34 Süss J. Tick-borne encephalitis 2010: epidemiology, risk areas, and virus strains in Europe and Asia - an overview. Ticks and Tick Borne Diseases. 2011;(1):2-15.
35 Noskov A.K., Andaev E.I., Nikitin A.Ja., Pakskina N.D., Jacmenko E.V., Verigina E.V., Tolmacheva M.I., Balahonov S.V. Zabolevaemost' kleshhevym virusnym jencefalitom v sub#ektah Rossijskoj Federacii. Soobshhenie 1: Jepidemiologicheskaja situacija po kleshhevomu virusnomu jencefalitu v 2018 g. i prognoz na 2019 g. Problemy osobo opasnyh infekcij 2019; 1: 74–80, https://doi.org/10.21055/0370–1069–2019–1–74–80. Noskov A.K., Andaev E.I, Nikitin A. Ya., Pakskina N.D., Yatsmenko E.V., Verigina E.V., Tolmacheva M.I., Balakhonov S.V. Tick-borne viral encephalitis morbidity rates in the constituent entities of

the Russian Federation. Communication 1:Epidemiological situation on tick-borne viral encephalitis in 2018 and forecast for 2019. Problemy osobo opasnykh infektsii 2019; 1: 74–80, https://doi.org/10.21055/0370–1069–2019–1–74–80.
36 Rijks J.M., Montizaan M.G.E., Bakker N., de Vries A., Gucht S.V., Swaan C., van den Broek J., Gröne A., Sprong H. Tick-Borne Encephalitis virus antibodies in roe deer, the Netherlands. Emerg Infect Dis 2019; 25(2): 342–345, https://doi.org/10.3201/eid2502.181386.
37 Agergaard C.N., Rosenstierne M.W., Bødker R., Rasmussen M., Andersen P.H.S., Fomsgaard A. New tick-borne encephalitis virus hot spot in Northern Zealand, Denmark, October 2019. Euro Surveill 2019; 24(43): 1900639, https://doi. org/10.2807/1560–7917.ES.2019.24.43.1900639.
38 Holding M., Dowall S.D., Medlock J.M., Carter D.P., Pullan S.T., Lewis J., Vipond R., Rocchi M.S., Baylis M., Hewson R. Tick-borne encephalitis virus, United Kingdom. Emerg Infect Dis 2020; 26(1): 90–96, https://doi.org/10.3201/eid2601.191085.
39 «Jekologicheskie osobennosti zabolevaemosti Kongo-krymskoj gemorragicheskoj lihoradkoj i primenenie gis-tehnologij dlja ee izuchenija v Juzhnom Kazahstane» A.O. Bajtanaev , B.B. Atshabar , K.R. Rahimov , M.V. Kulemin , M. Tazhekov , D. Sadullaeva 157-162str.
40 Al-Abri S.S., Abaidani I.A., Fazlalipour M., Mostafavi E., Leblebicioglu H., Pshenichnaya N., Memish Z.A., Hewson R., Petersen E., Mala P., Nhu Nguyen T.M., Rahman Malik M., Formenty P., Jeffries R. Current status of Crimean-Congo haemorrhagic fever in the World Health Organization Eastern Mediterranean Region: issues, challenges, and future directions. Int. J. Infect. Dis. 2017; 58:82–9. DOI: 10.1016/j.ijid.2017.02.018.
41 Dreshaj S., Ahmeti S., Ramadani N., Dreshaj G., Humolli I., Dedushaj I. Current situation of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Southeastern Europe and neighboring countries: a public health risk for the European Union? Travel. Med. Infect. Dis. 2016; 14(2):81–91. DOI: 10.1016/j.tmaid.2016.03.012
42 Weidmann M., Avsic-Zupanc T., Bino S., Bouloy M., Burt F., Chinikar S., Christova I., Dedushaj I., El-Sanousi A., Elaldi N., Hewson R., Hufert F.T., Humolli I., Jansen van Vuren P., Koçak Tufan Z., Korukluoglu G., Lyssen P., Mirazimi A., Neyts J., Niedrig M., Ozkul A., Papa A., Paweska J., Sall A.A., Schmaljohn C.S., Swanepoel R., Uyar Y., Weber F., Zeller H. Biosafety standards for working with Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. J. Gen. Virol. 2016; 97(11):2799–808. DOI: 10.1099/jgv.0.000610.
43 Pestina P. V., Novye i vozvrashhajushhiesja prirodno-ochagovye bolezni na Evropejskoj territorii Rossii: kartografirovanie, ocenka, prognoz, MGU imeni M.V.Lomonosova, Moskva – 2018.
44 Daszak, Peter, Andrew A. Cunningham, and Alex D. Hyatt. “Anthropogenic environmental change and the emergence of infectious diseases in wildlife.” Acta tropica 78.2 (2001): 103-116. – Rezhim dostupa: URL: https://doi.org/10.1016/S0001- 706X(00)00179-0.
45 «Risk vozniknovenija jemerdzhentnyh infekcionnyh boleznej» Gorjacheva M. M. Veterinarija.
46 Makarov V.V., Barsukov O.Ju., Barsukov Ju.I., «Jemerdzhentnye zondy, associirovannye s rukokrylymi», zhurnal №2: Infekcionnye i parazitarnye bolezni, 2019.
47 Makarov V.V. «Global'naja jepizootologija» – Rezhim dostupa: URL: https://logospress.editorum.ru/ru/nauka/article/33766/.
48 García-Bocanegra I., Jurado-Tarifa E., Cano-Terriza D., Martínez R., Pérez-Marín J.E., Lecollinet S. Exposure to West Nile virus and tick-borne encephalitis virus in dogs in Spain. Transbound Emerg Dis 2018; 65(3): 765–772, https://doi.org/10.1111/tbed.12801.
49 Ergünay K., Saygan M.B., Aydoğan S., Litzba N., Şener B., Lederer S., Niedrig M., Hasçelik G., Us D. Confirmed exposure to tick- 18 MA № 2 (67) 2021 E.O. Utenkova, N.A. Savinyh Obzory borne encephalitis virus and probable human cases of tick-borne encephalitis in Central/Northern Anatolia, Turkey. Zoonoses Public Health 2011; 58(3): 220–227, https://doi.org/10.1111/j.1863–2378.- 2010.01342.x.
50 Velay A., Solis M., Kack-Kack W., Gantner P., Maquart M., Martinot M., Augereau O., Briel D.D., Kieffer P., Lohmann C., Poveda J.D., Cart-Tanneur E., Argemi X., Leparc-Goffart I., de Martino S., Jaulhac B., Raguet S., WendlingM.-J., HansmannY., Fafi-Kremer S. A new hot spot for tick-borne encephalitis (TBE): a marked increase of TBE cases in France in 2016. Ticks Tick Borne Dis 2018; 9(1): 120–125, https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2017.09.015.
51 Figoni J., Chirouze C., Hansmann Y., Lemogne C., Hentgen V., SaunierA., Bouiller K., Gehanno J.F., Rabaud C., Perrot S., Caumes E., Eldin C., de Broucker T., Jaulhac B., Roblot F., Toubiana J., Sellal F., Vuillemet F., Sordet C., Fantin B., Lina G., Gocko X., Dieudonné M., Picone O., Bodaghi B., Gangneux J.P., Degeilh B., Partouche H., Lenormand C., Sotto A., Raffetin A., Monsuez J.J., Michel C., Boulanger N., Cathebras P., Tattevin P. Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French Scientific Societies (I): prevention, epidemiology, diagnosis. Med Mal Infect 2019; 49(5): 318–334, https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.04.381.
52 Botelho-Nevers E., Gagneux-Brunon A., Velay A., GuerboisGalla M., Grard G., Bretagne C., Mailles A., Verhoeven P.O., Pozzetto B., Gonzalo S., Fafi-Kremer S., Leparc-Goffart I., Pillet S. TickBorne encephalitis in Auvergne-Rhône-Alpes Region, France, 2017–2018. Emerg Infect Dis 2019; 25(10): 1944–1948, https://doi. org/10.3201/eid2510.181923.
53 Beauté J., Spiteri G., Warns-Petit E., Zeller H. Tick-borne encephalitis in Europe, 2012 to 2016. Euro Surveill 2018; 23(45): 1800201, https://doi.org/10.2807/1560–7917.ES.2018.23.45.1800201.
54 Voronok V.M., Zagnej E.V. Jepidemiologicheskaja situacija po kleshhevomu jencefalitu v Primorskom krae. Zdorov'e. Medicinskaja jekologija. Nauka 2014; 4(58): 126–131. URL: https://yadi.sk/i/kaJBAwkfZKuwC. Voronok V.M., Zagney E.V. The epidemiological situation of tick-borne encephalitis in Primorsky region. Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka 2014; 4(58): 126–131.
55 T.Ju. Kudrjavceva, A.N. Mokrievich / Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet 2021, vol. 11, no. 2, pp. 249–264
56 Mani R.J., Morton R.J., Clinkenbeard K.D. Ecology of tularemia in Central US Endemic Region. Curr. Trop. Med. Rep., 2016, vol. 3, no. 3, pp. 75–79. doi: 10.1007/s40475-016-0075-1
57 Tularaemia. In: European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report for 2014. Stockholm: ECDC, 2016. URL: https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Tularaemia%20AER_0.pdf (11.11.2020).
58 Tularaemia. In: European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report for 2017. Stockholm: ECDC, 2019. URL: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/tularaemia-annual-epidemiological-report-2017.pdf (11.11.2020).
59 Loban K. M., Lobzin Ju. V., Lukin E. P. Rikketsiozy cheloveka: Rukovodstvo dlja vrachej. M.; SPb.: JeLBI, 2002. 473 s.
60 Medlock JM et al. Driving forces for changes in geographical distribution of Ixodes ricinus ticks in Europe. Parasites & Vectors. 2013;6:1 (http://www.parasitesandvectors.com/content/6/1/1).
61 Randolph SE. Tick ecology: processes and patterns behind the epidemiological risk posed by ixodid ticks as vectors. Parasitology. 2004;129(S):37-65.

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.

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.

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 мәлімет:
Бухарбаев Еркин Бегалиевич – «Жұқпалы аурулар және дерматовенерология» кафедрасының 1 курс докторанты, Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы; kz__erkin@mail.ru, Шымкент қаласы, 87786901152, https://orcid.org/0000-0003-2089-5393
Баяхметова Меруерт Мейрамғазықызы – «Жұқпалы аурулар және дерматовенерология» кафедрасының 1 курс докторанты, Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы; m.bayakhmetova@mail.ru, Шымкент қаласы, 87784128064, https://orcid.org/0000-0002-5168-3548
Абуова Гульжан Наркеновна, к.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и дерматовенереологии, Южно-Казахстанская медицинская академия, г.Шымкент, Казахстан, dr.abuova@gmail.com, http://orcid.org/0000-0002-1210-2018

Получена: 25 января 2023 / Принята: 27 февраля 2023 / Опубликована online: 30 апреля 2023 г.
УДК 616.329-0094-076.8.96
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.35.30.025

Е.И. Дуйсебаев[1], У.Р. Мирзакулова[2], Д.А. Оспанова [3], Ж.А. Кожекенова[2], Г.Е. Аимбетова[2], М.А. Рамазанова[2], Ф.А. Багиярова [2]
[1]Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ», Алматы, Республика Казахстан
[2]НАО Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Ж.Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан
[3]НАО Казахский Национальный университет им. Аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан

МОДЕЛИ ОЦЕНКИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В США И КАНАДЕ: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Резюме: З*а последние два десятилетия активно ведется разработка эффективного метода оценки стоматологической помощи во всем мире. Опрос пациентов стал важнейшим методом оценки качества работы врачей-стоматологов в США и Канаде. Исследования, проведенные в данных странах, показали значимость данного метода как источника данных для пациентов при выборе поставщиков медицинских услуг. Данная модель может позволить усовершенствовать стоматологическую помощь, а также сформировать культуру доверия и прозрачности между пациентами и поставщиками медицинских услуг.*
Ключевые слова: *стоматологическая помощь, качество медицинской помощи, безопасность медицинской помощи.*

Е.И. Дуйсебаев[1], У.Р. Мирзакулова[2], Д.А. Оспанова [3], Ж.А. Кожекенова[2], Г.Е. Аимбетова[2], М.А. Рамазанова[2], Ф.А. Багиярова [2]
[1] «ҚДСЖМ»Қазақстандық медициналық университет, Алматы, Қазақстан
[2] «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан
[3] «Аль-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан

АҚШ ПЕН КАНАДАДАҒЫ СТОМАТОЛОГИЯЛЫҚ КҮТІМДІ БАҒАЛАУ МОДЕЛЬДЕРІ: ӘДЕБИ ШОЛУ

Түйін: Соңғы екі онжылдықта бүкіл әлемде стоматологиялық көмекті бағалаудың тиімді әдісі белсенді түрде жасалуда. Пациенттердің сауалнамасы АҚШ пен Канададағы тіс дәрігерлерінің жұмыс сапасын бағалаудың маңызды әдісі болды. Осы елдерде жүргізілген зерттеулер медициналық қызмет көрсетушілерді таңдауда пациенттер үшін Деректер көзі ретінде осы әдістің маңыздылығын көрсетті. Бұл модель стоматологиялық көмекті жетілдіруге, сондай-ақ пациенттер мен медициналық қызмет көрсетушілер арасында сенім мен ашықтық мәдениетін қалыптастыруға мүмкіндік береді.
Түйінді сөздер: стоматологиялық көмек, медициналық көмектің сапасы, медициналық көмектің қауіпсіздігі.

E.I. Duisebaev[1], U.R. Mirzakulova[2], D.A. Ospanova[3], Zh.A. Kozhekenova[2], G.E. Aimbetova[2], M.A. Ramazanova[2], F.A. Bagiyarova[2]
[1]Kazakhstan's school of public health, Almaty, Kazakhstan
[2]NCJSC «S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University», Almaty, Kazakhstan
[3]"Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

DENTAL CARE EVALUATION MODELS IN THE UNITED STATES AND CANADA: A LITERATURE REVIEW.

Resume: An effective method of dental care evaluation has been developing worldwide for more than the past two decades. Patient surveys have become the most important method of evaluating dental care quality in the United States and Canada. A lot of studies conducted that this method is very important for patients in terms of choosing providers. This model can improve dental care as well as trust and transparency between patients and providers.
Keywords: dental care, quality of medical care, the safety of medical care.

Введение. Основными показателями результатов, высказываемыми пациентами в стоматологии являются: показатели здоровья полости рта; показатели качества жизни, связанного с состоянием здоровья полости рта; оценка опыта и удовлетворенности пациентов, связанных с получением стоматологической помощи. Для содействия распространению и использованию таких стандартизированных показателей федеральное правительство США и Канады проявило интерес к разработке надежного инструмента оценки качества и безопасности стоматологических услуг [1].
Несмотря на споры о том, могут ли отзывы пациентов быть полезны для улучшения качества и безопасности стоматологической помощи, по мнению ученных, исследование мнения пациентов может служить ценным источником данных для понимания опыта пациентов и отношений между пациентом и медработником. Данный метод играет важную роль в принятии решений потребителями медицинских услуг при выборе стоматологических услуг, как в США, так и в Канаде [2,3].
Модель оценки стоматологической помощи в США. Существует большое количество исследований онлайн-отзывов стоматологических пациентов в США. Причиной этого является то, что стоматологическая помощь в США осуществляется на основе «стоматологических планов». Этот план определяется страховой компанией, где застрахован пациент. Этот план включает в себя заранее выбранного стоматолога и клиники, где обслуживается пациент. Оценка пациентами посещения стоматолога является важным компонентом любого вида стоматологической помощи в США [4].
Для оценки опыта стоматологических пациентов и отражения работы стоматологического приема был разработан единый опросник - Dental Plan Survey. Он был принят консорциумом Consumer Assessment of Healthcare Providers and Systems (CAHPS). Он позволяет взрослым участникам стоматологических приемов сообщать о своем опыте получения услуг от персонала стоматологической клиники [5, 6].
В следующем исследовании, проведенный с помощью онлайн-опроса, была изучена эффективность данного опросника, с целью оценить его потенциальную полезность в качестве показателя пациентоориентированной помощи в долгосрочной перспективе. Полученные данные сравнивались с помощью метода ANOVA. Кроме того, каждый вопрос был проанализирован отдельно с помощью многомерной регрессии [7].
Наблюдалась значительная разница между работой страховых компаний по таким показателям, как комплексная оценка стоматологического обслуживания, доступ пациентов к медицинским услугам и рейтинг стоматологов. Наличие выбора стоматологических приемов, предлагаемых различными компаниями, были связаны с более высокими оценками качества и безопасности данных медицинских центров, в то время как необходимость поиска нового стоматолога вне плана, имела тенденцию к снижению всех оценок, кроме оценки стоимости и услуг [8-10].
В 2020 году ученые из Калифорнии, Виргинии и Южной Каролины использовали статистический анализ для оценки ассоциаций между онлайн-рейтингами и качеством оказания стоматологической помощи с помощью статистических вычислений. Использовалась описательная статистика для расчета пропорций и среднего распределения. Основываясь на исследованиях отзывов на веб-ресурсе HealthGrades по общим медицинским специальностям, ученые предположили, что такие параметры, как женский пол, молодой возраст пациента (до 40 лет) и короткое время ожидания приема будут ассоциироваться с более высокими общими оценками. Для проверки различий в оценках в зависимости от пола был использован независимый выборочный t-тест и анализ дисперсии (ANOVA). Анализ выявил, что средняя оценка у женщин-стоматологов оказалась примерно равной таковой у мужчин-стоматологов (4,58 против 4,57 соответственно) ($P<0.01$). Обнаружено, что возраст пациентов значительно влиял на оценку качества специалиста ($P<0.001$), причем более молодой возраст ассоциировался с более высокими оценками. Была выявлена закономерность, что чем меньше время ожидания приема, тем выше будет оценена работа медицинского специалиста ($P<0.001$) (рисунок 1) [11].
Исследователи признают, что данные Healthgrades, как и данные любого другого сайта отзывов пациентов, могут быть неполными и необъективными. Не все профили стоматологов были утверждены. Хотя для информации о профиле стоматолога требуется проверка подлинности, неточности все равно могут существовать. Общие рейтинги могут быть необъективными, поскольку пациенты, довольные медицинскими услугами, с большей вероятностью оставляют оценки и отзывы [12].
Несмотря на то, что существуют веские причины для использования данных с одного сайта отзывов, это ограничение все же может ослабить надежность исследования. Для оценки результатов данного исследования необходимы повторные измерения и последующие исследования. Более того, сложно отличить описание опыта пациента от его удовлетворенности, поскольку пациенты часто пишут о своем удовлетворительном или неудовлетворительном опыте с эмоциями и личными предпочтениями. В данном исследовании проводился анализ только оценки пациентов, а контекстная информация ограничена [13].
Распространение других веб-сайтов с отзывами пациентов представляет собой множество данных об опыте пациентов. В следующем исследовании был произведен анализ опыта взаимодействия пациентов и стоматологического персонала с помощью метода, объединяющего количественный анализ текста отзыва и качественную оценку человека по 5-ти балльной шкале. Данный метод основывался на автоматизированном анализе текстовых данных из онлайн-отзывов большого количества веб-ресурсов [14].
Данные были проанализированы искусственным ин-

теллектом (ИИ). В результате, исследователи сделали вывод, что текстовый анализ отзывов на основе только ИИ ограничен, поскольку эксперты-люди не принимают никакого участия в анализе отзывов пациентов. Отмечается, что мощностей ИИ на момент исследования недостаточно, чтобы осуществить качественную замену статистических методов, курируемых человеком [15].

5 лет спустя было проведено повторное исследование с участием ИИ. В автоматизированную обработку отзывов пациентов включилось несколько врачей-экспертов. Исследователи заявили, что человеческий надзор включал только анализ самих результатов работы ИИ, а не процесс сбора данных и их представление. Результаты совместной работы показали, что отзывы пациентов охватывают полный спектр тем, измеряемых показателями опыта пациентов из опроса стоматологических планов CAHPS, и демонстрируют высокий уровень корреляции [16].

Модель оценки стоматологической помощи в Канаде. Оценка качества медицинской помощи в Канаде традиционно основывается на объективных измерениях

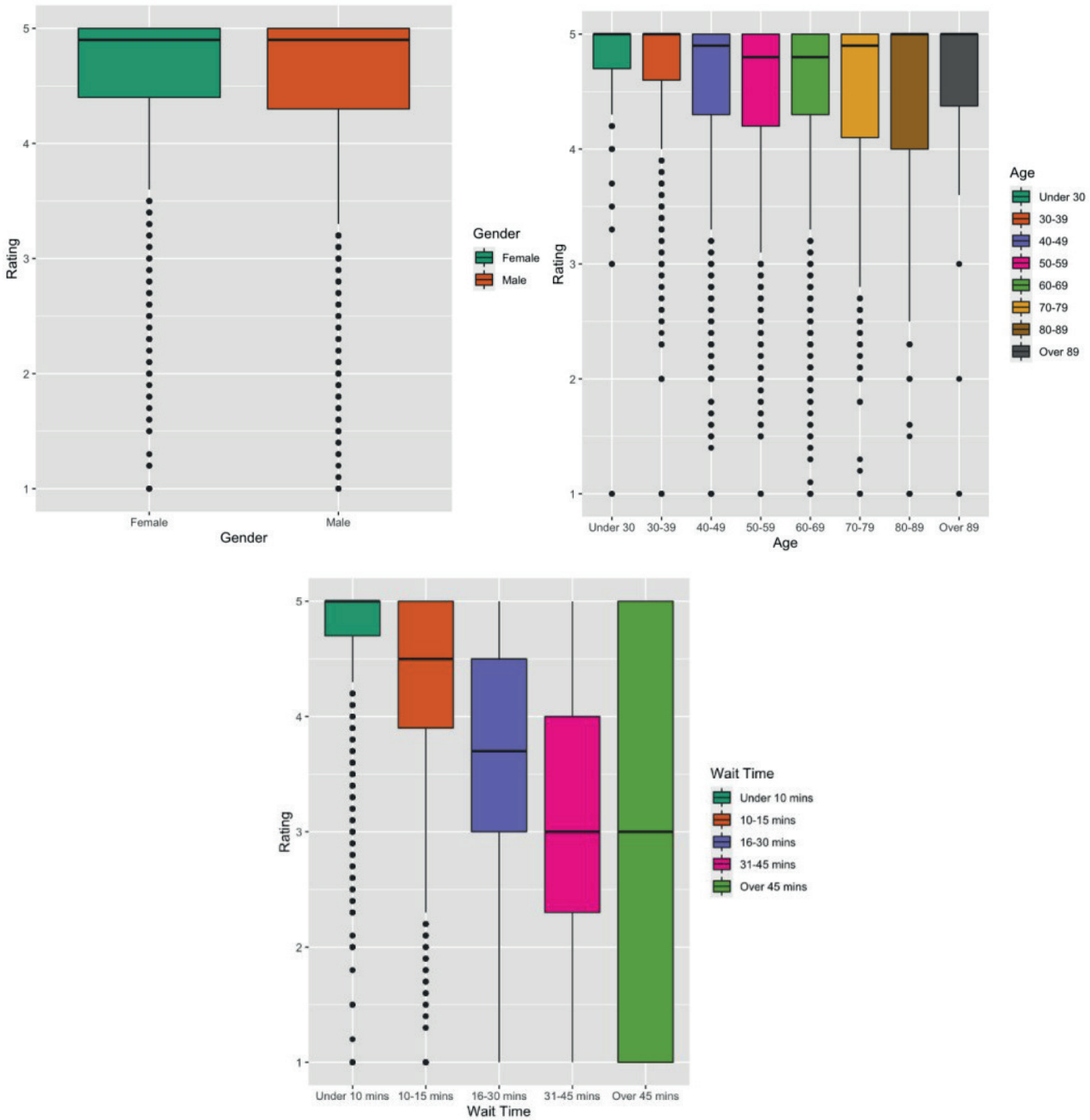


Рисунок 1 - Общий рейтинг стоматологов в 3 американских штатах на основе пола врача, возраста пациентов и времени ожидания приема.

клинических ошибок и случаев нанесения вреда пациенту. Большое внимание оказывается и опыту пациентов, их ожиданиям и рейтингам оказания медицинской помощи.

Итогом встречи министров здравоохранения Канады, Франции, Германии, Италии, Японии, Великобритании и США (G7) на 45-м саммите в мае 2019 г. явилось принятие Декларации о всеобъемлющих, основанных на фактических данных и устойчивых действиях в области глобального здравоохранения. Это декларация имела три цели: - борьбу с неравным доступом к медицинскому обслуживанию, в том числе по причине гендерного неравенства; удовлетворение потребностей людей в профилактике, обследовании и лечении; - усиление борьбы с тремя основными пандемиями: СПИДом, малярией и туберкулезом, и амбициозными целями их ликвидации к 2030 году; - повышение эффективности систем здравоохранения посредством обмена знаниями в международном формате [17].

Один из Канадских исследователей определяет удовлетворенность пациента как "реакцию пациента на значимый аспект опыта получения медицинских услуг". Удовлетворенность пациентов приводит к положительным результатам в сфере здравоохранения, включая повышение доверия к
поставщикам медицинских услуг и системе здравоохранения [18].

Некоторые исследования показали, что сельские жители имеют более низкий уровень удовлетворенности медицинским обслуживанием, чем городские. Сообщается, что сельское население имеет низкое качество жизни, доступ к гигиене полости рта и состояние здоровья полости рта. Жители сельских районов также могут быть менее удовлетворены своим здоровьем полости рта из-за плохого доступа к услугам по охране здоровья полости рта, на что, в свою очередь, может влиять ряд факторов, таких как низкий социально-экономический статус, географическая удаленность, нехватка специалистов-стоматологов, отсутствие общественного транспорта и ограниченный охват стоматологическим страхованием [19].

По данным переписи населения Канады 2016 года, около 19,4% всех жителей Квебека проживают в сельской местности. Согласно данным опросов, значительно большее число стоматологов общего профиля и специалистов (90,3%) находятся в городских районах Квебека. Выявление различий в удовлетворенности городских и сельских пациентов имеет важное значение для улучшения качества оказания стоматологической помощи. Поэтому целью следующего исследования было изучение различий между сельскими и городскими районами в удовлетворенности пациентов уходом за полостью рта и определение факторов, которые могут повлиять на удовлетворенность пациентов уходом за полостью рта [20].

Методика исследования заключалась в использовании валидированного и высоконадежного инструмента, разработанного первоначально для Международного совместного исследования охраны здоровья полости рта под эгидой ВОЗ. Опросник содержит 12 пунктов, каждый из которых оценивается по четырёхпольной шкале (очень удовлетворен=4, вполне удовлетворен=3, не удовлетворен=2, очень не удовлетворен=1). Общий суммарный балл рассчитывался путем сложения баллов по всем пунктам, в результате чего общий суммарный балл варьировался от 12 до 48. Целевой аудиторией данного исследования были взрослые пациенты, проживающие в городских, сельских районах восьми крупнейших регионов Канады. Результаты анкетирования были статистически проверены [21].

Помимо использования данного опросника, была также применена поведенческая модель использования медицинских услуг Андерсена. Она использована для изучения того, насколько большое количество факторов может повлиять на удовлетворенность пациентов уходом за полостью рта. [22-23].

Жители сельских районов были менее удовлетворены расположением стоматологического кабинета и стоимостью стоматологического лечения, чем жители городских районов, на 25-30% ($p<0.05$). Определяющими факторами удовлетворенности пациентов являются демографические характеристики пациентов, доступность медицинской помощи и доступ к самим медицинским учреждениям ($p<0.05$) [24].

Интернет-опрос пациентов, проведенный в Монреале, показал, что отношение медицинского работника к пациенту, качество медицинского обслуживания и чистота стоматологического кабинета могут влиять на удовлетворенность пациента. Причем городские жители были менее удовлетворены стоматологическим оборудованием и чистотой стоматологического кабинета, чем сельские жители. Как показала обратная связь с городскими пациентами, они могут иметь более высокие ожидания от стоматологической помощи, так как имеют больший доступ к стоматологическим клиникам с высококлассными технологиями и оборудованием [25].

Изучив данные многочисленных опросов канадских стоматологических клиник, министерство здравоохранения Канады приняло решение, что необходимо проводить контрольные мероприятия в сфере здравоохранения в виде плановых и внеплановых проверок. [26].

В части организации контрольно-надзорной деятельности в отношении медицинских организаций применяется риск-ориентированный подход, порядок которого устанавливается отдельными ведомственными нормативными правовыми актами. Риск оценивается по результатам SWOT-анализа. Объекты государственного контроля обычно классифицируются по трём категориям риска. Для каждого учреждения здравоохранения Канады, получающего лицензию на осуществление медицинской деятельности, рассчитывается риск и определяется соответствующая периодичность проведения плановых контрольных мероприятий:

Низкий уровень риска – 1 раз в 12-18 месяцев;
Средний уровень риска – 1 раз в 6-12 месяцев;
Высокий уровень риска – 1 раз в 3 месяца [27-29].

Заключение. В последние десятилетия стоматологической практики в США и Канаде показатель удовлетворенности пациентов играет ключевую роль в принятии решений государственных органов по улучшению качества и безопасности медицинской помощи. Результаты опыта США свидетельствуют о том, что отзывы пациентов в Интернете могут быть использованы для оценки опыта взаимодействия пациентов и медицинского персонала во время стоматологического лечения. Объединение работы ИИ и человека также позволяет получить более точное представление о стоматологическом обслуживании пациентов. Согласно опыту канадских исследователей, с целью создания валидного инструмента, позволяющего определить уровень стоматологической помощи, следует учитывать большое количество факторов, оказывающих влияние на удовлетворенность пациентов оказанной медицинской помощью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Roy C Page, John A Martin The Oral Health Information Suite (OHIS): Its Use in the Management of Periodontal Disease June 2005 Journal of Dental Education 69(5):509-20
2 Jain S. Googling ourselves--what physicians can learn from online rating sites. N Engl J Med. 2010 Jan 07;362(1):6–7. doi: 10.1056/NEJMp0903473.
3 Hanauer DA, Zheng K, Singer DC, Gebremariam A, Davis MM. Public awareness, perception, and use of online physician rating sites. JAMA. 2014 Feb 19;311(7):734–5. doi: 10.1001/jama.2013.283194.
4 Hong YA, Liang C, Radcliff TA, Wigfall LT, Street RL. What Do Patients Say About Doctors Online? A Systematic Review of Studies on Patient Online Reviews. J Med Internet Res. 2019 Apr 08;21(4):e12521. doi: 10.2196/12521.
5 Cella D, Yount S, Rothrock N, Gershon R, Cook K, Reeve B, Ader D, Fries JF, Bruce B, Matthias R. on behalf of the PROMIS Cooperative Group. The Patient Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS): progress of an NIH roadmap cooperative group during its first two years. Med Care. 2007;45(5):S3-11.
6 Darby C, Crofton C, Clancy CM. Consumer Assessment of Health Providers and Systems (CAHPS): evolving to meet stakeholder needs. Am J Med Qual. 2006;21:144-7.
7 Keller S, Col Martin GC, Evensen CT, Capt Mitton RH. The development and testing of a survey instrument for benchmarking dental plan performance: using insured patients' experiences as a gauge of dental care quality. J Am Dent Assoc. 2009;140:229-37.
8 CAHPS Dental Plan Survey. Agency for Health Care Research and Quality. Available at: https://www.ahrq.gov/cahps/surveys-guidance/dental/index.html
9 Bader JD, Shugars DA. Dental care plan assessment using the CAHPS Dental Plan Survey. J Public Health Dent. 2012;72(4):295-301. doi:10.1111/j.1752-7325.2012.00337.x
10 Emmert M, Meier F, Pisch F, Sander U. Physician choice making and characteristics associated with using physician-rating websites: cross-sectional study. J Med Internet Res. 2013 Aug 28;15(8):e187. doi: 10.2196/jmir.2702.
11 Lin Y, Hong YA, Henson BS, et al. Assessing Patient Experience and Healthcare Quality of Dental Care Using Patient Online Reviews in the United States: Mixed Methods Study. J Med Internet Res. 2020;22(7):e18652.
12 Browne K, Roseman D, Shaller D, Edgman-Levitan S. Analysis & commentary. Measuring patient experience as a strategy for improving primary care. Health Aff (Millwood) 2010 May;29(5):921–5. doi: 10.1377/hlthaff.2010.0238.
13 Wallace BC, Paul MJ, Sarkar U, Trikalinos TA, Dredze M. A large-scale quantitative analysis of latent factors and sentiment in online doctor reviews. J Am Med Inform Assoc. 2014;21(6):1098–103. doi: 10.1136/amiajnl-2014-002711.
14 Ranard BL, Werner RM, Antanavicius T, Schwartz HA, Smith RJ, Meisel ZF, Asch DA, Ungar LH, Merchant RM. Yelp Reviews Of Hospital Care Can Supplement And Inform Traditional Surveys Of The Patient Experience Of Care. Health Aff (Millwood) 2016 Apr;35(4):697–705. doi: 10.1377/hlthaff.2015.1030.
15 Greaves F, Ramirez-Cano D, Millett C, Darzi A, Donaldson L. Harnessing the cloud of patient experience: using social media to detect poor quality healthcare. BMJ Qual Saf. 2013 Mar;22(3):251–5. doi: 10.1136/bmjqs-2012-001527.
16 Agarwal AK, Mahoney K, Lanza AL, Klinger EV, Asch DA, Fausti N, Tufts C, Ungar L, Merchant RM. Online Ratings of the Patient Experience: Emergency Departments Versus Urgent Care Centers. Ann Emerg Med. 2019 Jun;73(6):631–638. doi: 10.1016/j.annemergmed.2018.09.029.
17 Аксенова Е. И., Бессчетнова О. В. Показатели доступности и качества медицинской помощи, обеспечивающие удовлетворенность населения медицинской помощью в различных странах мира Экспертный обзор Москва, 2021
18 Prakash B. Patient satisfaction. J Cutan Aesthet Surg. 2010;3:151–5.
19 Skillman SM, Doescher MP, Mouradian WE, Brunson DK. The challenge to delivering oral health services in rural America. J Public Health Dent. 2010;70(Suppl 1):S49–57
20 Emami E, Wootton J, Galarneau C, Bedos C. Oral health and access to dental care: a qualitative exploration in rural Quebec. Can J Rural Med. 2014;19(2):63–70.
21 Watt RG. Emerging theories into the social determinants of health: Implications for oral health promotion. Community Dent Oral Epidemiol. 2002;30(4):241–7.
22 Alhozgi A, Feine JS, Tanwir F, Shrivastava R, Galarneau C, Emami E. Rural-urban disparities in patient satisfaction with oral health care: a provincial survey. BMC Oral Health. 2021;21(1):261.
23 Andersen RM. National health surveys and the behavioral model of health services use. Med Care. 2008;46(7):647–53.
24 Carlisle K, Larkins S, Croker F. Disparities in dental health of rural australians: hospitalisation rates and utilisation of public dental services in three communities in North Queensland. Rural Remote Health. 2017;17(1):3807.
25 Riley JL III, Gordan VV, Hudak-Boss SE, Fellows JL, Rindal DB, Gilbert GH, et al. Concordance between patient satisfaction and the dentist's view: fndings from the National Dental Practice-Based Research Network. J Am Dent Assoc. 2014;145(4):355–62.
26 McGrail MR, Humphreys JS, Ward B. Accessing doctors at times of need– measuring the distance tolerance of rural residents for health-related travel. BMC Health Serv Res. 2015;15(1):212
27 Weinhold I, Gurtner S. Rural-urban diferences in determinants of patient satisfaction with primary care. Soc Sci Med. 2018;212:76–85.
28 Akbar FH, Pratiwi R, Samad R, Fanissa F. Patient satisfaction on health service center in urban and rural area. Adv Health Sci Res. 2017;2:92–9.
29 CIHI's Strategic Plan, 2022 to 2027 [Electronic Resource] / Canadian Institute for Health Information. Available at: https://www.cihi.ca/en/about-cihi/corporate-strategies/cihis-strategic-plan

REFERENCES

1 Roy C Page, John A Martin The Oral Health Information Suite (OHIS): Its Use in the Management of Periodontal Disease June 2005 Journal of Dental Education 69(5):509-20

2 Jain S. Googling ourselves--what physicians can learn from online rating sites. N Engl J Med. 2010 Jan 07;362(1):6–7. doi: 10.1056/NEJMp0903473.

3 Hanauer DA, Zheng K, Singer DC, Gebremariam A, Davis MM. Public awareness, perception, and use of online physician rating sites. JAMA. 2014 Feb 19;311(7):734–5. doi: 10.1001/jama.2013.283194.

4 Hong YA, Liang C, Radcliff TA, Wigfall LT, Street RL. What Do Patients Say About Doctors Online? A Systematic Review of Studies on Patient Online Reviews. J Med Internet Res. 2019 Apr 08;21(4):e12521. doi: 10.2196/12521.

5 Cella D, Yount S, Rothrock N, Gershon R, Cook K, Reeve B, Ader D, Fries JF, Bruce B, Matthias R. on behalf of the PROMIS Cooperative Group. The Patient Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS): progress of an NIH roadmap cooperative group during its first two years. Med Care. 2007;45(5):S3-11.

6 Darby C, Crofton C, Clancy CM. Consumer Assessment of Health Providers and Systems (CAHPS): evolving to meet stakeholder needs. Am J Med Qual. 2006;21:144-7.

7 Keller S, Col Martin GC, Evensen CT, Capt Mitton RH. The development and testing of a survey instrument for benchmarking dental plan performance: using insured patients' experiences as a gauge of dental care quality. J Am Dent Assoc. 2009;140:229-37.

8 CAHPS Dental Plan Survey. Agency for Health Care Research and Quality. Available at: https://www.ahrq.gov/cahps/surveys-guidance/dental/index.html

9 Bader JD, Shugars DA. Dental care plan assessment using the CAHPS Dental Plan Survey. J Public Health Dent. 2012;72(4):295-301. doi:10.1111/j.1752-7325.2012.00337.x

10 Emmert M, Meier F, Pisch F, Sander U. Physician choice making and characteristics associated with using physician-rating websites: cross-sectional study. J Med Internet Res. 2013 Aug 28;15(8):e187. doi: 10.2196/jmir.2702.

11 Lin Y, Hong YA, Henson BS, et al. Assessing Patient Experience and Healthcare Quality of Dental Care Using Patient Online Reviews in the United States: Mixed Methods Study. J Med Internet Res. 2020;22(7):e18652.

12 Browne K, Roseman D, Shaller D, Edgman-Levitan S. Analysis & commentary. Measuring patient experience as a strategy for improving primary care. Health Aff (Millwood) 2010 May;29(5):921–5. doi: 10.1377/hlthaff.2010.0238.

13 Wallace BC, Paul MJ, Sarkar U, Trikalinos TA, Dredze M. A large-scale quantitative analysis of latent factors and sentiment in online doctor reviews. J Am Med Inform Assoc. 2014;21(6):1098–103. doi: 10.1136/amiajnl-2014-002711.

14 Ranard BL, Werner RM, Antanavicius T, Schwartz HA, Smith RJ, Meisel ZF, Asch DA, Ungar LH, Merchant RM. Yelp Reviews Of Hospital Care Can Supplement And Inform Traditional Surveys Of The Patient Experience Of Care. Health Aff (Millwood) 2016 Apr;35(4):697–705. doi: 10.1377/hlthaff.2015.1030.

15 Greaves F, Ramirez-Cano D, Millett C, Darzi A, Donaldson L. Harnessing the cloud of patient experience: using social media to detect poor quality healthcare. BMJ Qual Saf. 2013 Mar;22(3):251–5. doi: 10.1136/bmjqs-2012-001527.

16 Agarwal AK, Mahoney K, Lanza AL, Klinger EV, Asch DA, Fausti N, Tufts C, Ungar L, Merchant RM. Online Ratings of the Patient Experience: Emergency Departments Versus Urgent Care Centers. Ann Emerg Med. 2019 Jun;73(6):631–638. doi: 10.1016/j.annemergmed.2018.09.029.

17 Aksenova E. I., Besschetnova O. V. Pokazateli dostupnosti i kachestva medicinskoj pomoshhi, obespechivajushhie udovletvorennost' naselenija medicinskoj pomoshh'ju v razlichnyh stranah mira Jekspertnyj obzor Moskva, 2021

18 Prakash B. Patient satisfaction. J Cutan Aesthet Surg. 2010;3:151–5.

19 Skillman SM, Doescher MP, Mouradian WE, Brunson DK. The challenge to delivering oral health services in rural America. J Public Health Dent. 2010;70(Suppl 1):S49–57

20 Emami E, Wootton J, Galarneau C, Bedos C. Oral health and access to dental care: a qualitative exploration in rural Quebec. Can J Rural Med. 2014;19(2):63–70.

21 Watt RG. Emerging theories into the social determinants of health: Implications for oral health promotion. Community Dent Oral Epidemiol. 2002;30(4):241–7.

22 Alhozgi A, Feine JS, Tanwir F, Shrivastava R, Galarneau C, Emami E. Rural-urban disparities in patient satisfaction with oral health care: a provincial survey. BMC Oral Health. 2021;21(1):261.

23 Andersen RM. National health surveys and the behavioral model of health services use. Med Care. 2008;46(7):647–53.

24 Carlisle K, Larkins S, Croker F. Disparities in dental health of rural australians: hospitalisation rates and utilisation of public dental services in three communities in North Queensland. Rural Remote Health. 2017;17(1):3807.

25 Riley JL III, Gordan VV, Hudak-Boss SE, Fellows JL, Rindal DB, Gilbert GH, et al. Concordance between patient satisfaction and the dentist's view: fndings from the National Dental Practice-Based Research Network. J Am Dent Assoc. 2014;145(4):355–62.

26 McGrail MR, Humphreys JS, Ward B. Accessing doctors at times of need– measuring the distance tolerance of rural residents for health-related travel. BMC Health Serv Res. 2015;15(1):212

27 Weinhold I, Gurtner S. Rural-urban diferences in determinants of patient satisfaction with primary care. Soc Sci Med. 2018;212:76–85.

28 Akbar FH, Pratiwi R, Samad R, Fanissa F. Patient satisfaction on health service center in urban and rural area. Adv Health Sci Res. 2017;2:92–9.

29 CIHI's Strategic Plan, 2022 to 2027 [Electronic Resource] / Canadian Institute for Health Information. Available at: https://www.cihi.ca/en/about-cihi/corporate-strategies/cihis-strategic-plan

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.

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.

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:
Дуйсебаев Ербол И. - докторант 3-го года обучения по образовательной программе «Общественное здравоохранение» Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ», https://orcid.org/0000-0002-0667-9187, +77013605570, Erbol.estetik@gmail.com
Мирзакулова Улмекен Р. Заведующая кафедрой хирургической стоматологии КазНМУ, https://orcid.org/0000-0001-7834-3810 , +7 701 378-00-11, Mirzakulova.u@kaznmu.kz
Оспанова Динара А. - зав.курсом кафедры фундаментальной медицины факультета медицины и здравоохранения НАО КазНУ им. Аль-Фараби, https://orcid.org/ 0000-0002-2206-7367 ,+7 701 710-15-49, dinara.ospanova@mail.ru
Кожекенова Жанат А. - заведующий кафедрой общественного здоровья НАО КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова, https://orcid.org/0000-0002-5074-7694 +77776667472, kozhekenova@mail.ru,
Аимбетова Гульшара Е. - профессор кафедры общественного здоровья НАО КазНМУ им.С.Д.Асфендиярова, https://orcid.org/0000-0002-9466-6297, +77013561128, agulshara@yandex.ru,
Рамазанова Маншук А. - лектор кафедры общественное здоровье НАО КазНМУ им.С.Д.Асфендиярова, https://orcid.org/0000-0003-0893-9007 , +77078228590, m_ramazanova00@mail.ru,
Багиярова Фатима А. - заведующая кафедрой коммуникативных навыков НАО КазНМУ им.С.Д.Асфендиярова, https://orcid.org/0000-0003-0000-1321 bagiyarova@list.ru, +77017600942

Получена: 25 января 2023 / Принята: 27 февраля 2023 / Опубликована online: 30 апреля 2023 г.
УДК 616.329-0094-076.8.95
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.24.12.026

Е.И. Дуйсебаев[1], У.Р. Мирзакулова[2] , Д.А. Оспанова [3], Ж.А. Кожекенова[2], Г.Е. Аимбетова[2], М.А. Рамазанова[2], А.Е. Турсынбекова[4]
[1]Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ» , Республика Казахстан
[2]НАО Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Ж.Асфендиярова, Республика Казахстан
[3]НАО Казхский Национальный университет им. Аль-Фараби, Республика Казахстан
[4]ГКП на ПХВ городская клиническая больница №5, Республика Казахстан

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ НА ПРИМЕРЕ ЕВРОПЕЙСКИХ СТРАН: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Резюме: *Актуальность. Качество и безопасность оказываемой стоматологической помощи являются важными вопросами в медицинской практике. Для оценки безопасности и качества оказания стоматологической помощи необходимо использовать валидный инструмент. В данной статье рассматриваются методы оценки безопасности стоматологической помощи на примере трех европейских стран: Швейцарии, Германии и Франции.*
Ключевые слова: *стоматологическая помощь, качество медицинской помощи, безопасность медицинской помощи.*

Е.И. Дуйсебаев[1], У.Р. Мирзакулова[2] , Д.А. Оспанова [3], Ж.А. Кожекенова[2], Г.Е. Аимбетова[2], М.А. Рамазанова[2], А.Е. Турсынбекова[4]
[1] «ҚДСЖМ»Қазақстандық медициналық университет, Алматы, Қазақстан
[2] «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан
[3] «Аль-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан
[4] Алматы қаласы қоғамдық денсаулық басқармасының шаруашылық жүргізу құқығындағы "№ 5 қалалық клиникалық аурухана" коммуналдық мемлекеттік кәсіпорны, Алматы, Қазақстан

ЕУРОПА ЕЛДЕРІНІҢ МЫСАЛЫНДА СТОМАТОЛОГИЯЛЫҚ КӨМЕКТІҢ САПАСЫ МЕН ҚАУІПСІЗДІГІН БАҒАЛАУ: ӘДЕБИ ШОЛУ

Түйін: Өзектілігі. Көрсетілетін стоматологиялық көмектің сапасы мен қауіпсіздігі медициналық практикада маңызды мәселелер болып табылады. Стоматологиялық күтімнің қауіпсіздігі мен сапасын бағалаудың сенімді құралы болуы маңызды. Бұл мақалада үш еуропалық елдің мысалында стоматологиялық көмектің қауіпсіздігін бағалау әдістері қарастырылған: Швейцария, Германия және Франция.
Түйінді сөздер: стоматологиялық көмек, медициналық көмектің сапасы, медициналық көмектің қауіпсіздігі.

E.I. Duisebaev[1], U.R. Mirzakulova[2] , D.A. Ospanova[3], Zh.A. Kozhekenova[2], G.E. Aimbetova[2], M.A. Ramazanova[2], A.E. Tursynbekova[4]
[1]Kazakhstan's school of public health, Almaty, Kazakhstan
[2]NCJSC «S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University», Almaty, Kazakhstan
[3] "Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan
[4] Municipal State Enterprise on the Right of Economic Management of "City Clinical Hospital № 5", Almaty, Kazakhstan

ASSESSMENT OF THE QUALITY AND SAFETY OF DENTAL CARE BY THE EXAMPLE OF EUROPEAN COUNTRIES: A LITERATURE REVIEW

Resume: The quality and safety of dental care are essential issues in medical practice. It is vital to have a valid tool to assess the safety and quality of dental care. This article examines methods for evaluating the safety of dental care using three European countries as examples: Switzerland, Germany and France.
Keywords: dental care, quality of medical care, the safety of medical care.

Введение. Одной из главных целей деятельности медицинской организации является оказание качественной и безопасной медицинской помощи населению. Это определяется как соответствие оказанной медицинской помощи общепринятым современным стандартам или индикаторам, с учетом индивидуальных особенностей пациента и уровня конкретной медицинской организации [1].

Индикатор качества и безопасности медицинской помощи - это инструмент для измерения состояния здоровья, практики, организация возникновения события, который позволяет достоверно и надежно оценить качество ухода и его развитие с течением времени. Индикаторы оценивают структуру, процесс и результат, которые могут быть собраны из разных источников [2].

Тем не менее, единый инструмент, измеряющий климат безопасности и качества именно в амбулаторных стоматологических службах, пока находится в разработке [3].

Цель. Провести анализ методов оценки качества и безопасности стоматологической помощи по результатам материалов европейского опыта.

Материалы и методы исследования. Был проведен поиск и анализ научных публикаций в базах данных Web of Science (Clarivate Analytics), MEDLINE, e-library, PubMed, Google Scholar с использованием комбинаций медицинских тематических заголовков и ключевых слов. Глубина поиска составила более 15 лет. Из всех отобранных статей для последующего анализа было включено 30 источников, в соответствии с критериями включения. Критериями включения: явились ключевые слова, срок издания 2007- 2022 годы, пациенты со стоматологическими заболеваниями. Критерием исключения явились публикации, которые не соответствовали ключевым словам, литература до 2007 года. Статьи отбирали, по ключевым словам, согласно следующему алгоритму: стоматологическая помощь, качество медицинской помощи, безопасность медицинской помощи.

Оценка качества и безопасности стоматологической помощи в Швейцарии.

По мнению швейцарских ученых, помимо оценки мнения пациентов стоит также оценивать работу медицинского персонала. Медицинский персонал, выдающий направления, планирующий места для обследований, составляющий график приема пациентов, а также инструктирующий пациентов о подготовке к обследованию, играет важную роль в безопасной медицинской практике [4].

Кооперация и отношение медработников друг к другу могут играть одну из ключевых ролей для оказания качественной и безопасной помощи пациентам. По данным проведенных исследований (Jossen M, Valeri F, Mascherek AC, Schwappach DLB) вопросники, оценивающие взаимоотношения сотрудников через измерение «климата безопасности» не разработаны, целью исследования была разработка и валидизация такого инструмента [5,6].

После адаптации существующего вопросника, состоящего из 30 вопросов, и качественного предварительного тестирования инструмент был опробован сотрудниками трех амбулаторных служб в Швейцарии. Результаты сначала оценивались с помощью описательной статистики. Баллы отдельных служб сравнивались с помощью теста Вилкоксона, оценивающего различия между ранговыми распределениями. Окончательный вариант инструмента был проверен на валидность с помощью альфа-критерия Кронбаха [7].

Адаптированный вопросник, оценивающий климат безопасности в амбулаторных службах, был разработан и протестирован в Швейцарии. Психометрическая оценка показала, что опросник является валидным, последовательным и надежным инструментом. Результаты представляют интерес для сторон, заинтересованных в мониторинге и улучшении качества медицинской помощи в более глобальном масштабе [8-10].

Оценка качества и безопасности стоматологической помощи в Германии.

Пациентоориентированный подход особенно актуален при приеме пациентов в амбулаторных учреждениях, в частности, в стоматологии. В исследованиях медицинских услуг Германии ориентация на пациента стала руководящим принципом - с целью проектирования медицинских услуг таким образом, чтобы они могли оптимально использоваться и применяться пациентами. В случае со стоматологией один из вопросов заключается в том, соответствуют ли стоматологические услуги потребностям пациентов и в какой степени. Опросы пациентов в рамках программ управления качеством дают представление о нуждах и потребностях, однако стандартизированные вопросы и категории отражают, прежде всего, точку зрения медицинского учреждения и специалистов [11].

Данные вопросы основаны на биопсихосоциальной модели и сосредоточены на взаимодействии между врачом и пациентом. Эта модель позволяет охватить 4 категории:

Восприятие пациента как отдельного человека (анкетирование пациентов)

Восприятие врача как отдельного человека (анкетирование сотрудников)

Разделение власти и ответственности между врачом и пациентом (анкетирование врачей и пациентов)

Сотрудничество между врачом и пациентом (анкетирование врачей и пациентов) [12].

Первые 2 категории рассматриваются для сравнения ответов на вопросы анкет, как врачей, так и пациентов. Оценка работы врача оценивалась по тому, как врач устранил клинические жалобы пациента. В более узком смысле, в центре внимания находится пациент как покупатель или клиент. Соответственно, создается ограничение между взаимодействием пациен-

тов с врачами. Внутренний, индивидуальный жизненный мир пациента не рассматривается. Исследование, проведенное в Штутгарте, показывает, что коммуникативные навыки имеют большое значение для успеха лечения [13].

Совместное принятие решений (категории 3 и 4) - это еще одна центральная концепция ориентации на пациента, которая вовлекает пациентов в принятие решений, касающихся их лечения. Это осуществляется на основе совместно собранной информации посредством отдельных вопросов в анкете [14].

Постепенное увеличение "медицинской грамотности" пациентов стало важным моментом для включения пациентов в принятие решений о лечении: пациенты стали обладать достаточными базовыми знаниями о здоровье, чтобы вступить в совместный диалог с практикующими врачами и иметь возможность осмысленно принимать участие в финальном решении. "Медицинская грамотность", которую в немецком языке часто приравнивают к медицинской компетентности, состоит не только из минимальных знаний о здоровье, но также включает такие компетенции, как умение пациентов грамотно рассуждать и принимать решения. Построение различных статистических моделей с учетом возросшей медицинской грамотности позволило улучшить пациентоориентированность во многих федеральных землях Германии [15-18].

Полученная информация о заболеваниях, в рамках проекта разработанного во Фрайбурге, способствует повышению грамотности в вопросах здоровья пациентов. Данный проект, прежде всего, направлен на развитие компетенций в области расширения прав и возможностей пациентов. Также проект позволяет участвовать пациентам в качестве экспертов от своего имени во время интервьюирования, что способствует сотрудничеству в отношениях лечения [19-22].

Оценка качества и безопасности стоматологической помощи во Франции.

Государственная система здравоохранения Франции опирается на Национальный орган управления здравоохранения (Haute Autorite de Sante - HAS) - общественный орган специального назначения, который решает задачи, связанные с качеством оказываемых медицинских услуг, действий партнеров системы здравоохранения, участвует в продвижении наилучших практик среди медицинских работников и пациентов. HAS разрабатывает показатели качества и безопасности медицинской помощи. Эти показатели используются в качестве инструментов для повышения качества медицинской помощи и безопасности пациентов в медицинских учреждениях [23, 24].

Критериями HAS для валидизации показателей качества и безопасности медицинской помощи являются: клиническая значимость, осуществимость, измеримость, актуальность для улучшения качества медицинской помощи. Показатели качества и безопасности здоровья, подтвержденные HAS, собираются в государственных и частных медицинских учреждениях. Эти показатели используются медицинскими учреждениями, специалистами и пациентами, а также региональными и национальными органами здравоохранения [25].

Удовлетворенность амбулаторных пациентов во Франции оценивается с помощью специально разработанного опросника, на французском языке. Опросник разработан с участием HAS и нескольких университетских клиник. В исследовании участвовали 1360 амбулаторных пациентов, получивших стоматологическое лечение. Были изучены приемлемость и надежность (коэффициент альфа Кронбаха), а также внутренняя и внешняя валидность (коэффициент корреляции Пирсона). Учитывался также пол, возраст, семейное положение и уровень образования респондентов [26].

Опросник включает в себя 24 вопроса, состоящих из 6 подразделов: доступ к медицинской помощи, экономическая доступность, проведенное время, общение с персоналом, техническое оснащение и общая удовлетворенность [27]

Коэффициенты альфа Кронбаха показали высокий уровень внутренней согласованности, все коэффициенты выше порогового значения - 0,7, за исключением внутреннего коэффициента для компонента "проведенное время" (0,69). Исследование межмерной корреляционной матрицы показало значительные уровни корреляции ($p < 0,01$) у всех 6 показателей [28].

Тем не менее, некоторые исследователи считают, что данный опросник должен быть изменен по нескольким причинам. Во-первых, необходимо подтвердить его внутреннюю и внешнюю валидность на большем количестве пациентов. Во-вторых, необходимо разработать новую валидизированную краткую версию, по мнению большинства французских респондентов 24 вопроса анкеты занимает достаточно много времени для заполнения [29].

Заключение. В Швейцарии взаимная поддержка в коллективе способствует безопасности пациентов, создавая культуру доверия. Таким образом, можно найти положительные ассоциации между сплоченностью медицинского коллектива и безопасностью пациентов.

Немецкие и французские исследователи заявляют, что сбор и анализ опыта пациентов может улучшить качество и безопасность медицинской помощи. Необходимо улучшать доступ к медицинским учреждениям первичного профиля и взаимодействие пациента с системой здравоохранения, путем увеличения его участия в принятии решения. Это, в свою очередь, приводит к изменению целей лечения в сторону повышения качества и безопасности оказания стоматологической помощи населению, и способствует развитию личной ответственности и самоменеджмента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 K. Marsh. Estimating cost-effectiveness in public health: A summary of modelling and valuation methods. Health Econ Rev. 2012;2(1):17
2 Cleary PD. Evolving concepts of patient-centered care and the assessment of patient care experiences: optimism and opposition. J Health Polit Policy Law 2016;41(4):675–96.
3 DiCuccio MH. The relationship between patient safety culture and patient outcomes: A systematic review. J Patient Saf. 2015;11:135–142
4 Friedberg MW, SteelFisher GK, Karp M, Schneider EC. Physician groups' use of data from patient experience surveys. J Gen Intern Med. 2011;26(5):498-504. doi:10.1007/s11606-010-1597-1
5 Jossen M, Valeri F, Heilmaier C, Schwappach D. Assessment of the safety climate in outpatient diagnostic services: Development and psychometric evaluation of a questionnaire. Eur Radiol. 2019;29(3):1538-1545. doi:10.1007/s00330-018-5646-1
6 Mascherek AC, Schwappach DLB. Patient safety climate profiles across time: Strength and level of safety climate associated with a quality improvement program in Switzerland-A cross-sectional survey study. PLoS One. 2017;12(7):e0181410. doi:10.1371/journal.pone.0181410
7 Weaver SJ, Lubomksi LH, Wilson RF et al. Promoting a culture of safety as a patient safety strategy. A systematic review. Ann Intern Med. 2013; 158:369-374.
8 Jossen M, Valeri F, Heilmaier C, Schwappach D. Referring Physicians Assess the Quality of Outpatient Diagnostic Imaging Services: Development and Psychometric Evaluation of a Questionnaire. Rofo. 2019;191(8):725-731. doi:10.1055/a-0805-1158
9 McMenamy J, Rosenkrantz AB, Jacobs J et al. Use of a referring physician survey to direct and evaluate department-wide radiology quality improvement efforts. J Am Coll Radiol. 2015;12:1223–1225
10 Weiner BJ, Lewis CC, Stanick C et al. Psychometric assessment of three newly developed implementation outcome measures. Implement Sci. 2017; 12:108
11 Welti F. Das SGB IX in der Entwicklung des Sozialrechts1 [The SGB IX, book 9 of the German social code, in the development of social security law]. Rehabilitation (Stuttg). 2002;41(4):268-273. doi:10.1055/s-2002-33268
12 Holmström I, Röing M. The relation between patient-centeredness and patient empowerment: a discussion on concepts. Patient Educ Couns. 2010; 79(2):167–172. doi:10.1016/j.pec.2009.08.008
13 Lucius-Hoene G, Groth S, Becker AK, Dvorak F, Breuning M, Himmel W. What it means for patients to have their illness experiences published in the Internet. Rehabilitation (Stuttg). 2013;52(3):196-201. doi:10.1055/s-0033-1343492
14 Castro EM, Van Regenmortel T, Vanhaecht K, Sermeus W, Van Hecke A. Patient empowerment, patient participation and patient-centeredness in hospital care: A concept analysis based on a literature review. Patient Educ Couns. 2016;99(12):1923-1939. doi:10.1016/j.pec.2016.07.026
15 Mancuso JM. Assessment and measurement of health literacy: an integrative review of the literature. Nurs Health Sci. 2009;11(1):77–89. doi:10. 1111/j.1442-2018.2008.00408.x
16 Breuning M, Lucius-Hoene G, Burbaum C, Himmel W, Bengel J. Patient experiences and patient centeredness: The website project DIPEx Germany. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2017;60(4):453-461. doi:10.1007/s00103-017-2524-y
17 Koschack J, Weibezahl L, Friede T, Himmel W, Makedonski P, Grabowski J. Scientific versus experiential evidence: discourse analysis of the chronic cerebrospinal venous insufficiency debate in a multiple sclerosis forum. J Med Internet Res 2015;17(7):159. doi:10.2196/jmir.4103
18 Schulz PJ, Nakamoto K. Health literacy and patient empowerment in health communication: the importance of separating conjoined twins. Patient Educ Couns. 2013;90(1):4–11. doi:10.1016/j.pec. 2012.09.006
19 Farin E. Patientenorientierung in der Rehabilitation. Übersicht über den aktuellen Forschungsstand. Z Rheumatol. 2014;73(1):35–41. doi:10.1007/s00393-013-1208-8
20 World Alliance For Patient Safety Drafting Group, Sherman H, Castro G, et al. Towards an International Classification for Patient Safety: the conceptual framework. Int J Qual Health Care. 2009;21(1):2-8. doi:10.1093/intqhc/mzn054
21 Müller A, Sawicki OA, Müller H, et al. Patient perspectives on patient safety: Results of a population-based survey in Germany. Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes. 2021;165:13-20. doi:10.1016/j.zefq.2021.07.004
22 Müller BS, Donner-Banzhoff N, Beyer M, Haasenritter J, Müller A, Seifart C. Regret among primary care physicians: a survey of diagnostic decisions. BMC Fam Pract. 2020;21(1):53. doi:10.1186/s12875-020-01125-w
23 Has-sante.fr. Comprendre pour agir sur les événements indésirables associés aux soins (EIAS) [Site internet]. Saint-Denis La Plaine: Haute Autorité de santé (HAS); 2015 [Accès le 14 mai 2020. Disponible en ligne à l'adresse : https://www.has-sante.fr/jcms/c2011561/fr/comprendre-pour-agir-sur-lesevenements-indesirables-associes-aux-soins-eias].
24 Indicateurs de qualité et de sécurité des soins en établissements de santé. Haute Autorite de Sante. Avaliable at: https://www.has-sante.fr/jcms/c_970481/fr/campagnes-nationales-developpements-et-experimentations-des-indicateurs-de-qualite-et-de-securite-des-soins-iqss
25 Comprendre les indicateurs. Haute Autorite de Sante. Avaliable at: https://www.has-sante.fr/jcms/c_970481/fr/campagnes-nationales-developpements-et-experimentations-des-indicateurs-de-qualite-et-de-securite-des-soins-iqss
26 Has-sante.fr. Saed: un guide pour faciliter la communication entre professionnels de santé [Site internet]; 2014. Saint-Denis La Plaine (France) : Haute Autorité de Santé [accès le 14 mai 2020. Consultable sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c1776178/fr/saed-un-guide-pour-faciliterla-communication-entre-professionnels-de-sante].
27 Gloanec M, Capuano F, Sainte-Croix D, May-Michelangeli L. L'enquête nationale e-Satis, mesurer la satisfaction et l'expérience des patients. Soins. 2018;63(829):23-26. doi:10.1016/j.soin.2018.07.007
28 Barlési, F., Chabert-Greillier, L., Loundou, A., Siméoni, M.-C., Greillier, L., Doddoli, C. et al. Validation de la version française du Princess Margaret Hospital Patient Satisfaction with Doctor Questionnaire (PMH/PSQ-MD): le F-PMH/PSQ MD. Revue Des Maladies Respiratoires. 2006;23(3), 227–236. doi:10.1016/s0761-8425(06)71572-8
29 Verbruggen C, Weigert R, Corre P, Casoli V, Bondaz M. Development of the facial feminization surgery patient's satisfaction questionnaire (QESFF1): Qualitative phase. Ann Chir Plast Esthet. 2018;63(3):205-214. doi:10.1016/j.anplas.2017.12.003

REFERENCES

1 K. Marsh. Estimating cost-effectiveness in public health: A summary of modelling and valuation methods. Health Econ Rev. 2012;2(1):17
2 Cleary PD. Evolving concepts of patient-centered care and the assessment of patient care experiences: optimism and opposition. J Health Polit Policy Law 2016;41(4):675–96.
3 DiCuccio MH. The relationship between patient safety culture and patient outcomes: A systematic review. J Patient Saf. 2015;11:135–142
4 Friedberg MW, SteelFisher GK, Karp M, Schneider EC. Physician groups' use of data from patient experience surveys. J Gen Intern Med. 2011;26(5):498-504. doi:10.1007/s11606-010-1597-1
5 Jossen M, Valeri F, Heilmaier C, Schwappach D. Assessment of the safety climate in outpatient diagnostic services: Development and psychometric evaluation of a questionnaire. Eur Radiol. 2019;29(3):1538-1545. doi:10.1007/s00330-018-5646-1
6 Mascherek AC, Schwappach DLB. Patient safety climate profiles across time: Strength and level of safety climate associated with a quality improvement program in Switzerland-A cross-sectional survey study. PLoS One. 2017;12(7):e0181410. doi:10.1371/journal.pone.0181410
7 Weaver SJ, Lubomksi LH, Wilson RF et al. Promoting a culture of safety as a patient safety strategy. A systematic review. Ann Intern Med. 2013; 158:369-374.
8 Jossen M, Valeri F, Heilmaier C, Schwappach D. Referring Physicians Assess the Quality of Outpatient Diagnostic Imaging Services: Development and Psychometric Evaluation of a Questionnaire. Rofo. 2019;191(8):725-731. doi:10.1055/a-0805-1158
9 McMenamy J, Rosenkrantz AB, Jacobs J et al. Use of a referring physician survey to direct and evaluate department-wide radiology quality improvement efforts. J Am Coll Radiol. 2015;12:1223–1225
10 Weiner BJ, Lewis CC, Stanick C et al. Psychometric assessment of three newly developed implementation outcome measures. Implement Sci. 2017; 12:108
11 Welti F. Das SGB IX in der Entwicklung des Sozialrechts1 [The SGB IX, book 9 of the German social code, in the development of social security law].

Rehabilitation (Stuttg). 2002;41(4):268-273. doi:10.1055/s-2002-33268
12 Holmström I, Röing M. The relation between patient-centeredness and patient empowerment: a discussion on concepts. Patient Educ Couns. 2010; 79(2):167–172. doi:10.1016/j.pec.2009.08.008
13 Lucius-Hoene G, Groth S, Becker AK, Dvorak F, Breuning M, Himmel W. What it means for patients to have their illness experiences published in the Internet. Rehabilitation (Stuttg). 2013;52(3):196-201. doi:10.1055/s-0033-1343492
14 Castro EM, Van Regenmortel T, Vanhaecht K, Sermeus W, Van Hecke A. Patient empowerment, patient participation and patient-centeredness in hospital care: A concept analysis based on a literature review. Patient Educ Couns. 2016;99(12):1923-1939. doi:10.1016/j.pec.2016.07.026
15 Mancuso JM. Assessment and measurement of health literacy: an integrative review of the literature. Nurs Health Sci. 2009;11(1):77–89. doi:10. 1111/j.1442-2018.2008.00408.x
16 Breuning M, Lucius-Hoene G, Burbaum C, Himmel W, Bengel J. Patient experiences and patient centeredness: The website project DIPEx Germany. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2017;60(4):453-461. doi:10.1007/s00103-017-2524-y
17 Koschack J, Weibezahl L, Friede T, Himmel W, Makedonski P, Grabowski J. Scientific versus experiential evidence: discourse analysis of the chronic cerebrospinal venous insufficiency debate in a multiple sclerosis forum. J Med Internet Res 2015;17(7):159. doi:10.2196/jmir.4103
18 Schulz PJ, Nakamoto K. Health literacy and patient empowerment in health communication: the importance of separating conjoined twins. Patient Educ Couns. 2013;90(1):4–11. doi:10.1016/j.pec. 2012.09.006
19 Farin E. Patientenorientierung in der Rehabilitation. Übersicht über den aktuellen Forschungsstand. Z Rheumatol. 2014;73(1):35–41. doi:10.1007/s00393-013-1208-8
20 World Alliance For Patient Safety Drafting Group, Sherman H, Castro G, et al. Towards an International Classification for Patient Safety: the conceptual framework. Int J Qual Health Care. 2009;21(1):2-8. doi:10.1093/intqhc/mzn054
21 Müller A, Sawicki OA, Müller H, et al. Patient perspectives on patient safety: Results of a population-based survey in Germany. Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes. 2021;165:13-20. doi:10.1016/j.zefq.2021.07.004
22 Müller BS, Donner-Banzhoff N, Beyer M, Haasenritter J, Müller A, Seifart C. Regret among primary care physicians: a survey of diagnostic decisions. BMC Fam Pract. 2020;21(1):53. doi:10.1186/s12875-020-01125-w
23 Has-sante.fr. Comprendre pour agir sur les événements indésirables associés aux soins (EIAS) [Site internet]. Saint-Denis La Plaine: Haute Autorité de santé (HAS); 2015 [Accès le 14 mai 2020. Disponible en ligne à l'adresse : https://www.has-sante.fr/jcms/c2011561/fr/comprendre-pour-agir-sur-lesevenements-indesirables-associes-aux-soins-eias].
24 Indicateurs de qualité et de sécurité des soins en établissements de santé. Haute Autorite de Sante. Avaliable at: https://www.has-sante.fr/jcms/c_970481/fr/campagnes-nationales-developpements-et-experimentations-des-indicateurs-de-qualite-et-de-securite-des-soins-iqss
25 Comprendre les indicateurs. Haute Autorite de Sante. Avaliable at: https://www.has-sante.fr/jcms/c_970481/fr/campagnes-nationales-developpements-et-experimentations-des-indicateurs-de-qualite-et-de-securite-des-soins-iqss
26 Has-sante.fr. Saed: un guide pour faciliter la communication entre professionnels de santé [Site internet]; 2014. Saint-Denis La Plaine (France) : Haute Autorité de Santé [accès le 14 mai 2020. Consultable sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c1776178/fr/saed-un-guide-pour-faciliterla-communication-entre-professionnels-de-sante].
27 Gloanec M, Capuano F, Sainte-Croix D, May-Michelangeli L. L'enquête nationale e-Satis, mesurer la satisfaction et l'expérience des patients. Soins. 2018;63(829):23-26. doi:10.1016/j.soin.2018.07.007
28 Barlési, F., Chabert-Greillier, L., Loundou, A., Siméoni, M.-C., Greillier, L., Doddoli, C. et al. Validation de la version française du Princess Margaret Hospital Patient Satisfaction with Doctor Questionnaire (PMH/PSQ-MD): le F-PMH/PSQ MD. Revue Des Maladies Respiratoires. 2006;23(3), 227–236. doi:10.1016/s0761-8425(06)71572-8
29 Verbruggen C, Weigert R, Corre P, Casoli V, Bondaz M. Development of the facial feminization surgery patient's satisfaction questionnaire (QESFF1): Qualitative phase. Ann Chir Plast Esthet. 2018;63(3):205-214. doi:10.1016/j.anplas.2017.12.003

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.

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.

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:
Дуйсебаев Ербол И. - докторант 3-го года обучения по образовательной программе «Общественное здравоохранение» Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ», https://orcid.org/0000-0002-0667-9187, +77013605570, Erbol.estetik@gmail.com
Мирзакулова Улмекен Р. - Заведующая кафедрой хирургической стоматологии КазНМУ, https://orcid.org/0000-0001-7834-3810 , +7 701 378-00-11, Mirzakulova.u@kaznmu.kz
Оспанова Динара А зав.курсом кафедры фундаментальной медицины факультета медицины и здравоохранения НАО КазНУ им. Аль-Фараби, https://orcid.org/ 0000-0002-2206-7367 ,+7 701 710-15-49, dinara.ospanova@mail.ru
Кожекенова Жанат А. - заведующий кафедрой общественного здоровья НАО КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова, https://orcid.org/0000-0002-5074-7694 +77776667472, kozhekenova@mail.ru,
Аимбетова Гульшара Е. - профессор кафедры общественного здоровья НАО КазНМУ им.С.Д.Асфендиярова, https://orcid.org/0000-0002-9466-6297, +77013561128, agulshara@yandex.ru,
Рамазанова Маншук А. - лектор кафедры общественное здоровье НАО КазНМУ им.С.Д.Асфендиярова, https://orcid.org/0000-0003-0893-9007 , +77078228590, m_ramazanova00@mail.ru,
Турсынбекова Анар Е. - зам.главного врача по контролю качества медицинских услуг ГКП на ПХВ городская клиническая больница №5 https://orcid.org/ 0000-0002-0248-5174 , +77089301350, anara85.11@mail.ru

Получена: 07 февраля 2023 / Принята: 13 марта 2023 / Опубликована online: 30 апреля 2023 г.
УДК616.379 – 008.64
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.22.19.027

С.И.Ибрагимова[1], Г.О.Нускабаева[1], К.Ж.Садыкова[1], М.Б.Жунисова[1], С.А.Рустемова[1], Л.Н.Калматаева[2]
[1]Международный казахско-турецкий университет имени Ахмеда Ясави, Туркестан, Казахстан
[2]Военно-врачебная комиссия департамента полиции Туркестанской области, г. Туркестан, Казахстан

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДИНАМИКИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ПРЕДИАБЕТА И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА В ТУРКЕСТАНСКОЙ ОБЛАСТИ

Резюме: *Сегодня во всем мире наблюдается стремительный рост развития диабета, что может быть связан более высоким распространением предиабета среди населения. Состояние предиабета включает в себя нарушенную гликемию натощак и нарушенную толерантность к глюкозе. Выявление каждого из этих состояний представляется важным, в виду разных патофизиологических механизмов, лежащих в их основе. Целью настоящего исследования, является оценка распространенности диабета и предиабета в динамическом наблюдении, а также выявление различий в частоте встречаемости нарушенной гликемии натощак и нарушенной толерантности к глюкозе среди жителей Туркестанской области.Были обследованы 832 и 633 пациентов при первичном и повторном исследованиях соответственно. Все лабораторные методы исследования проводились в клинико-диагностическом центре Ахмеда Ясауи. Забор проб крови проводился из локтевой вены после ночного голодания. Были определены глюкоза крови натощак, оральный глюкозотолерантный тест. Диабет и предиабет диагностировался на основании критерия Всемирной организации здравоохранения.СД2 был выявлен у 6,7% и 10,9% исследуемых при первичном и повторном исследовании соответственно. Частота встречаемости предиабета составила 16,1% и 27,3% при первичном и повторном исследовании соответственно. Было выявлено, что наблюдается рост частоты встречаемости, как диабета, так и предиабета среди изучаемой популяции. Среди исследуемых в структуре предиабета преобладает доля лиц с нарушенной гликемией натощак. Результаты настоящего исследования могут быть основой проведения дальнейших исследований, для того чтобы выявить ассоциированные факторы приводящие к росту распространенности нарушенной гликемии натощак.*

Ключевые слова: *предиабет, сахарный диабет 2 типа, распространенность, динамика, когортное исследование*

С.И.Ибрагимова[1], Г.О.Нускабаева[1], К.Ж.Садыкова[1], М.Б.Жунисова[1], С.А.Рустемова[1], Л.Н.Калматаева[2]
[1]Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Түркістан, Қазақстан,
[2]Түркістан облысы полиция департаментінің бас дәрігері, әскери-дәрігерлік комиссиясы, Түркістан, Қазақстан

ТҮРКІСТАН ОБЛЫСЫНДАҒЫ ПРЕДИАБЕТ ЖӘНЕ 2 ТИПТІ ҚАНТ ДИАБЕТІНІҢ ТАРАЛУ ЖИІЛІГІ ДИНАМИКАСЫН САЛЫСТЫРМАЛЫ БАҒАЛАУ

Түйін: Қазіргі таңда бүкіл әлемде қант диабетімен сырқаттанушылықтың жылдам өсуі байқалады, бұл жағдай халық арасында предиабеттің жоғары таралуына байланысты болуы мүмкін. Қант диабетіне дейін орын алатын жағдай - предиабет аш қарынға гликемияның бұзылуы және глюкозаға төзімділіктің бұзылуы секілді ұғымдарды біріктіреді. Олардың негізінде жатқан

S.I.Ibragimova[1], G.O.Nuskabaeva[1], K.Zh.Sadykova[1], M.B.Zhunisova[1], S.A.Rustemova[1], L.N.Kalmataeva[2]
[1]Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Kazakhstan
[2]Chief physician, Military Medical Commission of the Police Department of Turkestan region, Turkestan, Kazakhstan

COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE PREDIABETES DYNAMICS AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN THE TURKESTAN REGION

Resume: Today, there is a rapid increase in the incidence of diabetes worldwide, which may be due to the higher prevalence of prediabetes in the population. The prediabetic condition includes impaired fasting glycemia and impaired glucose tolerance. The identification of each of these conditions is important, in view of the different pathophysiological mechanisms underlying them. The purpose

әртүрлі патофизиологиялық механизмдерді ескере отырып, осы жағдайлардың әрқайсысын ерте анықтаумаңызды болып табылады. Бұл зерттеудің мақсаты қант диабеті мен предиабеттің таралуын динамикалық бағалау, сондай-ақ Түркістан облысы тұрғындарының арасында аш қарынға гликемияның бұзылуы және глюкозаға төзімділік деңгейінің бұзылуы жиілігіндегі айырмашылықтарды анықтау болып табылады. Алғашқы тексеру барысында жалпы саны 832, қайта тексеру барысында 633 пациент зерттелді. Барлық клиникалық және зертханалық тексеру әдістері Ахмет Ясауи атындағы клиникалық диагностикалық орталықта жүргізілді. Қан сынамалары ашқанынға шынтақ венасынан алынды. Аш қарынға қандағы глюкоза, глюкозаға төзімділік сынағы анықталды. Қант диабеті мен предиабет диагнозы Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының критерийлері негізіндеқойылды. Зерттеу нәтижесіне сүйенсек, қант диабетінің таралу жиілігібіріншілік зерттеуде 6,7%, екіншілік зерттеуде 10,9%- ды құрады. Зерттелушілер арасында предиабеттің таралу жиілігі алғашқы тексеру барысында 16,1%-ды құраса, қайта тексеру барысында предиабеттік жағдай 27,3% ретінде анықталды. Жүргізілген зерттеу нәтижесінде тұрғындар арасында қант диабеті мен предиабеттің таралу жиілігі жоғары екендігі анықталды. Предиабет құрылымында зерттелгендердің арасында аш қарынға гликемия бұзылысының үлес салмағы басым болды. Бұл зерттеудің нәтижелері аш қарынға гликемияның бұзылысытаралуының артуына әкелетін факторларды анықтау үшін болашақта жасалатын зерттеулерге негіз бола алады.

Түйін сөздер: предиабет, 2 типті қант диабеті, таралу, динамика, когортты зерттеу

of this study is to assess the prevalence of diabetes and prediabetes in dynamic observation, as well as to identify differences in the incidence of impaired fasting glycemia and impaired glucose tolerance among residents of the Turkestan region. A total of 832 and 633 patients were enrolled at baseline and follow-up, respectively. All laboratory research methods were carried out at the AkhmetYassawiClinical Diagnostic Center. Blood samples were taken from the cubital vein after an overnight fast. Fasting blood glucose, oral glucose tolerance test were determined. Diabetes and prediabetes were diagnosed based on the criteria of the World Health Organization. DM2 was detected in 6.7% and 10.9% of the study subjects at the initial and re-examination, respectively. The incidence of prediabetes was 16.1% and 27.3% at baseline and follow-up, respectively. It was found that there is an increase in the incidence of both diabetes and prediabetes among the study population. Among those studied in the structure of prediabetes, the proportion of persons with impaired fasting glycemia predominates. The results of this study may be the basis for further research in order to identify associated factors leading to an increase in the prevalence of impaired fasting glycemia.

Keywords: prediabetes, type 2 diabetes mellitus, prevalence, dynamics, cohort study

Введение. Сахарный диабет является серьезным хроническим нарушением обмена веществ и важным модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний.По данным Всемирной Организации Здравоохранения, распространенность диабета быстро растет в течение последних десятилетий, и в настоящее время предполагаемая глобальная распространенность диабета составляет около 9%[1]. Большая часть пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) не знает о своем состоянии. Лица с не выявленным СД2 подвержены большему риску развития осложнений, тогда как у людей с предиабетом повышен риск развития СД2 [2]. Предиабет определяется как промежуточное метаболическое состояние между нормогликемией и диабетом и включает в себя как нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ), так и нарушенную гликемию натощак (НГН) [3]. Данные предиабетические состояния продолжаются в течение многих лет до появления манифестного диабета. Однако сосудистые осложнения предиабетической гипергликемии развиваются на протяжении всего предиабетического периода. Это объясняет, почему почти у половины пациентов с впервые обнаруженным диабетом 2 типа уже на момент постановки диагноза выявляются те или иные формы осложнений. Во многих случаях предиабет выявляют только в связи с сердечными приступами и другими опасными для жизни состояниями [4].Определение доли НГН и НГТ в структуре предиабета важно с точки зрения качественной профилактики СД2, в виду того, что они представляют разные патофизиологические пути развития. В основе развития НГН имеется резистентность к инсулину печеночной ткани, тогда как при НТГ инсулинорезистентность выявляется в мышцах [5].В исследованиях проведенных в зарубежных странах, данные о распространенности НГН и НТГ варьируются в зависимости от исследуемой популяции. Одни исследования сообщают о более высокой распространенности НТГ [6], другие же показывают противоположные результаты [7].В Казахстане было проведено несколько исследований, изучавшие долю СД2 и предиабета. Оценки этих исследований показывают различия со статистикой Национального регистратора диабета Казахстана (8,2–12,5% по сравнению с 2,3% соответственно)[2]. Учитывая противоречивые данные о распространенности СД2 и предиабета, мы стремились определить частоту встречаемости диабета и предиабета с учетом данных о НГН и НТГ.

Материалы и методы исследования. Настоящее исследование является когортным исследованием, первичное обследование участников которого прово-

дилось в 2012-2014 гг. в рамках бюджетной программы 055 «Научная и/или научно-техническая деятельность» МОН РК, по приоритету: «Наука о жизни», по подприоритету: «Исследования в области медицины и продвижения здоровья», по теме «Распространенность проявлений нейропатии у больных метаболическим синдромом (номер государственной регистрации 0112РК00154, шифр Г-2012). В первичномисследовании объем выборки составил 832 респондентов, спустя в среднем 5,5±0,8лет, в 2018-2020 гг. при повторном исследовании, удалось найти 633 участников, что составило 76,1% отклика. В исследование были включены лица старше 18 лет, не включали лиц с острыми состояниями, требующими неотложной помощи, хроническими тяжелыми декомпенсированными, а также беременных женщин и детей.Все клинические и лабораторные методы исследования проводились в клинико-диагностическом центре Ахмеда Ясауи. Забор проб крови проводился из локтевой вены после ночного голодания. Были определены глюкоза крови натощак, оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ), Диагностика предиабета и СД2 проводилась по классификации ВОЗ (1999), при котором, за предиабет принимался уровень глюкозы натощак 6,1-6,9 ммоль/л, после ОГТТ ≥7,8 и <11,1 ммоль/л. При уровне глюкозы натощак ≥7,0 ммоль/л, а также ≥ 11,1 ммоль/л после ОГТТ диагностировался СД 2.

Данные пациентов были собраны с использованием современных пакетов статистического анализа MS Excel на PC. Статистическая обработка данных проводилась методом вариационной статистики с использованием пробной версии программы SPSS (SPSS 26Inc, Chicago, IL, USA). Качественные данные оценивались хи-квадратом Пирсона. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался за 0,05.

Этическое одобрение на проведение исследования было получено на заседании экспертной комиссии Международного казахско-турецкого университета имени Ходжи Ахмеда Ясави, г. Туркестан (Протокол №2 от 24.10.2018 г.). Участники исследования были проинформированы о целях исследования и подписывали добровольное письменное информированное согласие.

Результаты исследования. Анализ динамики распространенности СД2 и предиабета показывает увеличение частоты встречаемости как диабета, так и предиабета в течение 5,5±0,8 летнего периода (таблица 1). В первичном исследовании СД2 выявлялся у 6,7% пациентов, при повторном исследовании данный показатель составил 10,9%. Рост распространенности предиабета за наблюдаемый период составил 11,2%, при этом, большинство исследуемых как при первичном, так и при повторном исследовании имели НГН. Если частота встречаемости НТГ среди исследуемых за период наблюдения была относительно одинаковая, то доля лиц с сочетанным НГН/НТГ увеличилась на 5,4%.

В диаграмме 1 показана распространенность НГН и НТГ в зависимости от возраста пациентов. Для удобства расчета группа пациентов с изолированной НТГ и комбинированной НГН/НТГ были объеденены в одну группу. Различия между НГН и НТГ - НГН/НТГ группами оказались статистически не значимы (χ^2 =1,435p=0,838).

Аналогичным образом различия в частоте встречаемости структуры предиабета в связи с возрастом пациентов рассматривали при повторном исследовании. Результаты данного анализа представлены в диаграмме 2.

Как показывает результаты нашего исследования, НГН в изучаемой популяции чаще встречается до 60 лет, при этом наблюдается увеличение частоты случаев НГН с увеличением возраста исследуемых. В группе 60≥ лет отмечается относительно низкое распространение НГН по сравнению с НТГ и НГН/НТГ. В отношении НТГ наблюдается одинаковое распределение случаев НТГ до 60 летнего возраста. В категории 60≥ лет отмечается 4-х кратное увеличение частоты встречаемости НТГ. Распространенность комбинированной НГН/НТГ увеличивалась постепенно с увеличением возрастной категории исследуемых. Самая высокая частота встречаемости комбинированной НГН/НТГ отмечалась в группе 60≥ лет. Найденные различия между сравниваемыми группами были статистически значимыми (χ^2 =15,338p=0,018).

В диаграмме 3 представлена распространенность НГН и НТГ-НТГ/НГН в зависимости от пола. Различия между сравниваемыми группами оказались статистически не значимыми (χ^2 =0,149p=0,700).

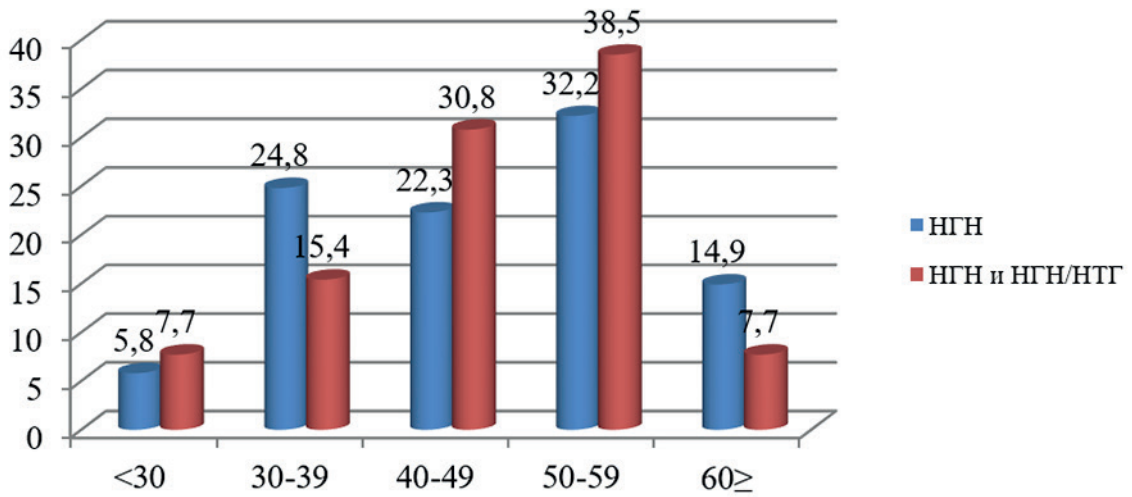
В диаграмме 4 отражена распространенность НГН и НТГ-НТГ/НГН в зависимости от пола при повторном исследовании. Найденные различия в частоте встречаемости типов предиабета у мужчин и женщин были статистически не значимы (χ2 =2,126p=0,345).Таким образом, как при базисном, так и при повторном исследовании различия в распространенности видов предиабета среди мужчин и женщин не были найдены.

Обсуждение. Результаты нашего исследования показали, что наблюдается рост распространенности СД2 и предиабета среди лиц проживающих в Туркестанской области. Частота встречаемости диабета составила 6,7%, 10,9%, предиабета 16,1%, 27,3% при первичном и повторном исследовании соответственно. По официальным данным в Республике Казахстан, за 2016 год число официально зарегистрированных больных с СД2 составляет 2,1%. Как видно из вышепредставленного, официальные данные дают намного низкие показатели распространенности диабета [8]. Среди пациентов с предиабетом, преобладали лица имеющие НГН, при этом, за наблюдаемый период увеличилось количество пациентов с комбинированной НГН/НТГ. Анализ распространенности НГН в зависимости от возраста показал, что НГН более часто встречается среди лиц до 60-летнего возрас-

та, тогда как НТГ становится широко распространенной у пациентов в группе 60≥ лет. Различия в частоте встречаемости НГН и НТГ в зависимости от пола не были выявлены. Аналогичные работы выполненные в Казахстане сообщают разные результаты. Так, AdilSupiyev и соавторы выявили СД2 у 12,5% респондентов [1], что относительно выше по сравнению с нашими данными. Это может быть связано с тем, что в исследовании AdilSupiyev и соавторов участвовали пациенты более старших возрастных групп. В исследовании BinurOrazumbekova и соавторов СД2 выявили у 8,0%, НГН среди 1,9% пациентов. В данную работу были включены 4 области Казахстана – Павлодарская, Алматинская, Южно-Казахстанская и Актюбинская области. Хотя, в этом исследовании общая распространенность НГН была низкая по сравнению

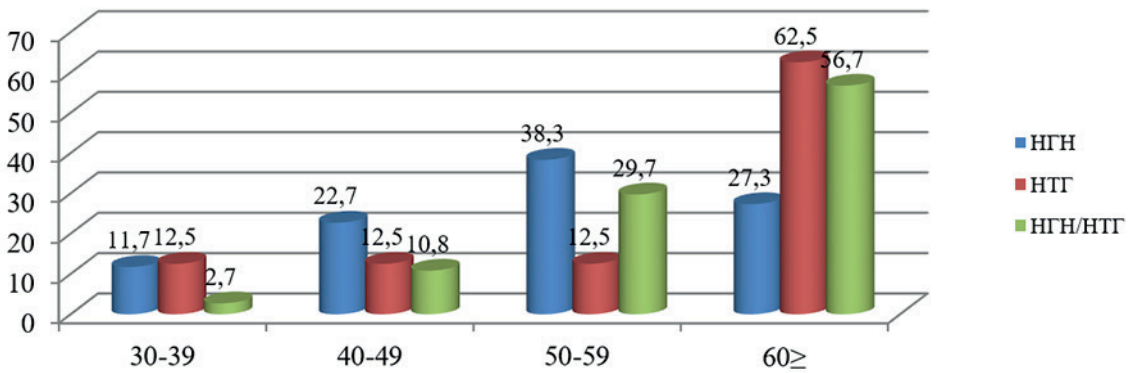
Таблица 1. Распространенность нарушений углеводного обмена при первичном и повторном исследовании

Нарушения углеводного обмена	2012-2014 гг. n=832	2018-2020 гг. n=633
Нормогликемия	642 (77,2)	391 (61,8)
Предиабет	134 (16,1)	173 (27,3)
НГН	121 (14,5)	128 (20,2)
НТГ	10 (1,2)	8 (1,3)
НГН/НТГ	3 (0,4)	37 (5,8)
СД 2 типа	56 (6,7)	69 (10,9)
впервые выявленный	28 (3,4)	19 (3,0)
раннее известное	28 (3,4)	50 (7,9)



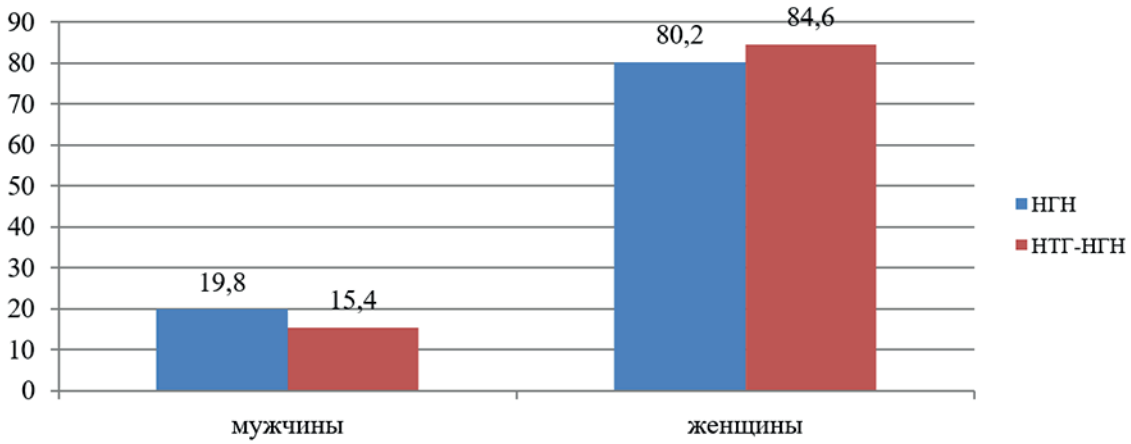
Примечание. χ^2 =1,435p=0,838

Диаграмма 1. Распространенность НГН и НТГ- НГН/НТГ в зависимости от возраста при первичном исследовании.



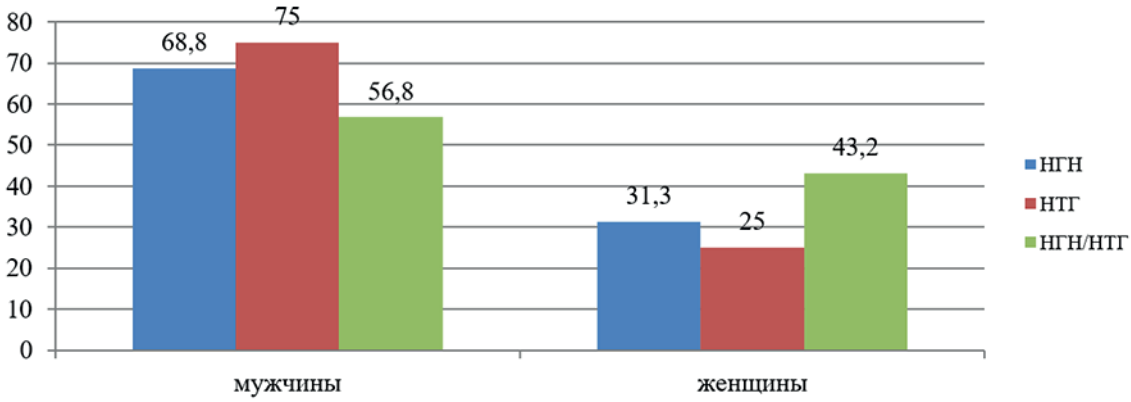
Примечание. χ^2 =15,338p=0,018

*Диаграмма 2.*Распространенность НГН, НТГ и НГН/НТГ в зависимости от возраста при повторном исследовании.



Примечание. χ^2 =0,149p=0,700

*Диаграмма 3.*Распространенность НГН и НТГ-НТГ/НГН в зависимости от пола при первичном исследовании.



Примечание.χ^2 =2,126p=0,345

Диаграмма 4. Распространенность НГН и НТГ-НТГ/НГН в зависимости от пола при повторном исследовании.

с нашей работой, в разрезе областей, НГН была высокая в Южном Казахстане по сравнению с Алматинской и Актюбинской областями [2]. В крупном эпидемиологическом исследовании Nomad, проведенное в четырех регионах Казахстана участвовали респонденты в возрасте 20-79 лет. СД2 диагностировали у 8,2%, предиабет 38,2% исследуемых, что намного выше по сравнению с нашими результатами. В исследовании Nomad гипергликемия диагностировался на основании результатов гликозилированного гемоглобина, что может затруднить сравнение их результатов нашими данными [9].

Вывод.Настоящее исследование показывает рост распространенности СД2 и предиабета в Туркестанской области. Преобладание НГН по сравнению с НТГ среди лиц с предиабетом, может быть основой для усиления надлежащего выявления предиабета и проведения профилактических мероприятий в медицинских учреждениях. Необходимо проведение дальнейших исследований, чтобы выявить факторы, приводящие к развитию НГН в нашей популяции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 AdilSupiyev, AlibekKossumov, AliyaKassenova, TalgatNurgozhin, ZhaxybayZhumadilov, Anne Peasey, Martin Bobak. Diabetes prevalence, awareness and treatment and their correlates in older persons in urban and rural population in the Astana region, Kazakhstan. Diabetes Res ClinPract. 2016;112:6-12.doi: 10.1016/j.diabres.2015.11.011.

2 BinurOrazumbekova, AlpamysIssanov, KuralayAtageldiyeva, SalimBerkinbayev, GulnaraJunusbekova, Laura Danyarova, ZhanmedetShyman, AkmaralTashmanova, and Antonio Sarria-Santamera.Prevalence of Impaired Fasting Glucose and Type 2 Diabetes in Kazakhstan: Findings From Large Study. Front Public Health. 2022;10:810153.doi: 10.3389/fpubh.2022.810153

3 Xiaoxue Liu, Shouling Wu, Qiaofeng Song, Xizhu Wang.Reversion From Pre-Diabetes Mellitus to Normoglycemia and Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in a Chinese Population: A Prospective Cohort Study. J Am Heart Assoc. 2021;10(3):e019045. doi: 10.1161/JAHA.120.019045

4 ÅkeSjöholm. Possible to prevent prediabetes from progressing to manifest type 2 diabetes. Lakartidningen. 2019;116:FHHL.

5 Mi-Ra Oh, Su-Jin Jung, Eun-JuBae, Byung-Hyun Park, Soo-Wan Chae.Clinical Characteristics and Associated Risk Factors of Prediabetes in the Southwestern Region of Korea from 2010-2019.J Clin Med. 2020;9(4):1114.doi: 10.3390/jcm9041114

6 Alieva A.V., Ismailov S.I., Rahimova G.N. Epidemiology of Diabetes and Prediabetes in Uzbekistan: Screening Results. Health Science Journal. – 2018. –

Vol.12. – P. 1-4. doi: 10.21767/1791- 809X.1000609
7 Barbara Matthys, Peter Steinmann, GulziraKarimovaTohirjonTagoev, AmridinAbdurahmonov, Joao Costa, Salomat J Kasimova, Kaspar Wyss. Prevalence of impaired glucose metabolism and potential predictors: a rapid appraisal among ≥ 45 years old residents of southern Tajikistan.J Diabetes. 2015;7(4):540-7. doi: 10.1111/1753-0407.12214
8 А.Ш. Сейдинова, И.А. Ишигов, А.Ж. Абылайулы. Эпидемиология сахарного диабета в мире и Республике Казахстан (обзорная статья). Вестник КазНМУ №1-2018, стр.250-253.
9 Токтарова Н.Н., Базарбекова Р.Б., Досанова А.К. Распространенность сахарного диабета 2 типа среди взрослого населения Казахстана (результаты регистрового национального исследования NOMAD) //Medicine (Almaty). – 2017. – N 6 (180). – с. 43-51.

REFERENCES

1 AdilSupiyev, AlibekKossumov, AliyaKassenova, TalgatNurgozhin, ZhaxybayZhumadilov, Anne Peasey, Martin Bobak. Diabetes prevalence, awareness and treatment and their correlates in older persons in urban and rural population in the Astana region, Kazakhstan. Diabetes Res ClinPract. 2016;112:6-12. doi: 10.1016/j.diabres.2015.11.011.
2 BinurOrazumbekova, AlpamysIssanov, KuralayAtageldiyeva, SalimBerkinbayev, GulnaraJunusbekova, Laura Danyarova, ZhanmedetShyman, AkmaralTashmanova, and Antonio Sarria-Santamera.Prevalence of Impaired Fasting Glucose and Type 2 Diabetes in Kazakhstan: Findings From Large Study. Front Public Health. 2022;10:810153. doi: 10.3389/fpubh.2022.810153
3 Xiaoxue Liu, Shouling Wu, Qiaofeng Song, Xizhu Wang.Reversion From Pre-Diabetes Mellitus to Normoglycemia and Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in a Chinese Population: A Prospective Cohort Study. J Am Heart Assoc. 2021;10(3):e019045. doi: 10.1161/JAHA.120.019045
4 ÅkeSjöholm. Possible to prevent prediabetes from progressing to manifest type 2 diabetes. Lakartidningen. 2019;116:FHHL.
5 Mi-Ra Oh, Su-Jin Jung, Eun-JuBae, Byung-Hyun Park, Soo-Wan Chae.Clinical Characteristics and Associated Risk Factors of Prediabetes in the Southwestern Region of Korea from 2010-2019.J Clin Med. 2020;9(4):1114. doi: 10.3390/jcm9041114
6 Alieva A.V., Ismailov S.I., Rahimova G.N. Epidemiology of Diabetes and Prediabetes in Uzbekistan: Screening Results. Health Science Journal. – 2018. – Vol.12. – P. 1-4. doi: 10.21767/1791- 809X.1000609
7 Barbara Matthys, Peter Steinmann, GulziraKarimovaTohirjonTagoev, AmridinAbdurahmonov, Joao Costa, Salomat J Kasimova, Kaspar Wyss. Prevalence of impaired glucose metabolism and potential predictors: a rapid appraisal among ≥ 45 years old residents of southern Tajikistan.J Diabetes. 2015;7(4):540-7. doi: 10.1111/1753-0407.12214
8 A.Sh. Seidinova, I.A.Ishigov, A.Zh. Abylayuly. The epidemiology of diabetes mellitus in the world and the Republic of Kazakhstan (review article). VestnikKazNMU №1-2018, str.250-253
9 Toktarova N.N., Bazarbekova R.B., Dosanova A.K. Rasprostranennost' saharnogodiabeta 2 tipasredivzroslogonaseleniyaKazahstana (rezul'tatyregistrovog onacional'nogoissledovaniya NOMAD) // Medicine (Almaty). – 2017. – No 6 (180). – P. 43-51

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.

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.

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 С.И., магистр кафедры «Пропедевтики и внутренних болезней», Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмета Ясави, г. Туркестан, Казахстан, sarvinsa@mail.ru, +77473537508, ОРЦИД: https://orcid.org/0000-0002-2295-672X
Нускабаева Г.О. Заведующая кафедрой «Специальных клинических дисциплин», Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмета Ясави, г. Туркестан, Казахстан, g_nuskabaeva@mail.ru., ОРЦИД: https://orcid.org/0000-0003-2139-3221
Садыкова К. Ж., к.м.н., старший преподаватель кафедры «Специальных клинических дисциплин», Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмета Ясави, Туркестан, Казахстан, karlygash.sadykova@ayu.edu.kz, ОРЦИД: https://orcid.org/0000-0001-8623-2539
Жунисова М.Б., к.м.н., заведующая кафедрой «Анатомия и физиология человека», Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмета Ясави, г. Туркестан, Казахстан, mira.zhunissova@ayu.edu.kz
Рустемова С.А., преподаватель кафедры «Специальных клинических дисциплин», Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмета Ясави, г. Туркестан, Казахстан, sandugash.rustemova@ayu.edu.kz, ОРЦИД: https://orcid.org/0000-0003-3032-2513
Калматаева Л.Н. Главный врач РОВД Туркестанской области, военно-врачебная комиссия, Туркестан, Казахстан, kalmataeva_lyazzat@mail.ru, +77750715317

Алынды: 09 ақпан 2023 / Қабылданды: 24 наурыз 2023 / Онлайн жарияланды: 30 сәуір 2023 ж.
ӘОЖ: 614.2/616-07
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.55.28.028

Х.Б.Кулахметова, Г.О.Нускабаева, К.Ж.Садыкова, Д.М.Шалапов
Международный казахско-турецкий университет им. Х.А. Яссави, Туркестан, Казахстан

COVID-19 БЕН АУЫРҒАН НАУҚАСТАРДЫҢ ӨМІР СҮРУ САПАСЫН SF-36 САУАЛНАМАСЫНЫҢ КӨМЕГІМЕН БАҒАЛАУ

Түйін: *Соңғы уақыттарда медицина саласында адамның өмір сүру сапасының деңгейін зерттеуге деген құлшыныс жыл өткен сайын арта түсуде. Себебі, кез-келген денсаулық сақтау бастамасының түпкі мақсаты науқастардың денсаулығы мен әл-ауқатын сақтаумен қатар сапалы өмірге қол жеткізу болып саналады. Зерттеу жұмысымыздың мақсаты: Covid-19 ауруының асқынуларының, (post-acute covid syndrome - PCS) физикалық және ментальды денсаулығына, өмір сүру сапасына тигізетін әсерін ғалам бойынша жүргізілген зерттеулерге әдеби шолу жасау арқылы көрсету. Зерттеу әдістемесі: Scopus, ResearchGates, Pubmed, NCBI базаларында соңғы 3 жылда Covid-19ға, оның симптомдарына, асқынуларына, өмір сүру сапасына әсерін қарастырған әдебиеттерге шолу жасау. Зерттеу қорытындысы: Денсаулыққа байланысты өмір сүру сапасының төмендеуі басым симптомдардың тұрақтығы, атап айтқанда, шаршау, ентігу, аносмия, артралгия, бас ауруы, ұйқының бұзылуы, және себепсіз көңіл-күйдің өзгеруімен байланысты екендігі дәлелденді. Постковидтық синдромды шақыратын және ақыр соңында өмір сапасының төмендеуіне әкелетін қауіп факторларын түсіну үшін көбірек зерттеу қажет екенін көрсетеді.*

Түйінді сөздер: *Covid-19, SF-36 сауалнамасы, қосалқы аурулар, health related quality of life-HRQoL, өмір сүру сапасы.*

Х.Б.Кулахметова, Г.О.Нускабаева, К.Ж.Садыкова, Д.М.Шалапов
Международный казахско-турецкий университет им. Х.А. Яссави, Түркістан, Қазақстан

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 С ПОМОЩЬЮ АНТКЕТЫ SF-36

Резюме: В последнее время желание изучать качество жизни человека в области медицины с каждым годом возрастает. Это связано с тем, что конечной целью любой инициативы в области здравоохранения является поддержание здоровья и благополучия пациентов, а также достижение качества жизни.
Цель нашей исследовательской работы — показать влияние осложнений Covid-19 (постковидный синдром — ПКС) на физическое и психическое здоровье и качество жизни путем проведения литературного обзора исследований, проведенных по всему миру. Методология исследования: Обзор литературы о Covid-19, его симптомах, осложнениях и влиянии на качество жизни за последние 3 года в научных базах Scopus, ResearchGates, Pubmed, NCBI. Выводы исследования: Доказано, что снижение связанного со здоровьем качества жизни связано с сохранением основных симптомов, в частности утомляемости, одышки, аносмии, артралгии, головной боли, нарушения сна, необъяснимых перепадов настроения. Это говорит о том, что необходимы дополнительные исследования, чтобы понять факторы риска, ко-

H.B. Kulakhmetova, G.O. Nuskabayeva, K.J. Sadykova, D.M. Shalapov
H.A. Yassavi International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Kazakhstan

ASSESS THE QUALITY OF LIFE OF COVID-19 PATIENTS WITH THE SF-36 QUESTIONNAIRE

Resume: Recently, the desire to study the quality of human life in the field of medicine has been increasing every year. This is because the ultimate goal of any healthcare initiative is to maintain the health and well-being of patients and to achieve quality of life. The aim of our research work is to show the impact of complications of Covid-19 (post-covid syndrome - PCS) on physical and mental health and quality of life by conducting a literature review of studies conducted around the world. Research Methodology: A review of the literature on Covid-19, its symptoms, complications, and impact on quality of life over the past 3 years. Conclusions of the study: It has been proven that a decrease in health-related quality of life is associated with the persistence of the main symptoms, in particular fatigue, shortness of breath, anosmia, arthralgia, headache, sleep disturbance, unexplained mood swings. This suggests that more research is needed to understand the risk factors that cause PTSD and ultimately lead to a reduced quality of life.
Keywords: Covid-19, SF-36 questionnaire, comorbidities, health related quality of life-HRQoL.

торые вызывают постковидный синдром и в конечном итоге приводят к снижению качества жизни.

Ключевые слова: Covid-19, опросник SF-36, сопутствующие заболевания, health related quality of life-HRQoL, качество жизни.

Зерттеудің өзектілігі. Соңғы уақыттарда медицина саласында адамның өмір сүру сапасының деңгейін зерттеуге деген құлшыныс жыл өткен сайын арта түсуде. Себебі осы арқылы науқас-дәрігер мәселесіндегі ескі көзқарастарды түпкілікті өзгертіп, жаңаша араласулар мен тиімді емдеу тәсілдерін пайдалану мүмкіндігіне ие боламыз. Өмір сүру сапасын зерттеу бағытындағы еңбектердің көбеюі – дәрігердің науқастың физикалық ауруларын емдеп қана қоймай, аурудың науқастың рухани денсаулығына да көлеңке түсіруінің алдын алуға бағыттайды.

Зерттеудің мақсаты. Covid-19 ауруының асқынуларының, (post-acute covid syndrome - PCS) физикалық және ментальды денсаулығына, өмір сүру сапасына тигізетін әсерін ғалам бойынша жүргізілген зерттеулерге әдеби шолу жасау арқылы көрсету.

Зерттеудің методологиясы. Біз ақпарат көзі ретінде Web of Science Core Collection дерекқорын таңдадық. Деректер базасы әлем бойынша 250-ден астам медициналық жоғары сапалы ғылыми журналдарды қамтиды және библиометриялық талдау үшін кеңінен қолданылады [1]. COVID-19 2019 жылдың желтоқсанында басталғандықтан, іздеу күндері 2020 жылдың 1 қаңтарынан 2022 жылдың 1 желтоқсанына дейін белгіленді. Біріншіден, құжат типі бастапқыда алынған 2310 жарияланым арасынан «мақаламен» шектелді, содан кейін әрбір мақаланың тақырыбы мен аннотациясы оның COVID-19 және өмір сүру сапасына қатысты екеніне көз жеткізу үшін қаралды. Содан кейін ең көп сілтеме жасалған 27 мақала таңдалды. Шолуда олардың нақты 17-і пайдаланылды, қалғандары мәліметтерді салыстыру үшін қарастырылды. Пайдаланылған кілттік сөздер: Covid-19, SF-36 questionnaire, comorbidities, health related quality of life-HRQoL. Тек ағылшын тіліндегі мақалалар таңдап алынды.

Зерттеудің мазмұны. Заманауи медицинаның жаңашыл маңызды бағыттарының бірі пациенттердің өмір сүру сапасы саласындағы зерттеулер болып табылады. Қазіргі таңда медицинада "денсаулыққа байланысты өмір сапасы" (HRQOL-health related quality of life) термині қолданылады. Өмір сапасы – дені сау немесе науқас адамның субъективті қабылдауына негізделген физикалық, психологиялық, эмоционалдық және әлеуметтік қызметінің ажырамас сипаттамасы.[2] Дүниежүзілік Денсаулық сақтау Ұйымы (ДДҰ) 1980-жылдардан бастап адам денсаулығына байланысты өмір сүру сапасы- HRQOL негізгі критерийлерін әзірлеу бойынша үлкен зерттеу жұмыстарын жүргізді. ДДҰ HRQOL-на "адамның өмір сүретін мәдениеті мен құндылықтар жүйесі тұрғысынан және осы адамның мақсаттарына, үміттеріне, стандарттары мен мүдделеріне байланысты оның өмірдегі орнын қабылдауы" деген анықтама берген. Басқаша айтқанда, HRQOL-бұл адамның өзіне де, оның қоғамына да жайлылық дәрежесі. HRQoL зерттеу өмірді жақсартуға және оның мағынасын табуға ықпал ететін факторларды анықтауға мүмкіндік береді. Осыған орай ғылым дүниесінде денсаулыққа байланысты өмір сапасын өлшеуге деген қызығушылық пен құлшыныс жыл сайын арта түсуде [3].

Қазіргі таңда HRQOL заманауи медицинаның ажырамас элементі болып табылады. HRQOL нақты анықтамасы жоқ. Соңғы онжылдықтардағы халықаралық зерттеуші ғалымдар тобының белсенді жұмыстарының нәтижесі денсаулық сақтау нәтижелерін бақылау ретінде пациенттердің өз денсаулығы туралы пікірлерін стандарттап, қатысты консенсус болды. Бүгінгі таңда кезкелген денсаулық сақтау бастамасының түпкі мақсаты пациенттердің денсаулығы мен әл-ауқатын сақтаумен қатар сапалы өмірге қол жеткізу болып саналады. Стандартты сұрақтарға стандартты жауаптарды жинау денсаулық жағдайын бағалаудың ең тиімді әдісі болды. Сұрақтар мен жауаптардың мұқият ойластырылуы, жүйелендірілуі, баллдарды суммарлау арқылы ақпаратқа қол жеткізу HRQOL бойынша қазіргі заманғы сауалнамалардың негізін құрады. Жалпы халықтың денсаулығын бағалауға бағытталған жалпы сауалнамалар және нақты аурулар үшін арнайы сауалнамалар әзірленді. Жалпы сауалнамалардың артықшылығы-олардың жарамдылығы әртүрлі нозологияларға арналған, бұл әртүрлі медициналық бағдарламалардың HRQOL-ға жеке субъектілерге де, бүкіл халыққа әсерін салыстырмалы бағалауға мүмкіндік береді. HRQOL бірыңғай критерийлері мен стандартты нормалары жоқ. Әр сауалнаманың өзіндік критерийлері мен бағалау шкаласы бар. Десек те, сауалнамаларға қойылатын қатаң талаптар бар.

Олар :

1. әмбебап болуы керек - денсаулықтың барлық параметрлерін қамту;
2. сенімді-әр түрлі респонденттерде денсаулықтың жеке деңгейлерін тіркеу;
3. әрбір респонденттің денсаулық жағдайының клиникалық маңызды өзгерістеріне сезімтал;
4. қайталанатын (тест-ретест);
5. пайдалану оңай және қысқа;
6. стандартталған-респонденттердің барлық топтары үшін стандартты сұрақтар мен жауаптардың бірыңғай нұсқасын ұсыну;
7. бағалау-денсаулық параметрлерін сандық бағалау .

Сауалнамалардың мәдени бейімделу процесі өте күрделі және бір жағынан аудармашылардың, медицина қызметкерлерінің, психологтардың, екінші жағынан түпнұсқа авторларының тығыз ынтымақтастығын қамтиды. Алайда, бүгінгі таңда ресейлік ғалымдардың мә-

дени бейімделудің толық циклынан өткен HRQOL бағалаудың әртүрлі және сенімді құралдары бар: "MOS SF-36", (" medical Outcomes Study 36-item Short-form Health Survey"), "SIP" ("Sickness Impact Profile"),"NHP" ("Nottingham Health Profile")," McMaster Health Index Question [4]

Мұндай сауалнамаларды пайдаланар кезде мына пікірлерді есте сақтаған жөн:

1. HRQOL-бұл аурудың ауырлығының өлшемі емес, науқастың ауруды қалай көтеретіндігінің көрсеткіші;
2. HRQOL бағалау кезінде медицина қызметкерлері мен жеке адамның отбасы мүшелерінің пікірлері ескерілмеуі тиіс; HRQOL — субъективтіліктің объективті көрсеткіші;
3. қорытындылар бір HRQoL жиынтық индикаторына негізделмеуі керек-бұл көп компонентті құрылым.

Пациенттерін HRQOL бағалауға арналған шетелдік сауалнамалардың ішіндегі ең танымалы - "MOS SF-36". Бұл құралдың танымалдылығы түсінікті:

* біріншіден, "MOS SF-36" сауалнамасы жалпы бола отырып, әртүрлі нозологиялары бар респонденттердің HRQOL бағалауға және бұл көрсеткішті сау популяциямен салыстыруға мүмкіндік береді
* екіншіден, "MOS SF-36" сізге 14 жастан асқан адамдарды қамтуға мүмкіндік береді. ең төменгі жас шегі 17 жаста болатын басқа ересек сауалнамалардан айырмашылығы;
* үшіншіден, "MOS SF-36", өте жоғары сезімталдыққа ие, қысқа. Онда тек 36 сұрақ бар, бұл оны қолдануды өте ыңғайлы етеді.

Алғаш рет «өмір сапасы» тіркесі әдебиетте 1920 жылы Pigon-ның экономика мен халықтың әл-ауқатына арналған еңбектерінде кездеседі. Денсаулыққа қатысты өмір сапасы туралы ғылымның тарихы, Колумбиядағы профессор Д.А.Камовки «Онкологиялық ауруларда химиотерапияны клиникалық бағалау» еңбегін 1947жылы жариялауынан басталады. [5]

Қазақстанда халықтың денсаулыққа байланысты өмір сүру сапасын зерттеу 2010 ж. бастап кеңінен тарай бастады. 2013 жылы Астана қаласында қарт және егде жастағы адамдардың өмір сүру сапасын SF-36 сауалнамасының көмегімен анықтау бойынша зерттеу жұмыстары жүргізілген.[6]Түркістан қаласында SF-36 сауалнамасы қазақ тіліне аударылып, валидация бойынша зерттеулер жүргізіліп, қолданысқа енгізілді. Бүкіл әлемді ауқымды пандемиямен қамтып, дүрліктірген COVID-19 жазылғаннан кейін де адам ағзасын жайына қоймай жатыр. SARS-CoV-2 коронавирустық инфекциясы алғаш рет 2019 жылдың желтоқсан айында Қытайдың Ухань қаласында анықталды және содан бері 2020 жылдың мамыр айындағы жағдай бойынша дүние жүзінде 300 000-нан астам адам қаза тапты.[7] ДДҰ ресми деректеріне сүйенсек, әр он науқастың бірееуі COVID-19 инфекцияның алғашқы белгілері пайда болғаннан 12 апта өткеннен кейін де өзін нашар сезінеді. Қазіргі таңда ғалымдар жеке «постковидті синдром» жайлы, оны аурулардың халықаралық жіктемесіне енгізу жайлы сөз қозғауда [8].

Лондондағы Кинг Колледжі ғалымдары жариялаған зерттеу нәтижелеріне орай, коронавируспен ауырған әр жиырмасыншы адамда ауру 8 аптадан көпке созылып жатыр екен. Аурудың көпке созылуы, жыныстық, жастық ерекшеліктерге де қарайды екен. Мысалы, әйелдер мен егде жастағы адамдарда аурудың жағымсыз әсерлерінің қалып қою қаупі жоғары. 7 қантар-29 мамыр аралығында жүргізілген когорттық зерттеулердің нәтижесінде барлық науқастардың 76%-ы , айдан кейін төмендегі симптомдардың әлі де бар екендігін растаған: бұлшықет әлсіздігі (63%), ұйқы сапасының нашарлауы (26%), шаштардың түсуі (22%), иіс және дәм сезудің нашарлауы (11 және 9%) [9].

Қазақстанда ковидтың ағымына, жазылуына және аурудан кейінгі ағзаның қайта қалпына келуіне ықпалын тигізетін факторларды зерттеу мақсатында 2020 жылдың желтоқсанында Ұлттық ғылыми кардиохирургиялық ортық және Республикалық диагностикалы орталық базасында Постковидтық орталық ашылған болатын. Үш айдың ішінде бұл жерде 412 науқас зерттелген, оның ішінде 312 ересек адам, 100 жас бала. Жоғарыда келтірілген мәліметтердің барлығы бұл мәселенің өте өзекті екендігін көрсетеді.[10]

2019 жылы басталған Covid пандемиясы HRQOL зерттеулердің жаңа бағытының пайда болуына ықпалын тигізді. Ендігі ғалымдар Covid-тен жазылған науқастардың өмір сүру сапасының деңгейін анықтауға қызығушылық танытты.

Іріктелген мақалалардың ішінде бесеуі SF-36 құралын Covid-19 әсерінен зардап шеккен науқастардың өмір сапасын бағалау үшін пайдаланды [20,21,22,23,24]. Қамтылған зерттеулердің көпшілігі Қытайда (3/5) жүргізілді және зерттеулер негізінен бақылаумен болды (4/5). HRQoL ұпайлары туралы хабарланған үш зерттеудің ішінде тек бір зерттеу өткір кезеңде (<4 апта) және қалғандары жедел кезеңнен кейін, яғни ұзақ мерзімді Ковид (>4 апта) кезінде HRQoL бағаланды [23]. Жедел ковидпен ауыратын науқастардағы HRQoL көрсеткішінің жалпы орташа көрсеткіші 60.3. [23] болды және ұзақ мерзімді Ковиді бар емделушілер 60.4 [23] мен 86.4 [20] аралығында ауытқиды, жоғары SF-36 ұпайлары денсаулықтың жақсарғанын көрсетеді. Ең төменгі HRQoL (60,4) егде жастағы емделушілерде (65 жастан асқан) және ең жоғары HRQoL (86,4) жас пациенттердің көпшілігінде (54%, 18–46 жас) болды және барлық пациенттерде қатар жүретін аурулар болған жоқ. [21,22]. Бұған қоса, бұл шолу ерлердегі HRQoL ұпайлары (SF-36 баллы 81,2-ден 87,9-ға дейін) әйелдерге қарағанда (78,7-ден 83,9-ға дейін) жоғары екенін көрсетті [20, 21] Бұл нәтижелер басқа ұқсас зерттеумен де расталады [18]

Preeti Malik [11] бастаған ғалымдар тобы жүргізген мета-анализде Covid-тен кейінгі синдром жайлы ірі зерттеулерге шолу жасалған. Зерттеулер АҚШ [12], Италия [13], Испания [14], Франция [15], Ұлыбритания [16], Қытай [17], Түркия [18], Иран [19] елдерінде Covid-тен жазылып шыққан науқастар арасында жүргізілген. Метарегрессиялық талдау қарқынды терапияға жатқызыл-

ған COVID-19-дан кейінгі пациенттер арасында өмір сапасының деңгейі бөлімшеде ем алған науқастарға қарағанда айтарлықтай төмен екенін көрсетті. Денсаулыққа байланысты өмір сүру сапасының төмендеуі басым симптомдардың тұрақтығы, атап айтқанда, шаршау, ентігу, аносмия, артралгия, бас ауруы, ұйқының бұзылуы, және себепсіз көңіл-күйдің өзгеруімен байланысты екендігі дәлелденді. Постковидтық синдромды шақыратын және ақыр соңында өмір сапасының төмендеуіне әкелетін қауіп факторларын түсіну үшін көбірек зерттеу қажет екенін көрсетеді [11].

Covid-19дан жазылып шыққан науқастар арасында Ұлыбританияда жүргізілген алғашқы зерттеудің нәтижесінде жиі кездесетін тұрақты белгілер: ентігу (қарқынды терапия тобында 65,6% және бөлімше тобында 42,6%) және психологиялық күйзеліс (реанимация тобында 46,9% және бөлімше тобында 23,5%) болды. EQ5D сауалнамасы бойынша қарқынды терапия тобында 68,8%-ға және бөлімше тобында 45,6%-ға өмір сүру сапасының төмендеуі анықталған [16]. EQ-5D жалпы денсаулық көрсеткішін бағалауға арналған, 1987 жылы құрылған EuroQoL тобы жасап шығарған сауалнама. Көптеген клиницист-зерттеушілер науқасқа өз-өзінің денсаулық жағдайын бағалау үшін осы сауалнаманы қолданады.

Көптеген зерттеулер ауыр COVID-19 инфекциясынан кейінгі ең жиі кездесетін тұрақты белгілерді сипаттаған. Бұл белгілерге шаршау, ентігу, мидың тұмандығы/түрлі когнитивтік белгілер, ауырсыну, мазасыздық, депрессия және асқазан-ішек жолдарының бұзылуы жатады. Ал АҚШ-та жүргізілген зерттеулер мүшелер жүйесі қызметі мен өмір сүру сапасы, сонымен қатар жалпы өмірлік іс-әрекетке қатысу және еңбекке қабілеттіліктің төмендеуін дәлелдеген.

Францияда жүргізілген зерттеуде ауыр COVID-19-дан аман қалғандардың барлығы 3 айлық бақылауда өмір сапасының нашарлағаны анықталған. Сонымен қатар, осы аман қалғандардың 80% -ы күнделікті өмірде ауырсынуды немесе ыңғайсыздықты сипаттады, ал пациенттердің жартысына жуығы бұлшықет әлсіздігі мен буындардың ауырсынуына байланысты психикалық денсаулық проблемалары мен қозғалғыштығының бұзылуына шағымданды. Бұл нәтижелер басқа вирустық инфекциялардан туындаған ЖРДС-тен аман қалғандарды бақылау зерттеулерінде алынған нәтижелерге ұқсас.[15]

Түркияда жүргізілген зерттеуде барлық 65 науқасқа SF-36 қолданылған. Әр түрлі параметрлер бойынша салыстырғанда 55 науқаста (84,6%) физикалық жағдай параметрі күтілгеннен төмен, эмоциональдық көңіл-күй параметрі 46 науқаста (70,8%), әлеуметтік қозғалыс параметрі 53 науқаста (81,5%), ауырсыну параметрі 50 науқаста (76,9%).), ал 60 науқаста (92,3%) денсаулықты жалпы қабылдау күтілгеннен төмен болған [18]

Испанияда Денсаулық сақтау министрлігінің қолдауымен жүргізілген зерттеуде интенсивті терапия бөлімшесіндегі барлық пациенттер өмір сүру сапасын, функционалдық күйін және тұрақты белгілерді бағалау үшін интенсивті емдеуді қажет еткеннен кейін 6 айдан кейін зерттеу координаторлары жүргізген құрылымдық сұхбат арқылы сауалнамадан өтті. Науқастарға сұхбат кезінде COVID19-ға дейін 3-6 ай бұрын өмір сүру сапасы мен функционалдық күйі сұралды. HRQOL екі бөлімнен тұратын EuroQol Group қауымдастығының (EQ-5D-3L) бес доменді үш деңгейлі сауалнамасы арқылы бағаланды: сипаттамалық жүйе және көрнекі аналогтық шкала. Сипаттамалық жүйе бес доменді бағалайды: ұтқырлық, өзін-өзі күту, әдеттегі әрекеттер, ауырсыну/ыңғайсыздық және алаңдаушылық/депрессия, үш ықтимал жауаптары бар: проблемалар жоқ, кейбір мәселелер немесе төтенше мәселелер. Жеке домендер е0,59-дан 1,00-ге дейінгі үздіксіз диапазонға (EQ-5D индексіне) айналдырылды, мұнда 1,00 «толық денсаулық» және 0 өлімді білдіреді. 6 айлық сауалнамада тірі қалған 91 адамның 61-інде (67%) өмір сапасының төмендеуі байқалды. EQ-5D-3L көмегімен зерттелген бес өлшемдегі орташа және ауыр проблемалары бар пациенттердің үлесі қозғалыс шектелуі (56%), қалыпты әрекеттерді (37%), өзін-өзі күтуді (13%), ауырсынуды/ыңғайсыздықты (48%) қамтиды. және мазасыздық/депрессия (46%) 35 (38%) науқаста PCFS(post covid functional status) екі дәрежелі төмендеуі байқалды, ал 41 (45%) пациент тұрақты функционалдық шектеулерді сипаттады (PCFS бойынша 2-4 дәреже).[14]

Біздің талдауымызға қатысқан зерттеулердің бесеуі Covid-19 бар науқастардың HRQoL деңгейін бағалау үшін EQ-5D-5L құралын пайдаланды [25,26,27,28,29]. Қаралған бес зерттеудің барлығы ұзақ мерзімді Covid инфекциясын (>4 апта) қарастырған және Бельгияда, Германияда, Иранда, Норвегияда және Ұлыбританияда жүргізілді. Ең жоғары орташа EQ-5D-5L Ұлыбританияда (0,714) [27], одан кейін Норвегияда (0,690) [28], Бельгияда (0,620) [25] және ең төмен Иранда (0,612) [18] Иранда хабарланды. Ұлыбританиядағы сияқты барлық пациенттерді қамтыды, бірақ HRQoL бағалау уақыты Ұлыбританияға қарағанда (симптомдар басталғаннан 4-6 апта) Иранда шамамен екі-төрт апта бұрын болды (симптомдардың басталуынан 6-10 апта) . HRQoL баллының уақыты HRQoL ұпайына әсер ететін жалғыз фактор емес екенін растауға болады, өйткені Бельгиядағы зерттеу [25] Ұлыбритания мен Норвегияға қарағанда төмен балл көрсетті, дегенмен ол Ұлыбритания мен Норвегиядағы ұқсас пациенттермен жүргізілген зерттеулерге қарағанда екі-төрт аптадан кейін бағаланды.

Қорытынды. Алынған нәтижелер Covid-19 бен ауырған науқастардың ауруханадан шыққаннан кейін де жағдайының жақсаруының баяу болуы, 6-12 айға дейін созылуы мүмкін екенін көрсетті. SF-36, EQ5D сауалнамаларынан алынған нәтижелер клиникалық симптомдармен корреляцияланып, арасындағы байланыс орнатылды. Алдағы жұмыстарымызда науқастардың физикалық-психоэмоциональды жағдайының төмендігіне ықпал ететін факторларды тереңірек зерттеп, жаңашыл реабилитациялық шараларды ұсынатын боламыз.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1 F. Zhang, J. Ye, Y. Bai, H. Wang, и W. Wang, «Exercise-Based Renal Rehabilitation: A Bibliometric Analysis From 1969 to 2021», Front Med (Lausanne), т. 9, с. 842919, 2022, doi: 10.3389/fmed.2022.842919.

2 Новик А. А. Оценка качества жизни больного в медицине/А . А . Новик, С . А . Матвеев, Т . И . Ионова//Клиническая медицина . — 2000 . No 2 . — С . 10–13 .

3 Zheng S, He A, Yu Y, Jiang L, Liang J, Wang P. Research trends and hotspots of health-related quality of life: a bibliometric analysis from 2000 to 2019. Health Qual Life Outcomes. 2021.;19(1):130.

4 Ware JE. SF-36 health survey update. Spine. 2000;25:3130–9.

5 О. В. Евсина, «КАЧЕСТВО ЖИЗНИ В МЕДИЦИНЕ – ВАЖНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ПАЦИЕНТА (обзор литературы)», Личность В Меняющемся Мире: Здоровье, Адаптация, Развитие, вып. 1 (1), 2013.

6 Г. Н. Досжанова, А. А. Абдулаева, и С. А. Искакова, «Оценка качества жизни людей пожилого и старческого возраста коренного населения г. Астаны», Вестник КазНМУ, вып. 3, сс. 111–114, 2013.

7 Dhillon P, Breuer M, Hirst N. COVID-19 breakthroughs: separating fact from fiction. The FEBS Journal. 2020 г.;287(17):3612–32.

8 Y. G. Belotserkovskaya и др., «Long COVID-19», Consilium Medicum, т. 23, вып. 3, Art. вып. 3, мар. 2021, doi: 10.26442/20751753.2021.3.200805.

9 Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, Doucet L, Berkani S, Oliosi E, Mallart E, Corre F, Zarrouk V, Moyer JD, Galy A, Honsel V, Fantin B, Nguyen Y. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. J Infect. 2020 Dec;81(6):e4-e6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.08.029. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32853602; PMCID: PMC7445491.

10 Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL)—A systematic revi(ew and meta-analysis - Malik - 2022 - Journal of Medical Virology - Wiley Online Library. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.27309

11 Tabacof L, Tosto-Mancuso J, Wood J, et al. Post-acute COVID-19 syndrome negatively impacts health and wellbeing despite less severe acute infection. medRxiv. 2020:2020.2011.2004.20226126.

12 Carfì A, Bernabei R, Landi F. Group ftGAC-P-ACS. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. JAMA. 2020;324(6): 603-605.

13 Taboada M, Moreno E, Cariñena A, et al. Quality of life, functional status, and persistent symptoms after intensive care of COVID-19 patients. Br J Anaesth. 2021;126(3):e110-e113.

14 Valent A, Dudoignon E, Ressaire Q, Dépret F, Plaud B. Three-month quality of life in survivors of ARDS due to COVID-19: a preliminary report from a French academic centre. Anaesth Crit Care Pain Med. 2020;39(6):740-741.

15 Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a crosssectional evaluation. J Med Virol. 2021;93(2):1013-1022.

16 Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Lancet. 2021;397(10270):220-232.

17 Evaluation of long-term radiological findings, pulmonary functions, and health-related quality of life in survivors of severe COVID-19 - Bardakci - 2021 - Journal of Medical Virology https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.27101

18 Arab-Zozani M, Hashemi F, Safari H, Yousefi M, Ameri H. Healthrelated quality of life and its associated factors in COVID-19 patients. Osong Public Health Res Perspect. 2020;11(5):296-302.

19 19. Rabin R, Charro F de. EQ-SD: a measure of health status from the EuroQol Group. Annals of Medicine. январь 2001 г.;33(5):337–43.

20 Guo L, Lin J, Ying W, Zheng C, Tao L, Ying B, et al. Correlation Study of Short-Term Mental Health in Patients Discharged After Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection without Comorbidities: A Prospective Study. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2020;16:2661. doi: 10.2147/NDT.S278245

21 Nguyen HC, Nguyen MH, Do BN, Tran CQ, Nguyen TT, Pham KM, et al. People with suspected COVID-19 symptoms were more likely depressed and had lower health-related quality of life: The potential benefit of health literacy. Journal of Clinical Medicine. 2020;9(4):965. doi: 10.3390/jcm9040965

22 Chen KY, Li T, Gong F, Zhang J-S, Li X-K. Predictors of health-related quality of life and influencing factors for COVID-19 patients, a follow-up at one month. Frontiers in Psychiatry. 2020;11:668. doi: 10.3389/fpsyt.2020.00668

23 Liu K, Zhang W, Yang Y, Zhang J, Li Y, Chen Y. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. Complementary Therapies in Clinical Practice. 2020:101166. doi: 10.1016/j.ctcp.2020.101166

24 van den Borst B, Peters JB, Brink M, Schoon Y, Bleeker-Rovers CP, Schers H, et al. Comprehensive health assessment three months after recovery from acute COVID-19. Clinical Infectious Diseases. 2020. Volume 73, Issue 5, 1 September 2021, Pages e1089–e1098doi: 10.1093/cid/ciaa1750

25 Meys R, Delbressine JM, Goërtz YM, Vaes AW, Machado FV, Van Herck M, et al. Generic and Respiratory-Specific Quality of Life in Non-Hospitalized Patients with COVID-19. Journal of Clinical Medicine. 2020;9(12):3993. doi: 10.3390/jcm9123993

26 Daher A, Balfanz P, Cornelissen C, Müller A, Bergs I, Marx N, et al. Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pulmonary and extrapulmonary disease sequelae. Respiratory Medicine. 2020;174:106197. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106197

27 Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. Journal of Medical Virology. 2020. doi: 10.1002/jmv.26368

28 Lerum TV, Aalakken TM, Branstad E, Aarli B, Ikdahl E, Lund KMA, et al. Dyspnoea, lung function and CT findings three months after hospital admission for COVID-19. European Respiratory Journal. 2020. doi: 10.1183/13993003.03448–2020

REFERENCES

1 F. Zhang, J. Ye, Y. Bai, H. Wang, i W. Wang, «Exercise-Based Renal Rehabilitation: A Bibliometric Analysis From 1969 to 2021», Front Med (Lausanne), t. 9, s. 842919, 2022, doi: 10.3389/fmed.2022.842919.

2 Novik A. A. Ocenka kachestva zhizni bol'nogo v medicine/A . A . Novik, S . A . Matveev, T . I . Ionova//Klinicheskaja medicina . — 2000 . No 2 . — S . 10–13 .

3 Zheng S, He A, Yu Y, Jiang L, Liang J, Wang P. Research trends and hotspots of health-related quality of life: a bibliometric analysis from 2000 to 2019. Health Qual Life Outcomes. 2021.;19(1):130.

4 Ware JE. SF-36 health survey update. Spine. 2000;25:3130–9.

5 O. V. Evsina, «KAChESTVO ZhIZNI V MEDICINE – VAZhNYJ POKAZATEL" SOSTOJaNIJa ZDOROV"Ja PACIENTA (obzor literatury)», Lichnost' V Menjajushhemsja Mire: Zdorov'e, Adaptacija, Razvitie, vyp. 1 (1), 2013.

6 G. N. Doszhanova, A. A. Abdulaeva, i S. A. Iskakova, «Ocenka kachestva zhizni ljudej pozhilogo i starcheskogo vozrasta korennogo naselenija g. Astany», Vestnik KazNMU, vyp. 3, ss. 111–114, 2013.

7 Dhillon P, Breuer M, Hirst N. COVID-19 breakthroughs: separating fact from fiction. The FEBS Journal. 2020 g.;287(17):3612–32.

8 Y. G. Belotserkovskaya i dr., «Long COVID-19», Consilium Medicum, t. 23, vyp. 3, Art. vyp. 3, mar. 2021, doi: 10.26442/20751753.2021.3.200805.

9 Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, Doucet L, Berkani S, Oliosi E, Mallart E, Corre F, Zarrouk V, Moyer JD, Galy A, Honsel V, Fantin B, Nguyen Y. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. J Infect. 2020 Dec;81(6):e4-e6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.08.029. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32853602; PMCID: PMC7445491.

10 Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL)—A systematic revi(ew and meta-analysis - Malik - 2022 - Journal of Medical Virology - Wiley Online Library. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.27309

11 Tabacof L, Tosto-Mancuso J, Wood J, et al. Post-acute COVID-19 syndrome negatively impacts health and wellbeing despite less severe acute infection. medRxiv. 2020:2020.2011.2004.20226126.

12 Carfì A, Bernabei R, Landi F. Group ftGAC-P-ACS. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. JAMA. 2020;324(6): 603-605.

13 Taboada M, Moreno E, Cariñena A, et al. Quality of life, functional status, and persistent symptoms after intensive care of COVID-19 patients. Br J Anaesth. 2021;126(3):e110-e113.

14 Valent A, Dudoignon E, Ressaire Q, Dépret F, Plaud B. Three-month quality of life in survivors of ARDS due to COVID-19: a preliminary report from a French academic centre. Anaesth Crit Care Pain Med. 2020;39(6):740-741.
15 Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a crosssectional evaluation. J Med Virol. 2021;93(2):1013-1022.
16 Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Lancet. 2021;397(10270):220-232.
17 Evaluation of long-term radiological findings, pulmonary functions, and health-related quality of life in survivors of severe COVID-19 - Bardakci - 2021 - Journal of Medical Virology https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.27101
18 Arab-Zozani M, Hashemi F, Safari H, Yousefi M, Ameri H. Healthrelated quality of life and its associated factors in COVID-19 patients. Osong Public Health Res Perspect. 2020;11(5):296-302.
19 19. Rabin R, Charro F de. EQ-SD: a measure of health status from the EuroQol Group. Annals of Medicine. janvar' 2001 g.;33(5):337–43.
20 Guo L, Lin J, Ying W, Zheng C, Tao L, Ying B, et al. Correlation Study of Short-Term Mental Health in Patients Discharged After Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection without Comorbidities: A Prospective Study. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2020;16:2661. doi: 10.2147/NDT.S278245
21 Nguyen HC, Nguyen MH, Do BN, Tran CQ, Nguyen TT, Pham KM, et al. People with suspected COVID-19 symptoms were more likely depressed and had lower health-related quality of life: The potential benefit of health literacy. Journal of Clinical Medicine. 2020;9(4):965. doi: 10.3390/jcm9040965
22 Chen KY, Li T, Gong F, Zhang J-S, Li X-K. Predictors of health-related quality of life and influencing factors for COVID-19 patients, a follow-up at one month. Frontiers in Psychiatry. 2020;11:668. doi: 10.3389/fpsyt.2020.00668
23 Liu K, Zhang W, Yang Y, Zhang J, Li Y, Chen Y. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. Complementary Therapies in Clinical Practice. 2020:101166. doi: 10.1016/j.ctcp.2020.101166
24 van den Borst B, Peters JB, Brink M, Schoon Y, Bleeker-Rovers CP, Schers H, et al. Comprehensive health assessment three months after recovery from acute COVID-19. Clinical Infectious Diseases. 2020. Volume 73, Issue 5, 1 September 2021, Pages e1089–e1098doi: 10.1093/cid/ciaa1750
25 Meys R, Delbressine JM, Goërtz YM, Vaes AW, Machado FV, Van Herck M, et al. Generic and Respiratory-Specific Quality of Life in Non-Hospitalized Patients with COVID-19. Journal of Clinical Medicine. 2020;9(12):3993. doi: 10.3390/jcm9123993
26 Daher A, Balfanz P, Cornelissen C, Müller A, Bergs I, Marx N, et al. Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pulmonary and extrapulmonary disease sequelae. Respiratory Medicine. 2020;174:106197. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106197
27 Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. Journal of Medical Virology. 2020. doi: 10.1002/jmv.26368
28 Lerum TV, Aalakken TM, Branstad E, Aarli B, Ikdahl E, Lund KMA, et al. Dyspnoea, lung function and CT findings three months after hospital admission for COVID-19. European Respiratory Journal. 2020. doi: 10.1183/13993003.03448–2020

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.

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.

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:
Кулахметова Хадича Бахромкизи - Магистрант по специальности «Медицина» Международного казахско-турецкого университета имени Х.А. Яссави, эл. почта: khb.kulakhmetova@gmail.com, тел.: +77752073712
Нускабаева Гулназ Оразбековна - к.м.н., ассоциированный профессор, заведующая кафедрой «Специальных клинических дисциплин», Международный казахско-турецкий университет имени Х.А. Ясави, эл. почта: nuskabayeva.gulnaz@ayu.edu.kz тел.: +77052853131 ORCID - 0000-0002-2906-1427
Садыкова Карлыгаш Жарылкасыновна - PhD, старший преподаватель кафедры «Специальных клинических дисциплин», Международный казахско-турецкий университет им. Х.А. Яссави эл. почта: karlygash.sadykova@ayu.edu.kz тел.: +77077316476 ORCID - 0000-0002-9120-8565
Шалапов Досхан Музаппарханович - Преподаватель кафедры «Специальных клинических дисциплин», Международный казахско-турецкий университет им. Х.А. Яссави эл. почта: doskhan.shalapov@ayu.edu.kz

Получена: 07 февраля 2023 / Принята: 13 марта 2023 / Опубликована online: 30 апреля 2023 г.
УДК61:378(574.31)
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.71.58.029

Ш.С. Калиева, С.К. Жаугашева, Л.И. Пивень, Т.В. Ким, Т.Л. Николаева
Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан

ОСОБЕННОСТИ МОДЕЛИ ДИСТАНЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ

Резюме: *Рассмотрены аспекты дистанционного обучения студентов, обучающихся по образовательной программе «Сестринское дело» на кафедре клинической фармакологии и доказательной медицины в НАО «Медицинском университете Караганды» по дисциплине «Основы фармакологии». Использование дистанционной формы обучения в медицинских вузах остается дискуссионным, так как медицинское образование имеет свои особенности, связанные с отношениями «преподаватель-студент», «врач-пациент», но даже в таких случаях, данный формат обучения демонстрирует свою гибкость. Дистанционное обучение дает каждому студенту неограниченные возможности для самообразования, развивает дисциплину, помогает получить необходимые знания независимо от места нахождения или занятости. Особую значимость дистанционное обучение приобрело в период пандемии COVID-19.*
Авторами представлен анализ применения форм дистанционного обучения, их преимущества и недостатки. В статье конкретизированы имеющиеся трудности использования технологий дистанционного обучения, с которыми столкнулись преподаватели в коммуникативном, учебном, мотивационном, организационном и техническом процессе. Дополнительно раскрываются и обосновываются возможности и опыт использования дистанционных форм обучения для студентов очной формы на образовательной платформе «Moodle».
Ключевые слова: *образование, медицинский университет, профессиональные компетенции, дистанционное обучение*

Ш.С. Калиева, С.К. Жаугашева, Л.И. Пивень, Т.В. Ким, Т.Л. Николаева
Коммерцялықемес акционерлі қоғамы «Қарағанды Медицина университеті», Қарағанды, Казахстан Республикасы

МЕДИЦИНАЛЫҚ УНИВЕРСИТЕТТЕГІ ҚАШЫҚТЫҚТАН ОҚЫТУ МОДЕЛІНІҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Түйін: Фармакология негіздері» пәні бойынша «Қарағанды медициналық университетің» КЕАҚ клиникалық фармакология және дәлелді медицина кафедрасында «Мейірбике ісі» білім беру бағдарламасы бойынша оқитын студенттерді қашықтықтан оқыту аспектілері зерттелген болды.
Медициналық жоғары оқу орындарында қашықтықтан оқыту формасын қолдануы пікірталас болып қала береді, өйткені медициналық білім берудің «оқытушы-студент» және «дәрігер-пациент» қатынастарына байланысты өзіндік ерекшеліктері бар. Бірақ мұндай жағдайларда да оқытудың бұл форматы өзінің икемділігін көрсетеді. Қашықтықтан оқыту әр студентке өзін-өзі тәрбиелеуге шексіз мүмкіндіктер береді, тәртіпті дамытады, орналасқан жеріне немесе жұмыс орнына қарамастан қажетті білім

Sh.Kaliyeva, S.K.Zhaugasheva, L.I.Piven, T.V.Kim, T.L.Nicolaeva
Non-profit Joint Stock Company "Medical University of Karaganda", Karaganda, Republic of Kazakhstan

PECULIARITIES OF DISTANCE LEARNING MODEL IN MEDICAL UNIVERSITY

Abstract: The aspects of distance learning of students studying under the educational program «Nursing» at the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-based Medicine at the Non-profit joint stock company «Medical University of Karaganda» in the discipline «Fundamentals of Pharmacology» are considered.
The use of distance learning in medical universities remains controversial, since medical education has its own characteristics related to the «teacher-student», «doctor-patient» relationship. Even in such cases, this training format demonstrates its flexibility. Distance learning gives each student unlimited opportunities for self-education, develops discipline, helps to obtain the necessary knowledge regardless of location or employment. Distance learning gained particular importance during the COVID-19 pandemic.
The authors give an analysis of the use of distance learning forms,

алуға көмектеседі. Қашықтан оқыту COVID-19 пандемиясы кезінде ерекше маңызға ие болды.
Авторлар қашықтықтан оқыту нысандарының қолдануы, олардың артықшылықтарына мен кемшіліктеріне талдау ұсынады. Мақалада қашықтықтан оқыту технологияларын қолдануы барасында оқытушылар коммуникативті, оқу, мотивациялық, ұйымдастырушылық және техникалық процестерде кездескен қиындықтар көрсетілген. «Moodle» білім беру платформасында күндізгі бөлімде оқитын студенттер үшін қашықтықтан оқыту нысандарын пайдалану мүмкіндіктері мен тәжірибесі қосымша ашылады және негізделеді.
Түйінді сөздер: білім беру, Медицина Университеті, кәсіби құзыреттер, интеграция, пәнаралық байланыстар

their advantages and disadvantages. The article concretizes the existing difficulties of using distance-learning technologies faced by teachers in the communicative, educational, motivational, organizational and technical process. Additionally, the possibilities and experience of using distance learning for full-time students on the «Moodle» educational platform are revealed and justified.
Keywords: education, medical university, professional competence, integration, interdisciplinary connections.

Введение. Сфера образования является стратегически значимой для любого государства, поэтому необходимость организации образовательного процесса на высоком качественном уровне определяет развитие страны во всех без исключения направлениях. Говоря о медицинском образовании, безусловно, очевидна взаимосвязь с другой наиважнейшей сферой – здравоохранением.

Задача каждого вуза, а медицинского особенно, организовать образовательный процесс таким образом, чтобы обучающиеся обладали необходимым объемом современных профессиональных знаний, практических навыков, готовностью и способностью к осуществлению практической деятельности и ответственности за ее результаты, обладать сформированным клиническим мышлением и уметь использовать потенциал саморазвития в профессиональной деятельности.

В настоящее время особую актуальность в сфере образования приобрел вопрос дистанционного формата обучения, обусловленный мерами по предотвращению распространения коронавирусной инфекции COVID-19, начиная с весеннего периода 2020 года. Данная ситуация общепризнанно стала серьезным испытанием в целом для страны и для всех уровней отечественного образования. С того момента многие ведущие отечественные вузы сохраняют в той или иной мере дистанционный формат обучения [1,2].

Дистанционный формат обучения имеет ряд характерных особенностей в сравнении с традиционным. В данном случае основную ответственность контроля обучения несёт сам обучающийся. Результативность обучения зависит от самомотивации и самодисциплины, умения рационально планировать учебную занятость и самоподготовку, отмечать прогресс в процессе обучения. Неотъемлемым преимуществом дистанционного обучения является широкая возможность сочетания с графиком повседневной жизни. В значимой мере снижаются утомление, временные и финансовые затраты, связанные с передвижением к месту проведения учебных занятий [2,3].

Дистанционное образование становиться чрезвычайно популярной формой обучения в силу своего удобства и гибкости, устраняет основной барьер, удерживающий многих специалистов от продолжения образования, избавляя от необходимости посещать занятия по установленному расписанию. Обучающиеся дистанционно, могут выбрать удобное для себя время занятий согласно собственному расписанию.

Очень важно, что вся учебная информация располагается в одном месте и каждый обучающийся имеет свободный доступ к контенту в любом месте и в любое время. Важно, что студент обучается в индивидуальном темпе, может возвращаться к вопросам, которые вызвали затруднения, повторно просматривая обучающий материал. Учебный контент можно постоянно обновлять, что позволяет находиться в курсе новейших достижений науки и доносить современную и важную информацию; преподаватель имеет возможность видоизменить отдельные части учебного курса в соответствии с современными представлениями о характере материала и его актуальности.

Системы дистанционного обучения позволяют проверить знания студентов по изученному материалу удаленно и мгновенно, а руководство университета получает актуальную статистику учебного процесса, отслеживая успеваемость студентов и качество преподавания [4].

Таким образом, эффективность любого обучения, вне зависимости от того, в какой форме проводится – дистанционном или очном обучении, зависит от нескольких критериев: мотивации, необходимого объема качественного учебного материала для изучения и последующего контроля. В случае соблюдения вышеуказанных критериев студент получает максимальный результат от обучения. [5,6].

Медицинское образование в силу своей специфики не может осуществляться только дистанционно, так как во все времена, в основном, обучение проводилось у «постели больного». Однако, по некоторым специальностям – фармация, сестринское дело, медико-биологическое дело (медико-диагностические специальности), общественное здравоохранение, медико-профилактическое дело, особенно, если обучающиеся уже имеют базовое среднее медицинское

образование, некоторые фундаментальные дисциплины можно изучать в дистанционном формате [7].

В НАО «Медицинском университете Караганды» внедрен сервер дистанционного обучения «Moodle», доступ к которому возможен для каждого студента университета. «Модульная объектно-ориентированная динамическая обучающая среда представляет собой свободное, распространяющееся по лицензии GNU GPL веб-приложение, предоставляющее возможность создавать курсы для онлайн-обучения. В основе созданных курсов – применение структурированных форм электронных средств обучения. Электронная система позволяет отслеживать процесс работы обучающихся во время дистанционного формата обучения. Данная платформа нашла широкое применение и использование еще до пандемии.

Материал и методы. Проведен сравнительный анализ успеваемости обучающихся по специальности «Сестринское дело», сокращённая форма обучения (на базе среднего медицинского образования) по дисциплине «Основы фармакологии» в дистанционном формате на кафедре клинической фармакологии и доказательной медицины НАО «Медицинского университета Караганды. Информационную базу исследования сформировали данные об академической успеваемости обучающихся по дисциплине за 3 учебных года (2019-2022).

Результаты и обсуждение. На кафедре клинической фармакологии и доказательной медицины НАО «Медицинского университета Караганды» обучающиеся по специальности «Сестринское дело», сокращённая форма обучения (на базе среднего медицинского образования) изучают дисциплину «Основы фармакологии» в дистанционном формате уже с 2019–2020 учебного года.

Дисциплина «Основы фармакологии» является обязательным вузовским компонентом цикла базовых дисциплин для изучения студентами специальности «Сестринское дело». Данная дисциплина предполагает изучение влияния и взаимодействия лекарственных веществ с живыми организмами. В фармакологической практике ежегодно исследуются и изучаются огромные классы химических веществ. Из них в клинической практике используются лишь десятки новых высоко активных лекарственных препаратов. Ежегодно уточняются механизмы действия уже известных средств, производятся структурные аналоги, расширяются или изменяются показания и противопоказания для их применения. Фармакология объединяет данные теоретических наук с клинической практикой, особенно фармакотерапией.

На изучение дисциплины отводится 3 кредита, в объеме 90 часов. Студенты в процессе дистанционного обучения получают теоретические и практические знания, необходимые в будущей практике. Сегодняшняя технология позволяет проектировать и создавать информационные инструменты, которые смогут облегчить эти трудности при подготовке дисциплины.

Профессорско-преподавательский состав кафедры разработал учебно-методический комплекс и контрольно-измерительные средства для оценки знаний студентов. Продолжительность обучения реализуется согласно академическому календарю. После окончания обучения в период промежуточной аттестации обучающиеся обязаны сдавать итоговый контроль в формате письменного экзамена.

Для итогового контроля по дисциплине разработаны ситуационные задачи по 3 изучаемым разделам, которые размещены в компьютеризированной электронной программе «Session», с обязательной проверкой работ на антиплагиат. Такая форма проведения экзамена позволила более объективно дать оценку представленным ответам, потому что оценивание проводилось online без обозначения фамилий студентов и учитывался процент заимствованных интернет-источников.

В период теоретического обучения студенты изучают дисциплину посредством электронной системы дистанционного обучения «Moodle», где им предоставлены все учебные материалы (конспекты лекций, видеолекции, презентации), задания (тесты, письменные задания, коллективные обсуждения), разработаны кейсы и реализована возможность online (чат, аудио-видео конференции) и offline (переписка, дискуссионный форум) консультаций с преподавателями.

При организации дистанционного обучения в «Moodle» на практических занятиях компьютер становится весьма эффективным помощником. Для улучшения знаний, обучающиеся могут использовать электронные учебники.

Выполнение и проверка практического задания включают самостоятельное изучение содержания электронного материала. Закрепление материала осуществляется при помощи контрольных вопросов, тестовых заданий, решения ситуационных задач, разбора кейсов в режиме online.

В процессе изучения дисциплины наиболее распространенным сегодня является использование компьютерного тестирования для контроля знаний студентов. В «Moodle» преподавателями разработаны необходимые условия тестирования, что позволяет объективно оценить знания обучающегося, исключая субъективные факторы.

Система дистанционного обучения является результативным педагогическим фактором для эффективного обучения и создания электронной базы знаний по дисциплине на основе собранного материала. Начальная основа этой базы создана преподавателями кафедры в виде электронного учебника, тестовых заданий, кейсов, ссылок на литературу к каждой теме. Ежегодно задания для практических занятий, СРОП и СРО, размещенные в «Moodle», совершенствуются и обновляются.

Обучающиеся, которые использовали систему дистанционного обучения «Moodle» в учебном процессе, лучше понимали и усваивали информацию, имели

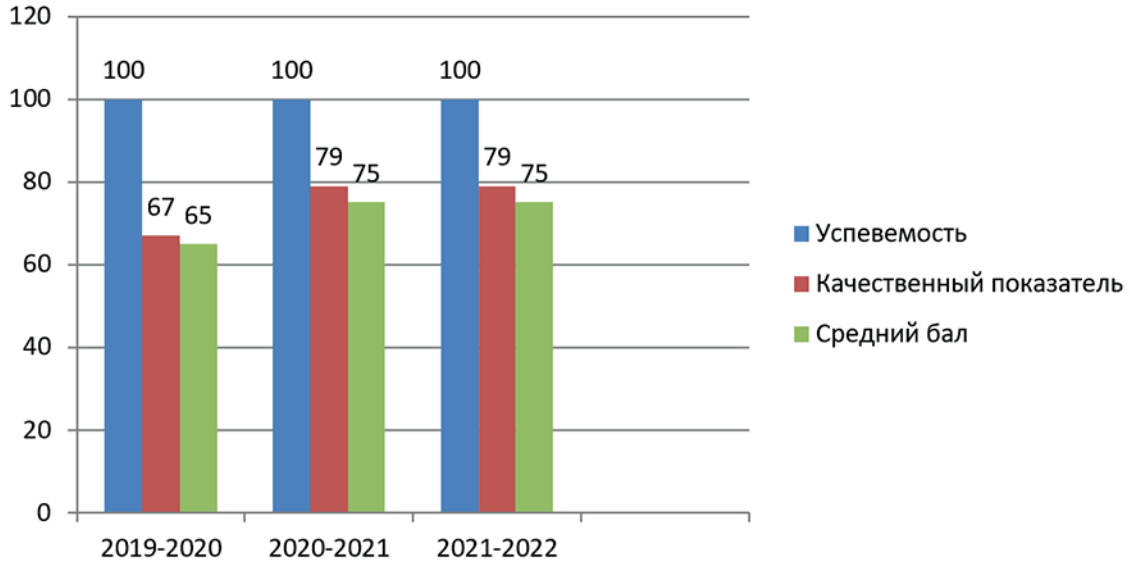


Рисунок 1 - Результаты показателей успеваемости по годам

лучший показатель мотивации к изучению дисциплины. Некоторые обучающиеся проявляли инициативу к самостоятельному поиску, накоплению и сохранению информации профессионального направления, стремились делиться информацией и обсуждать ее с другими. Поддержка преподавателем инициативы обучающихся способствует развитию умений и навыков профессионального самообразования будущих специалистов.

На наш взгляд представляет интерес динамика показателей успеваемости у студентов, которые прошли обучение по дисциплине за этот период. Так в 2019-2020 учебном году контингент студентов составил 40 человек, 2020-2021 учебном году – 14 человек, в 2021-2022 учебном году – 129 человек. Результаты показателей успеваемости представлены на диаграмме сравнительного анализа успеваемости по годам (2019-2020, 2020-2021, 2021-2022) (рисунок 1).

Сравнительный анализ показал динамику роста основных показателей. Так по сравнению с 2019-2020 учебным годом, в 2020-2021 и 2021-2022 учебных годах обучения качественный показатель успеваемости увеличился на 12%, средний балл на 10%.

Согласно полученным данным, в первый год дистанционного обучения (2019-2020) показатели успеваемости были достаточно низкие. Данная ситуация возможно была обусловлена несколькими факторами. Во-первых, подготовленные учебные материалы были достаточно объемные, во-вторых, контингент обучающихся был возрастной, который не в полной мере владел навыками работы в компьютере. В последующем, усовершенствование учебных материалов и их применение в 2020-2021, 2021-2022 учебных годах, показали положительную динамику в усвоении дисциплины и стабилизировали показатели успеваемости.

Таким образом, наибольший эффект в процессе изучения дисциплины достигается в том случае, когда коммуникационные технологии системы дистанционного обучения используются как преподавателями, так и студентами. Техническая оснащенность кафедры, активность преподавателей и обучающихся в сфере использования системы онлайн обучения «Moodle» повышает количество и качество учебной информации.

Выводы. Использование дистанционной формы обучения на платформе «Moodle» эффективно поддерживает деятельность обучающихся через влияние на процесс понимания, восприятия, запоминания ими материала, уменьшения времени выполнения заданий, активизации самостоятельного овладения дисциплиной студентами и т. д.

Как показал опыт кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины НАО «Медицинский университет Караганды» важным преимуществом дистанционного обучения, является возможность проведения практических занятий в режиме online, обеспечение оперативности и доступности к современным базам данных, литературным источникам и инфоресурсам, повышение интеллектуального и творческого потенциала у профессорско-преподавательского состава и студентов.

Дистанционный формат обучения, как и многие другие формы обучения, не лишен недостатков. Так, студенты становятся пассивными потребителями знаний, требуется обязательное наличие компьютера и высокоскоростного интернета, отсутствуют практические навыки и снижается социализация.

В заключении следует отметить, что основополагающей задачей вуза является администрирование всех этапов дистанционного образовательного процесса. Дистанционное обучение способно обеспечить достаточный уровень освоения учебных дисциплин медицинских специальностей. И значимым фактором, как и при любой форме организации образовательного процесса, остается заинтересованность и мотивация всех его участников. [7]

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Сергеев Н.С. Реализация дистанционной формы обучения в медицинском вузе/ Н.С. Сергеев, Т.Е. Онбыш, А.В. Сергеева // Международный научно-исследовательский журнал.- 2021. - №7 (109). - URL:https://research-journal.org/archive/7-109-2021-july/realizaciya-distancionnoj-formy-obucheniya-v-medicinskom-vuze (дата обращения: 10.10.2022). - doi: 10.23670/IRJ.2021.109.7.127.

2 Бушмина О.Н. Дистанционное обучение в условиях медицинского университета / О.Н. Бушмина // Азимут научных исследований: педагогика и психология. – 2021. Т.10. №1 (34) – С. 37-39

3 Губьянов В.М. Самостоятельная работа студентов медицинского вуза в условиях дистанционного обучения / В.М. Губьянов, Н.М. Попова, С.О. Старовойтов // MODERN SCIENCE. – 2020 №10 – С. 287-293

4 Красносельских Т.В., Тельнюк И.В., Худик В.А. Перспективы использования дистанционного обучения в образовательном процессе медицинского вуза // Преподаватель XXI век.- 2020 №3 – С. 100-114

5 Тукенова Н.И., Груздева М.Л., Груздева К.Е. Результаты внедрения систем дистанционного обучения в вузах Казахстана // Современные наукоемкие технологии. – 2020. – № 12-1. – С. 242-246;
URL: https://top-technologies.ru/ru/article/view?id=38441 (дата обращения: 25.09.2022).

6 Мирзаев Ш.С. Задачи дистанционного обучения. Программные реализации систем дистанционного обучения // Вопросы устойчивого развития общества. 2021. № 12. С. 839-842.

7 Ласкина, Е.Е. Современные дистанционные формы обучения в 21 веке / Е.Е. Ласкина, Р.П. Аведова // SCIENCES OF EUROPE| Педагогические науки. – 2016 - №8 (8). – С.22-26.

REFERENCES

1 Sergeev N.S. Realizaciya distancionnoj formy obucheniya v medicinskom vuze/ N.S. Sergeev, T.E. Onbysh, A.V. Sergeeva // Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal.- 2021. - №7 (109). - URL: https://research-journal.org/archive/7-109-2021-july/realizaciya-distancionnoj-formy-obucheniya-v-medicinskom-vuze (data obrashcheniya: 10.10.2022). - doi: 10.23670/IRJ.2021.109.7.127.

2 Bushmina O.N. Distancionnoe obuchenie v usloviyah medicinskogo universiteta / O.N. Bushmina // Azimut nauchnyh issledovanij: pedagogika i psihologiya. – 2021. T.10. №1 (34) – S. 37-39

3 Gub'yanov V.M. Samostoyatel'naya rabota studentov medicinskogo vuza v usloviyah distancionnogo obucheniya / V.M. Gub'yanov, N.M. Popova, S.O. Starovojtov // MODERN SCIENCE. – 2020 №10 – S. 287-293

4 Krasnosel'skih T.V., Tel'nyuk I.V., Hudik V.A. Perspektivy ispol'zovaniya distancionnogo obucheniya v obrazovatel'nom processe medicinskogo vuza // Prepodavatel' XXI vek.- 2020 №3 – S. 100-114

5 Tukenova N.I., Gruzdeva M.L., Gruzdeva K.E. Rezul'taty vnedreniya sistem distancionnogo obucheniya v vuzah Kazahstana // Sovremennye naukoemkie tekhnologii. – 2020. – № 12-1. – S. 242-246; URL: https://top-technologies.ru/ru/article/view?id=38441 (data obrashcheniya: 25.09.2022).

6 Mirzaev SH.S. Zadachi distancionnogo obucheniya. Programmnye realizacii sistem distancionnogo obucheniya // Voprosy ustojchivogo razvitiya obshchestva. 2021. № 12. S. 839-842.

7 Laskina, E.E. Sovremennye distancionnye formy obucheniya v 21 veke / E.E. Laskina, R.P. Avedova // SCIENCES OF EUROPE| Pedagogicheskie nauki. – 2016 - №8 (8). – S.22-26.

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.

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.

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.

Корреспондирующий автор:
Пивень Любовь Ивановна - Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан, контактный телефон: +77017453656e-mail: Piven@qmu.kz,

Сведения об авторах:
Калиева Шолпан Сабатаевна, заведующая кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, к.м.н., ассоциированный профессор, Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан, e-mail: S-Kalieva@qmu.kz, контактный телефон: +77015242052 ORCID ID: 0000-0003-1252-8657
Жаугашева Сабира Кеделевна, профессор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, к.м.н. Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан, e-mail: Zhaugasheva@qmu.kz, контактный телефон: +77772564606 ORCID ID: 0000-0003-2841-0434
Пивень Любовь Ивановна, ассоциированный профессор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, к.м.н. Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан, e-mail: Piven@qmu.kz, контактный телефон: +77017453656 ORCID ID: 0000-0002-3553-4251
Ким Татьяна Владленовна, ассоциированный профессор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, к.м.н. Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан, e-mail: T.Kim@qmu.kz , контактный телефон: +77009227742, ORCID ID: 0000-0003-3950-8242
Николаева Татьяна Львовна, преподаватель кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, к.м.н. Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан, e-mail: Nikolaeva@qmu.kz , контактный телефон: +7700922774 ORCID ID: 0000-0001-8927-6369

Получена: 08 февраля 2023 / Принята: 10 апреля 2023 / Опубликована online: 30 апреля 2023 г.
УДК: 615.15(574-25)
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.22.59.030

Э.Ж. Кабдылканова, Д.К. Сатмбекова, С.А. Абзалиева, Л.К. Сарсенова, А.А. Тургумбаева, М.А. Маджитова, Б.С. Балтабай, Г.Т. Омар, К.О. Оразбек
КазНУ им. Аль-Фараби, Высшая школа Медицины, кафедра Фундаментальной медицины ОП «Фармация» , Алматы, м Республика Казахстан

ПРИМЕНЕНИЕ ABC/VEN АНАЛИЗА НА ПРИМЕРЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ГОРОДСКОЙ ПОЛИКЛИНИКИ ГОРОДА АЛМАТЫ

Резюме: *Цель исследования – оценка рациональности распределения денежных средств на закуп лекарственных препаратов с использованием методов фармакоэкономического исследования. Главной задачей исследования является проведение фармакоэкономического исследования методом ABC/VEN анализа на примере лекарственного обеспечения Городской поликлиники города Алматы. Исследования, которые применяются для оценки использования лекарственных средств являются важной составляющей в обеспечении эффективности и безопасности использования ЛС и предполагает на основе ABC-VEN анализа или других показателей оценивать соответствие использования определенных ЛС выбранным критериям. Разработка и активное использование ее влечет за собой значительное улучшение рационального использования средств. В данной статье представлены результаты оценки использования ЛС (ABC-VEN (эй би си – ВЕН) анализ) и анализ потребления ЛС организацией здравоохранения за первый квартал 2022 года. Были получены показатели соотношения категорий эффективности ЛС на основе совмещения результатов ABC- и VEN-анализа. По результатам были выявлены небольшие отклонения которые могут свидетельствовать о неправильном распределении бюджета организации здравоохранения. Данная методика дает возможность оптимизировать перечень закупа лекарственных средств, обеспечить первоочередное финансирование закупок жизненно важных лекарственных средств, в зависимости от специализации клиники.*
Ключевые слова: *фармакоэкономика, фармакоэкономические исследования, фармакоэкономический анализ, ABC/VEN анализ, лекарственное обеспечение, формулярный перечень, анализ потребления*

Э.Ж. Кабдылканова, Д.К. Сатмбекова, С.А. Абзалиева, Л.К. Сарсенова, А.А. Тургумбаева, М.А. Маджитова, Б.С. Балтабай, Г.Т. Омар, К.О. Оразбек
Әл-Фараби атындағы ҚазҰУ, Жоғары медицина мектебі, Іргелі медицина кафедрасы, «Фармация» оқу бағдарламасы, Алматы, Қазақстан

АЛМАТЫ ҚАЛАСЫНДАҒЫ ҚАЛАЛЫҚ ЕМХАНАНЫҢ ДӘРІЛЕРМЕН ҚАМТАМАСЫЗ ЕТУ МЫСАЛЫНДА ABC/VEN ТАЛДАУЫН ҚОЛДАНУ

Түйін: Зерттеудің мақсаты фармакоэкономикалық зерттеу әдістерін пайдалана отырып, дәрілік заттарды сатып алуға қаражатты бөлудің ұтымдылығын бағалау болып табылады. Зерттеудің негізгі тапсырмасы – Алматы қалалық емханасының дәрі-дәрмекпен қамтамасыз ету мысалында ABC/VEN талдау әдісін қолданып фармакоэкономикалық зерттеу жүргізу. Дәрілік заттарды қолдануды бағалау бағдарламасы дәрілің препараттарды қолданудың тиімділігі мен қауіпсіздігін қамтамасыз етудің маңызды құрамдас бөлігі болып табылады және ABC-VEN талдауы немесе басқа көрсеткіштер негізінде белгілі бір препараттарды қол-

E.J. Kabdylkanova, D.K. Satmbekova, S.A. Abzalieva, L.K. Sarsenova, A.A. Turgumbaeva, M.A. Madzhitova, B.S. Baltabay, G.T. Omar, K.O. Orazbek
KazNU Al-Farabi, Higher School of Medicine, Department of Fundamental Medicine, EP "Pharmacy", Almaty, Kazakhstan

APPLICATION OF ABC/VEN ANALYSIS ON THE EXAMPLE OF MEDICINE SUPPLY OF THE ALMATY CITY POLYCLINIC

Resume: The purpose of the study is to assess the rationality of the distribution of funds for the purchase of medicines using the methods of pharmacoeconomic research. The main objective of the study is to conduct a pharmacoeconomic study using the ABC / VEN analysis method on the example of drug provision of the City Polyclinic of Almaty. The drug use evaluation program is an important component in ensuring the effectiveness and safety of drug use and involves assessing, based on ABC-VEN analysis or other indicators, the compliance of the use of certain drugs with the selected criteria. The development and active use of it entails a significant improvement in the rational use of funds. This article presents the results of an assessment of the use of drugs (ABC-VEN analysis) and an anal-

данудың таңдалған критерийлерге сәйкестігін бағалауды қамтиды. Оны дамыту және белсенді пайдалану қаражатты ұтымды пайдалануды айтарлықтай жақсартуға алып келеді. Бұл мақалада 2022 жылдың бірінші тоқсанындағы денсаулық сақтау ұйымының дәрілік заттарды қолдануды бағалау (ABC-VEN талдауы) және дәрілік заттарды тұтынуды талдау нәтижелері берілген. Дәрілік заттардың тиімділік категорияларының арақатынасының көрсеткіштері ABC және VEN талдау нәтижелерін біріктіру негізінде алынды. Нәтижелер бойынша денсаулық сақтау ұйымы бюджетінің дұрыс бөлінбегенін көрсетуі мүмкін шағын ауытқулар анықталды. Бұл әдістеме дәрілік заттарды сатып алу тізбесін оңтайландыруға, емхананың мамандануына байланысты өмірлік маңызы бар дәрілік заттарды сатып алуды басым қаржыландыруды қамтамасыз етуге мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: фармакоэкономика, фармакоэкономикалық талдау, фармакоэкономикалық зерттеу, ABC/VEN талдауы, дәрі-дәрмекпен қамтамасыз ету, формулярлық тізім , тұтынуды талдау

ysis of the consumption of drugs by a healthcare organization for the first quarter of 2022. The indicators of the ratio of drug efficiency categories were obtained based on the combination of the results of the ABC and VEN analysis. According to the results, small deviations were identified that may indicate an incorrect distribution of the healthcare organization's budget. This technique makes it possible to optimize the list of purchases of medicines, to provide priority funding for the purchase of vital medicines, depending on the specialization of the clinic.

Keywords: pharmacoeconomic, pharmacoeconomic studies, pharmacoeconomic analysis, ABC/VEN analysis, medicine supply, formulary list, consumption analysis

Введение. Фармакоэкономика является относительно молодой наукой, которая появилась на стыке двух наук – фармации и экономики и изучает взаимосвязи между затратами и эффективностью, безопасностью и качеством жизни пациентов, являясь инструментом для принятия решений касательно учреждений здравоохранения. Фармакоэкономика предоставляет методологию сравнительной оценки разных медицинских технологий (методов диагностики, лечения и профилактики разных заболеваний) на основе одновременного комплексного взаимосвязанного анализа полученных клинических результатов и расходов при использовании этих технологий. Результатом фармакоэкономических исследований (далее ФЭИ) является наиболее выгодные с фармакоэкономической точки зрения схемы профилактики, лечения и реабилитации заболеваний, которые минимизируют затраты, но при этом окажут положительное влияние на лечение. Именно поэтому Фармакоэкономика граничит с понятием «рациональное использование лекарственных средств».

ФЭИ помогает отвечать на вопрос как определить и какое решение мы должны принимать в области здравоохранения, какие лекарственные средства должны быть включены и одобрены в перечень ЛС и от каких стоит отказаться. ФЭИ на основе конкретных цифр позволяет ответить на вышеперечисленные вопросы. Поскольку в любой стране потребности всегда превосходят имеющиеся ресурсы возникает проблема выбора. Методология фармакоэкономического анализа включает ряд компонентов, которые необходимо учесть при планировании исследования: формулировка цели исследования, выбор позиции исследования, разработка дизайна, выбора метода фармакоэкономического анализа, выбор и обоснование вмешательства (медикаментозного препарата) и альтернативы, выбор критериев эффективности.

Основные принципы фармакоэкономического подхода к решению задач:

1. Перенос локуса оценки от стоимости лечебной технологии к стоимости результата лечения;
2. Полный учёт релевантных затрат;
3. Точный расчёт и количественное выражение фармакоэкономических результатов.

Все существующие методы фармакоэкономического анализа можно разделить на две большие группы: основные и дополнительные. Такое подразделение обусловлено тем, что применение основного метода позволяет решить задачу выбора экономически целесообразной альтернативы лечения, в то время как дополнительные методы служат для решения более узких и конкретных задач.

К основным методам относятся анализы, которые позволяют решить проблему выбора фармакоэкономический оптимального лечения, для решения более узких и конкретных задач применяют дополнительные. Данные приведены в таблице 1.

В последние десятилетия в экономически развитых странах наблюдается интенсивное развитие фармацевтической промышленности, благодаря чему значительно расширяется ассортимент лекарственных средств (ЛС), обращающихся на фармацевтическом рынке. Вместе с тем сформировалась достаточно устойчивая тенденция, связанная с ежегодным ростом стоимости ЛС, которая в условиях мирового финансового кризиса оказалась причиной существенного снижения покупательской способности, особенно малоимущих граждан [1].

К сожалению, данные ФЭИ проведенных в других странах не подходят для переноса из страны в страну.

Так как разница может быть не только в абсолютных цифрах, но и соответственно в относительных ценах на оказание медицинских услуг. Более того покупательная способность населения, уровень экономического развития и обменный курс делает ФЭИ непригодными за пределами страны. Именно поэтому необходимо развивать собственные ФЭИ в нашей стране. В законодательстве Республики Казахстан есть несколько документов в которых прописана необходимость проведения фармакоэкономических анализов, а также его отдельных методов такие как ABC/VEN анализ, который необходим клиническим фармакологам для формирования проекта лекарственного формуляра что доказывает актуальность данного исследования в нашей стране.

Наиболее целесообразным методом ретроспективной оценки расходования ресурсов, выделяемых на лекарственное обеспечение, является ABC/VEN-анализ (оценка рационального использования денежных средств по 3 классам в соответствии с их фактическим потреблением за предыдущий период / сегментация ассортимента), который может быть использован и для расчета потребности в финансовых средствах. ABC/VEN анализ – методология оценки рациональности использования денежных средств на лекарственное обеспечение, признанная эффективной в мировой практике лекарствоведения, рекомендованная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) к повсеместному применению и используемая во всем мире [2].

По результатам проведенного ABC-VEN-анализа можно ответить на следующие вопросы:

Целесообразно ли расходуются финансовые средства на лекарства в конкретном лечебном учреждении (главным образом, какие препараты в группе А и В)?

Какие шаги необходимо предпринять, чтобы рационализировать лекарственные закупки?

Какие препараты в первую очередь следует рассмотреть на предмет включения (исключения) в формулярный перечень?

Соответствуют ли финансовые затраты данным анализа структуры заболеваемости?

Материалы и методы

ABC/VEN анализ — это компонент клинико-экономического анализа, который включает в себя распределение денежных средств на закуп лекарственных препаратов и представляет собой два связанных между собой вида анализа ABC и VEN, необходимые для проведения полноценной ретроспективной оценки. ABC-анализ — один из самых эффективных инструментов управления материальными потоками, основанный на законе Парето, который гласит, что 80% общей стоимости приходится на 20% товаров. ABC-анализ применяется к данным о потреблении препаратов за период в один год или меньше. 6 Он классифицирует фармацевтические препараты по трем категориям. Первая категория - это категория, в которой 10–20% предметов покрывают 70–80% совокупной стоимости (стоимости); Категория В, которая охватывает 10–20 % элементов с совокупным значением 15–20 %, и категория С, включающая 60–80 % элементов с совокупным значением 5–10 % (Таблица 2) [3]. Первый этап — это сбор и подготовка необходимых данных, который может представлять из себя материальную ведомость либо другие информационные ресурсы, которые специалист предпочитает для использования в расчетах расходования лекарственных средств. Таким образом данные готовятся для дальнейшей статистической обработки.

Известно, что лекарственные средства могут иметь международное непатентованное название (МНН) и торговое название. Чаще всего в ABC/VEN анализах используется международное непатентованное название, однако могут использоваться и торговые наиме-

Таблица 1 - Методы фармакоэкономического анализа

Основные	Дополнительные
Анализ затраты – эффективность (Cost-effectiveness analysis – CEA)	Анализ стоимости болезни (Cost of illness – COI)
Анализ минимизации затрат (Cost-minimization analysis – CMA)	Анализ потребления лекарственных средств
Анализ затраты – полезность (Cost-utility analysis – CUA)	Частотный анализ
Анализ затраты – выгода (Cost-benefit analysis – CBA)	ABC/VEN-анализ
	DDD-анализ
	ON/OFF LABEL-анализ

Таблица 2 - Группировка ЛС по методу ABC

Группа А (80% затрат)	15-20% наименований
Группа В (15% затрат)	10-20% наименований
Группа С (5-10% затрат)	60-80% наименований

нования. При заполнении таблицы также указывается сумма затрат на каждую позицию, внесенную в список. После сбора информации составляем рейтинговый список объектов по убыванию значения параметра. Далее ррассчитываем долю параметра от общей суммы параметров с накопительным итогом. Доля с накопительным итогом высчитывается путем прибавления параметра к сумме предыдущих параметров. Затем ввыделяем группы A, B и C: присваиваем значения групп выбранным объектам [4]

Для того чтобы рассчитать затраты на лекарственные средства денежная стоимость каждого продукта вычислялась путем умножения цены за единицу на количество каждого продукта. Процент стоимости, относящийся к конкретным фармацевтическим препаратам, был определен и расположен в порядке убывания. Следующим шагом было вычисление совокупного процента для отдельного элемента и их классификация по классам A, B и C на основе пороговых значений [5]. До тех пор, пока кумулятивный процент не достигнет 80% указывается группа A, до 95% группа B и на оставшиеся 5% присваивается группа C. Таким образом определяется приоритет рассмотрения лекарственных средств (приоритетными будут являться препараты группы A, так как на них тратится 80% бюджета медицинской организации)

Следующим этапом, который проводится наряду с ABC-анализом это VEN-анализ — это метод, который помогает расставить приоритеты при покупке лекарств и хранении запасов. Лекарства классифицируются в зависимости от их воздействия на здоровье на жизненно важные, основные и несущественные. 6 Жизненно важные лекарства (V) являются потенциально жизненно важными препаратами, и их регулярная поставка обязательна; Основные лекарственные средства (E) эффективны против менее тяжелых заболеваний; Второстепенные лекарственные средства (N) используются при легких или самокупирующихся заболеваниях, их эффективность сомнительна. Также к этой группе подлежат дорогостоящие лекарства с симптоматическими показаниями. После распределения по классам проводится интеграция ABC- и VEN-анализа [6].

Результаты. Для выполнения данного анализа был использован отчет по закупу лекарственных средств одной из лечебных учреждений города Алматы за первый квартал 2022 года. На основе полученных данных был составлен список препаратов с указанием суммы затрат, а также процентное соотношение на каждую позицию для последующей статистической обработки. Для каждого лекарственного препарата указана цена единицы препарата, количество единиц и сумма затрат.

Для проведения ABC-анализа, закупленные лекарственные средства под международным непатентованным наименованием были ранжированы в порядке убывания затрат на них, проводился расчет доли затрат на каждое МНН. После чего, все препараты были разделены на три группы.

Всего за первый квартал 2022 года был осуществлен закуп на 198 наименований лекарственных препаратов. На 31 препарата (15%), вошедших в группу A было израсходовано 80% средств; на 40 препаратов (20%) группы B – 15 % общих затрат; на 127 препа-

Таблица 3 - Результаты ABC-анализа

Классы препаратов	Финансовые затраты на лекарства (%)	Доля лекарств (%)
A	80%	16%
B	15%	20%
C	5%	64%

Таблица 4 - Результаты VEN-анализа

Классы препаратов	Финансовые затраты на лекарства (%)	Доля лекарств (%)
V	42,51%	77,27%
E	56,64%	22,2%
N	0,84%.	0,53%

Таблица 5 - Результаты ABC/VEN-анализа

Классы препаратов	Доля лекарств каждой категории (%)			Итого
	V	E	N	
A	51,6%	45,2%	3,2%	100
B	78%	22%	-	100
C	82,5%	13,5%	4%	100

рата группы С – 5 % общих затрат (Таблица 3). После проведения АВС -анализа лекарственным препаратам была присвоена VEN классификация (V- жизненно важные, E- необходимые и N- второстепенные) на основании имеющихся данных доказательной медицины, приказов, а также мнений экспертов (Таблица 4). Результаты VEN -анализа показали, что в группу V вошло 153 лекарственных препаратов (77,27%) что составило 42,51% затрат; в группу E вошло 44 лекарственных средств (22,2%) что составило 56,64% затрат и в группу N вошел всего 1 препарат (0,53%) с финансовыми затратами на 0,84%.

В группу А вошли 16 препаратов категории V; 14 препаратов категории E; 1 препарат категории N. В группу В вошли 32 препаратов категории V; 9 препаратов категории E. В группу С вошли 105 препаратов категории V; 21 препаратов категории E (Таблица 5).

Выводы. На основе данных полученных в организации здравоохранения города Алматы, было проведено фармакоэкономическое исследование с использованием ABC/VEN анализа. Результаты ABC/VEN анализа показали, что преобладание жизненно важных лекарственных средств (категория V-77,27%) в списке используемых препаратов в данной поликлинике является положительным моментом. Тем не менее доля финансовых затрат для препаратов категории V в группе А (42,51% что составляет меньше 50 %) и наличие одного второстепенного препарата (категория N) в данной высокозатратной группе может указывать на нерациональное распределение финансовых средств и поэтому требует повторного проведения данного анализа с учетом особенностей лекарственных средств.

Таким образом, проведение фармакоэкономического исследования позволило оценить рациональность расходования бюджета на закуп лекарственных препаратов с помощью распределения ЛС по группам АВС и VEN. В дальнейшем такой метод исследования может помочь оптимизировать перечень закупа ЛС, исключая применение и закуп неэффективных с точки зрения медицинских и экономических показаний препаратов в медицинских организациях. Более того, использование ФЭИ поможет повысить эффективность использования финансовых ресурсов организации здравоохранения и обосновать включение ЛС в лекарственный формуляр организации здравоохранения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Р.И. Ягудина, Р.С. Скулкова Основы фармакоэкономического анализа. Ведомости НЦЭСМП. 2011;(2):56
2 С.А.Павлищук, Н.В.Лабинцева, Л.В.Шульженко, Ю.Г.Забурдяева ABC/VEN анализ лекарственного обеспечения пульмонологического отделения в многопрофильном стационаре. Пульмонология. 2013;(2):85
3 Magarsa Bayissa Deressa, Tamirat Bekele Beressa, Awol Jemal Analysis of Pharmaceuticals Inventory Management Using ABC-VEN Matrix Analysis in Selected Health Facilities of West Shewa Zone, Oromia Regional State, Ethiopia. Integrated Pharmacy Research and Practice. 2022;(11):47-48
4 М. Ю. Фролов, О. Н. Барканова, О. В. Шаталова Методика проведения ABC/VEN-анализа. Лекарственный вестник. 2012;6(46): 3-4
5 Yohannes, T., Boche, B., Birhanu, N. et al. Matrix analyses of pharmaceutical products for the years 2017 to 2019 among public health facilities in Hadiya zone, Ethiopia: a cross-sectional descriptive study. BMC Health Serv Res. 2022;(157) https://doi.org/10.1186/s12913-022-07568-4
6 Deressa MB, Beressa TB, Jemal A. Analysis of Pharmaceuticals Inventory Management Using ABC-VEN Matrix Analysis in Selected Health Facilities of West Shewa Zone, Oromia Regional State, Ethiopia. Integr Pharm Res Pract. 2022;(11):47-59

REFERENCES

1 R.I. Yagudina, R.S. Skulkova OSNOVY farmakoekonomicheskogo ANALIZA. Vedomosti NTsESMP 2011;(2):56
2 S.A. Pavlishchuk, N.V. Labintseva, L.V. Shul'zhenko, Yu.G. Zaburdyaeva ABC/VEN analiz lekarstvennogo obespecheniya pul'monologicheskogo otdeleniya v mnogoprofil'nom statsionare. Pulmonology 2013;(2):85= S.A. Pavlishchuk, N.V. Labintseva, L.V. Shulzhenko, Y.G. Zaburdyaeva the ABC/VEN analysis of drug provision in a pneumology department of a multi disciplinary hospital. Pulmonology. 2013;(2):85
3 Magarsa Bayissa Deressa, Tamirat Bekele Beressa, Awol Jemal Analysis of Pharmaceuticals Inventory Management Using ABC-VEN Matrix Analysis in Selected Health Facilities of West Shewa Zone, Oromia Regional State, Ethiopia. Integrated Pharmacy Research and Practice. 2022;(11):47-48
4 M. Yu. Frolov, O. N. Barkanova, O. V. Shatalova Metodika provedeniya ABC/VEN-analiza. Lekarstvennyi vestnik 2012;6(46): 3-4
5 Yohannes, T., Boche, B., Birhanu, N. et al. Matrix analyses of pharmaceutical products for the years 2017 to 2019 among public health facilities in Hadiya zone, Ethiopia: a cross-sectional descriptive study. BMC Health Serv Res 2022;(157) https://doi.org/10.1186/s12913-022-07568-4
6 Deressa MB, Beressa TB, Jemal A. Analysis of Pharmaceuticals Inventory Management Using ABC-VEN Matrix Analysis in Selected Health Facilities of West Shewa Zone, Oromia Regional State, Ethiopia. Integr Pharm Res Pract. 2022;(11):47-59

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.

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.

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:
Қабдылқанова Эльмира Жарайқызы, КазНУ им. Аль-Фараби, Высшая школа Медицины, магистрант 2-года обучения ОП «Фармация», контакты: elmirakabdylkanova94@gmail.com 87751387308, Республика Казахстан г.Алматы
Сатмбекова Динара Канатовна, PhD,и.о. доцента кафедры «Фундаментальной медицины» КазНУ им. Аль-Фараби, контакты: satmbekova.dinara@med-kaznu.com 87007002093, Республика Казахстан г.Алматы
Абзалиева Сымбат Абулхаировна, Кандидат медицинских наук, доцент, заместитель директора Высшей школы Медицины по научно-инновационной работе и международным связям КазНУ им.аль-Фараби, контакты: symbat.abzalieva@kaznu.kz 8(727) 2211959, Республика Казахстан г.Алматы
Тургумбаева Акнур Аманбековна, PhD, доцент кафедры «Фундаментальной медицины» КазНУ им. Аль-Фараби, контакты: turgumbayeva.aknur@med-kaznu.com 87016317287, Республика Казахстан г.Алматы
Маджитова Мариям Ахиятқызы, КазНУ им. Аль-Фараби, Высшая школа Медицины, магистрант 2-года обучения ОП «Фармация», контакты: mariyamka2000@icloud.com 87473188940, Республика Казахстан г.Алматы
Балтабай Бекболат Сапарбайұлы, КазНУ им. Аль-Фараби, Высшая школа Медицины, магистрант 2-года обучения ОП «Фармация», контакты: Bekbolatnis@gmail.com 87081917019, Республика Казахстан г.Алматы
Омар Гүлайна Төреханқызы, КазНУ им. Аль-Фараби, Высшая школа Медицины, магистрант 2-года обучения ОП «Фармация», контакты: Omar.gulaina97@mail.ru 87000900574, Республика Казахстан г.Алматы
Оразбек Камила Оразбекқызы, КазНУ им. Аль-Фараби, Высшая школа Медицины, магистрант 2-года обучения ОП «Фармация», контакты: kamilla.orazbek@mail.ru 87077787698, Республика Казахстан г.Алматы

Получена: 07 февраля 2023 / Принята: 27 марта 2023 / Опубликована online: 30 апреля2023 г.
УДК617.965:610.211.5
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.48.19.031

З.С.Тобылбаева[1,2], М.А.Баймуратова[1], К.К. Куракбаев[1], А.Р.Рыскулова[1], А.А. Кауышева[1], Т.Е. Ибраев[2]
[1]Казахстанский Медицинский Университет «Высшая Школа Общественного Здравоохранения» Алматы, Казахстан
[2] Корпоративный Фонд «University Medical Centre" , Астана, Казахстан

К ВОПРОСУ ПОИСКА ПУТЕЙ УЛУЧШЕНИЯ ОРГАНИЗАЦИИ КАЧЕСТВА ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В ДЕТСКОЙ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ

Резюме: *В данном литературном обзоре представлена необходимость проведения оптимизации службы, и сопоставлена реальная деятельность детских врачей анестезиологов -реаниматологов в период постоянного реформирования системы здравоохранения в республике Казахстан. Выявлена незащищенность врача и пациента с позиции общественного здравоохранения. В частности, многолетние нерешенные вопросы в работе детского врача анестезиолога - реаниматолога, несмотря на ежегодное увеличение бюджетных средств, качество и доступность медицинских услуг еще не достигли высоких стандартов стран ОЭСЭР.*
Ключевые слова: *детская, анестезиология, реаниматология, организация, ОЭСР, безопасность, обязанности.*

З.С.Тобылбаева[1,2], М.А.Баймуратова[1], К.К. Куракбаев[1], А.Р.Рыскулова[1], А.А. Кауышева[1] , Т.Е. Ибраев[2]
[1]Қазақстан медицина университеті «Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі» Алматы, Қазақстан
[2]«University Medical Centre» корпоративтік қоры, Астана, Қазақстан

БАЛАЛАР АНЕСТЕЗИОЛОГИЯСЫ МЕН РЕАНИМАТОЛОГИЯСЫН ҰЙЫМДАСТЫРУДЫ ЖАҚСАРТУ ЖОЛДАРЫН ІЗДЕУ МӘСЕЛЕСІ ТУРАЛЫ

Түйін: Бұл әдебиеттік шолуда қызметті оңтайландыру себептерінің ғасырлар бойғы байланысы және анестезиолог-реаниматологтардың, атап айтқанда балалар анестезиолог-реаниматологтардың нақты қызметі Қазақстан Республикасындағы денсаулық сақтауды үдемелі реформалаумен салыстыру ұсынылған. Дәрігер мен науқастың қоғамдық денсаулық сақтау тұрғысынан қорғансыздығы анықталды. Экономиканы жаңғырту жалпы әлеуметтік саланы жақсартуға ықпал ететіні сөзсіз. Бірақ, балалар анестезиолог - реаниматологының жұмысында көптеген жылдар бойы шешілмеген мәселелер бар, олардың кемшіліктері дүниежүзілік сын-қатерлерге байланысты айқын болды.
Түйінді сөздер: балалар анестезиологиясы, реаниматология, ұйымдастыру, кемшіліктер, ОЭСР, қауіпсіздік, міндеттер.

Z.S. Tobylbaeva[1,2], M.A. Baimuratova[1], K.K. Kurakbaev[1], A.R. Ryskulova[1], A.A. Kauysheva[1] , T.E. Ibraev[2]
[1]Kazakhstan Medical University "Higher School of Public Health" Almaty, Kazakhstan
[2]Corporate Fund "University Medical Centre", Astana, Kazakhstan

ON THE ISSUE OF FINDING WAYS TO IMPROVE THE ORGANIZATION OF PEDIATRIC ANESTHESIOLOGY AND REANIMATOLOGY

Resume: This literature review presents the centuries - old connection of the reasons for optimizing the service, and compares the real activity of anesthesiologists - resuscitators, namely children's, with the progressive reform of healthcare in the Republic of Kazakhstan. The vulnerability of the doctor and the patient from the position of public health was revealed. Undoubtedly, the modernization of the economy contributes to the improvement of the social sphere as a whole. However, there are long-standing unresolved issues in the work of a pediatric anesthesiologist- resuscitator, the gaps of which have become apparent due to worldwide challenges.
Keywords: pediatric, anesthesiology, intensive care, organization, OECD, safety, responsibilities.

Введение. В настоящее время развитию службы анестезиологии и реаниматологии в разных странах уделяют первостепенное значение ввиду опыта прошлых лет [1-4]. Основными причинами пересмотра вопросов организации и реформирования экстренной медицинской помощи являлись пандемия, войны, экологические катаклизмы приводящие к гибели людей, что в свою очередь дестабилизирует экономику, социальное благополучие граждан, особенно детей [5-10]. По данным Генерального секретаря ООН от 09 марта 2022 года, только за последние два года пандемии в мире зафиксировано более шести миллионов летальных исходов и огромное количество осложнений. Следовательно, целью обзора явилось раскрытие полного понимания роли организационных мероприятий и укрепления междисциплинарных связей в службе детской анестезиологии и реаниматологии, где проведена сравнительная оценка состояния организации в прошлом и в настоящем, рассмотрены основные проблемы в экстренной службе и пути их решения.

Методы и результаты. Руководствуясь общепринятым поиском точных литературных источников из базы PubMed, Google Scholar, Mendeley, и изучая становление организации экстренной медицинской помощи в разных государствах, было отмечено, что анестезиология и реаниматология формировались параллельно на протяжении многих лет. При этом, вопросы безопасности пациента во время наркоза и в критическом состоянии, как проблема, имели место в начале 19 века. Так, великий хирург Пирогов Н.И. в середине 19 века придавал огромное значение организации безопасности пациентов, создавая необходимые условия для выхаживания их в послеоперационном периоде. По сути, он явился родоначальником развития гигиены, профилактической медицины. Его поддержали другие знаменитые ученые той исторической эпохи: анестезиологи, врачи интенсивной терапии, ученые химики, и как один из ярких примеров: английский врач Джон Сноу на другом континенте мира, начал подробно изучать условия проведения анестезии и интенсивной терапии. В настоящее время данное направление продолжили ученые во многих странах: Tiret P,Nivoche M. во Франции, 1988 г., Gaba D. в Англии, 2000 г, Habre W., Disma N. в Европе,2017 г. и другие, добиваясь обеспечения безопасной анестезии и реанимации у детей[11-18]. Это обусловило внедрение алгоритма оказания медицинской помощи при тяжелых состояний у детей [19,20] и междисциплинарного подхода в экстренной службе. Возвращаясь к вопросам организации безопасности в детской популяции, следует отметить, что общая анестезиология и реаниматология как наука получила свое развитие в 50-е годы прошлого столетия, и спустя 20 лет дала импульс к зарождению детской анестезиологии и реаниматологии.. Основоположник детской анестезиологии и реаниматологии Михельсон В.А. в 1968 году и его соратники детализировали новое направление и акцентировали внимание всех педиатров на анатомо-физиологических особенностях у детей, представляющий определенный риск в практике анестезиолога-реаниматолога. Хронологически, в 1969 году показатели общественного здоровья, такие как заболеваемость и смертность на фоне естественного движения населения обозначили еще одну из важных проблем не только в отечественной медицине, но и во всем мире -необходимость открытия отделений анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии. Данный факт подтверждает выпуск первой монографии известного анестезиолога-реаниматолога Черняховского Ф.Р. «Организация отделения анестезиологии-реаниматологии», где были освещены вопросы социального значения: экономики, социальной гигиены, менеджмента в здравоохранении. Наряду с этим, его сподвижники в начале 21 века, ученые Неговский В.А., Мороз В.В. в 2000 г.; Маневич А.В., Плоха А.Д. в 2002 г.; Baidock G.e.a., Henneman E. в 2001 г. высказывались о назревшей проблеме пересмотра безопасного подхода к организации анестезии и интенсивной терапии в целом [21-27]. В современную эпоху ученые MacLennan и Smith из Великобритании в 2009 г., анализируя 606 инцидентов, пришли к выводу, что большая часть ошибок была связана с организацией безопасности пациентов в палате интенсивной терапии и в операционной, а именно: идентификация и безопасность лекарственных средств (35,6%), отсутствие и износ оборудования (15,7%), проблемы коммуникативного характера (8,6%), что привело к «серьезным ошибкам», тогда как дефекты с вентиляцией сердечно-сосудистой патологией составили 39%[28].Анализ литературы по исследуемой теме свидетельствует о том, что в настоящее время процесс алгоритмизация ведения пациентов вновь приобретает актуальность. Продолжая тему организации безопасности, следует упомянуть о 3-м Глобальном министерском саммите, который состоялся в апреле 2018 года в г. Токио, где объединил около 450 участников из 42 стран, в том числе, представителей Всемирной Организации Здравоохранения, ОЭСР, и где был утвержден План «Глобальных действий», в котором детализированы вопросы обеспечения безопасности и международного сотрудничества, что безусловно важно для руководителей медицинских организаций, независимо от формы собственности. Рассматривая проблемы в детской популяции, необходимо затронуть вопрос о состоянии нормативно-правовой базы экстренной помощи в многопрофильном стационаре. Из архивных материалов известно, что документы о мониторинге осложнений и анестезиологическая карта пациента были представлены еще в 1895 году на 121-м заседании Русского хирургического общества. Это факт подтверждают ряд авторов Попов А.С., Экстрем А.В. и другие в 2013 году, которые считают, что эти документы в 1967 году пос-

лужили примером для создания первых приказов о деятельности службы, а именно: Приказ МЗ N 605 , где были указаны положения по организации палаты интенсивной терапии. По мнению, К.К. Квартовкина в своей книге «Организация детской анестезиолого-реанимационной службы» в 1983 году подробно изложил опыт организации отделения детской анестезиологии и реаниматологии в СССР. В Казахстане об организации анестезиологической и реанимационной службы свидетельствует первый Приказ МЗ РК 238 от 07 апреля 2010 года «Об утверждении типовых штатов и штатных нормативов организаций здравоохранения», который определил положение анестезиологии и реанимации в лечебном учреждении. Позже, 09 июня 2011 года был подписан Приказ МЗ РК 372 « Об утверждении Положения об организациях, оказывающих анестезиологическую и реаниматологическую помощь населению Республики Казахстан», где были регламентированы не только штатное расписание врачей данного профиля в зависимости от коечного фонда лечебного учреждения, но и функциональные обязанности врача анестезиолога-реаниматолога. В этой связи, действующий Приказ МЗ РК 763 от 16 октября 2017 года « Об утверждении Стандарта организации оказания анестезиологической и реаниматологической помощи в Республике Казахстан» разработан и внедрен с учетом уровня оказываемой медицинской помощи той или иной медицинской организации.

Вероятно, модернизация экономики в условиях глобализации привела к тому, что социальная сфера, а именно, здравоохранение всегда имело масштабные пробелы как в развитых, так и в развивающихся странах [29-33]. Возникновение чрезвычайных ситуаций в 21 веке, пандемии явились примером выявления существующих проблем в вопросах качества оказания медицинской помощи населению не только в плановом, но и в экстренном порядке [34-36]. Так, Президент Республики Казахстан Касым -Жомарт Токаев в своем Послании народу Казахстана «Единство народа и системные реформы прочная основа процветания страны» подчеркнул стратегическое значение здравоохранению в нашей стране. Так же, было отмечено, что «создана законодательная основа для реализации проводимых в стране системных преобразований и реформ». Однако, на сегодняшний день качество медицинской помощи, как детская анестезиология и реаниматология до сих пор не совершенна. Несомненно, Национальная аккредитация медицинских организаций оценивает культуру безопасности, управления рисками, наличие Протоколов и внедрение новых методов лечения. Однако, вопросы организации маршрутизации детей в многопрофильном стационаре; недоработка или отсутствие стандартов оказания помощи по идентификации пациента; отсутствие протокола консилиума операционно-анестезиологической бригады, проведенного накануне операции и анестезии (и как следствие, доказательство низкого уровня коммуникации между анестезиологом и хирургом); отсутствие проведения «тайм-аута» в операционной с указанием правильного места оперативного вмешательства и незамедлительного оповещения анестезиолога-реаниматолога о выявленном возбудителе с целью снижения риска инфекций или критических показателей крови, а так же вопросы идентификации и безопасности лекарственных препаратов (по цвету маркировки); своевременного проведения анализа корневых причин в случае инцидента - требуют усиление качества оказания медицинской помощи и внедрение нормативно-правовой базы на уровне международных стандартов, а именно: инкорпорирование “Join tCommission International” не только в клиниках IV уровня, но и во всех областных и региональных больницах нашей страны. Более того, 1 сентября 2022 года Глава Государства в своем Послании народу Казахстана «Справедливое государство. Единая нация. Благополучное общество» отметил, что принятые реформы в сфере здравоохранения не дали положительных результатов, а именно: «состояние данной отрасли оставляет желать лучшего». Внедрение новых технологий и соблюдение санитарных правил с учетом особенностей доминирующего профиля пациентов в ведущих научных медицинских центрах являются основанием для создания огромного пакета документов на уровне международных стандартов в Казахстане: дополнительных алгоритмов и руководств, новых критериев в практической деятельности всего медперсонала. Казалось бы, новые методы лечения прогрессивно выделили Казахстан в мировом медицинском сообществе, однако, на фоне удовлетворительной оснащенности стационаров, были зафиксированы инциденты о неблагополучной эпидемиологической обстановке во многих больницах, особенно во время пандемии. Это факт был озвучен на совещании, которое провел Глава Государства 16 ноября 2020 года в документе «О мерах противодействия распространению коронавирусной инфекции». В этой связи, понимая высокую ответственность и проявляя заботу о своем народе, Глава Государства подписал Закон «О биологической безопасности Республики Казахстан», который направлен на предотвращение биологических угроз. Надо полагать, наступила острая необходимость задуматься об организации биобезопасности на рабочем месте во время выполнения своих функциональных обязанностей в работе детского врача анестезиолога-реаниматолога, начиная от соблюдения международных рекомендаций по обработке рук, заканчивая организацией безопасного перевода пациента из реанимационного отделения в профильное. Итак, опираясь на вышеизложенное, состояние стационаров, имеющих структурное подразделение как детская анестезиология и реанимация претерпевает нестабильность в плане биобезопасности медперсонала и

пациента. Следовательно, настораживает мысль, что новые достижения в медицине подвергнуты мировой проблеме «панрезистентного микробного пейзажа» не только в палатах интенсивной терапии и в операционных. Вопрос о биобезопасности и биозащиты в целом остается нерешенным. Об этом свидетельствует мнение ряда авторов: Цыркунов В.М., Потапчик А.Л., Гиргель А.Н. : «микробный пейзаж у пациентов отделения реанимации и анестезиологии в период пандемии Covid-19 изменил вектор бактериологического инфицирования в вышеуказанных отделениях, а полипрогмазия способствовала росту полирезистентных штаммов группы ESKAPE, что отрицательно отразилось на качестве оказания экстренной помощи. По всей вероятности, ситуация явилась предпосылкой для национальной угрозы, где необходимо в кратчайшие сроки внедрить абсолютно новые рекомендации по предотвращению негативных последствий на здоровье детей, связанных с полипрогмазией при назначении антибиотиков последнего поколения, наладить непрерывный мониторинг полученных бактериологических результатов в каждом лечебной организации для своевременного реагирования и принятия мер по обеспечению санэпидблагополучия с тем, чтобы разработать новые функциональные обязанности для сотрудников детской анестезиологии и реанимации, способные обеспечить биобезопасность на своем рабочем месте в процессе выполнения мероприятий по поддержанию витальных функций маленьких пациентов, находящихся в критическом состоянии. И наконец, на сегодняшний день, безусловно, стоит обратить внимание всей общественности на мониторинг причин «неукомплектованности отделений реанимации» как масштабной проблеме в отечественном здравоохранении. В нашей стране, несмотря на стремительно развивающийся медицинский кластер, функционирование мощных Национальных Научных медицинских центров, 16 ноября 2020 года Глава Государства РК поручил обеспечить режим полной готовности всех организаций здравоохранения страны(Kazpravda.kz со ссылкой на пресс-службу Президента РК), где было указано на «неукомплектованность отделений реанимации». В этой связи, следует отметить приоритетность вопроса кадрового обеспечения высококвалифицированными специалистами реаниматологами, анестезиологами. Основными причинами дефицита кадров являются низкий уровень заработной платы, несоответствие дохода и расхода в семье молодого врача. По последним официальным данным из заявления Министра Здравоохранения, «в 2022 году средняя заработная плата врачей доведена до 421 тысячи тенге..» и «к 2023 году планируется повышение зарплат врачей до 550 тысяч тенге» (Источник: https://med.mcfr.kz/article/1047-zarplata-vrachey-v-kazahstane). Однако, имеющееся повышение заработной платы врачей не сопоставимо с уровнем инфляции, которая в ноябре 2022 года составила 20%. Следует полагать, требования к новым условиям работы детского анестезиолога-реаниматолога завышены, а низкая мотивация к труду остается неизменной. Не исключена, как причина оттока кадров- физическая перегрузка анестезиологов в интенсивном графике работы, что подтверждают выводы группы ученых из Франции, которые в 2017 году исследовали показатели состояния здоровья «….20 молодых врачей после работы в ночную смену» [37]. Они считают, что осведомленность о ситуации — это «восприятие окружающих элементов в рамках пространства и времени, понимание их значения и прогнозирование их состояния в будущем». Последнее стало предметом изучения группы ученых [38-40], где проанализировав 200 случаев в 2016 году, «…представленной немецкой Системой сообщений о критических происшествиях в сфере наркоза CIRS», где было установлено, что «81,5 % ошибок объяснялись недостаточным владением ситуации». Возможно, предложенные на недавнем Международном Форуме по качеству безопасность пациента новые IT- технологии в здравоохранении, такие как система экстренного и планового реагирования SOS оптимизируют работу врачей. Несмотря на нерешенные вопросы с дефицитом медицинских кадров, время ставит новые задачи и вызовы, на которые необходимо реагировать соответственно и своевременно.

01 сентября 2022 года Глава государства в своем Послании народу Казахстана «Справедливое государство. Единая нация. Благополучное общество» обозначил «преобразование межрайонных многопрофильных учреждений, в которых появятся инсультные центры, отделения хирургии, реанимации и реабилитации». Кроме того, Постановлением Правительства РК от 24 ноября 2022 года утверждена Концепция развития здравоохранения Республики Казахстан до 2026 года, где «с учетом вызовов» одним из новых подходов упоминается совершенствование организации медицинской и санитарно-эпидемиологической помощи. Возможно, дополнения и изменения в нормативно-правовой базе деятельности детского анестезиолога-реаниматолога предопределят разработку и внедрение отдельного приказа «Об оказании детской анестезиологической и реаниматологической помощи в лечебных организациях» с учетом специализированных стандартов качества медицинской деятельности и согласно уровню оказываемой медицинской помощи.

Вывод. Ключевым фактором благополучия и процветания любого общества является здоровье его граждан и особенно детского населения. Здоровье детей, качество и уровень оказания медицинской помощи является основным индикатором процветания нашего Государства. Таким образом, разработка алгоритма внедрения специализированных стандартов международного уровня качества в работу детской анесте-

зиологии и реанимации и пересмотр имеющихся стандартов, позволит обеспечить высокий уровень оказания медицинской помощи и высокий уровень культуры работы медицинской организации. Применение стандартов и рекомендации снизят барьеры оказания качественной медицинской помощи детскому населению на уровне стационара, а также осложнения и нежелательные исходы, что приведет к снижению показателей инвалидности у детей и подростков. В целом, изучение и решение проблем в детской анестезиологии и реаниматологии, с позиции общественного здоровья и здравоохранения определит разработку новых эффективных индикаторов и инструментов по улучшению качества медицинской помощи детскому населению, особенно нуждающихся в экстренной помощи и своевременного реагирования при возникших угрозах жизни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Habre W, Disma N, Virag K, et al. Incidence of severe critical events in paediatric anaesthesia (APRICOT): A prospective multicentre observational study in 261 hospitals in Europe. Lancet Respir Med 2017;5(5):398-418. https://doi.org/10.1016/ S2213-2600(17)30116-9

2 Gibson AR, Limb J, Bell G. Retrospective audit of unplanned admissions to pediatric high dependency and intensive care after surgery. Paediatr Anaesth 2014;24(4):368-372. https://doi.org/ 10.1111/pan.12343

3 Brindley PG. Perioperative do-not-resuscitate orders: it is time to talk. BMC Anesthesiol. 2013. January 14; 13: 2 doi:10.1186/1471-2253-13-1.

4 de Carvalho CC, Regueira SLPA, Souza ABS, et al. Videolaryngoscopes versus direct laryngoscopes in children: Ranking systematic review with network meta-analyses of randomized clinical trials. Paediatr Anaesth 2022; 32:1000.

5 Lawthaweesawat C, Harris R, Isara W, Pongpirul K. Prehospital care of the 13 hypothermic, anesthetized patients in the Thailand cave rescue . N Eng J Med. 2019;380:1360-9. doi: 10.1056/NEJMc1900831.

6 Tobin JM, Grabinsky A, McCunn M, Pittet JF, Smith CE, Murray MJ, Varon AJ. A checklist for trauma and emergency anesthesia. Anesth Analg 2013;117:1166–79

7 McDonald CH, Heggie J, Jones CM, Thorne CJ, Hulme J. Rescuer fatigue under the 2010 ERC guidelines, and its effect on cardiopulmonary resuscitation (CPR) performance. Emerg Med J 2013;30:620–6

8 Watanabe M, Risi R, Tuccinardi D, Baquero CJ, Manfrini S, Gnessi L (2020) Obesity and SARS-CoV-2: a population to safeguard. Diabetes Metab Res Rev:e3325

9 Kwok S, Adam S, Ho JH, Iqbal Z, Turkington P, Razvi S, le Roux CW, Soran H, Syed AA (2020) Obesity: a critical risk factor in the COVID-19 pandemic. Clin Obes 10(6):e12403. https://doi.org/10.1111/cob.12403

10 Umbrello M, Fumagalli J, Pesenti A, Chiumello D (2019) Pathophysiology and management of acute respiratory distress syndrome in obese patients. Semin Respir Crit Care Med 40(1):32–59. https://doi.org/10.1055/s-0039-1685179

11 Bertsimas D, Dunn J, Velmahos GC, Kaafarani HMA. Surgical risk is not linear: derivation and validation of a novel, user-friendly, and machine-learning-based predictive optimal trees in emergency surgery risk (potter) calculator. Ann Surg. 2018;268(4):568-587.

12 Stéphanie Marotto, Carl Bradbrook, Aurora Zoff, Anaesthetic complications and preparedness part 1: pre- and intraoperative complications, Companion Animal, 10.12968/coan.2018.23.10.578, 23, 10, (577-588), (2018).

13 Pfaff K.E., Tumin D., Miller R., Beltran R.J., Tobias J.D., Uffman J.C. Perioperative aspiration events in chil-dren: A report from the Wake Up Safe Collaborative. Paediatr. Anaesth. 2020;30:660–666. doi: 10.1111/pan.13893. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

14 Gaba D.M. Anaesthesiology as a model for patient safety in health care. BMJ. 2000;320:785–788. doi: 10.1136/bmj.320.7237.785.[PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

15 Nurok M, Green DS, Chisholm MF, Fins JJ, Liguori GA. Anesthesiologists' familiarity with the ASA and ACS guidelines on advance directives in the perioperative setting. J Clin Anesth. 2014. May; 26 3: 169- 175. doi: 10.1016/j.jclinane.2013.11.011.

16 Burkle CM, Swetz KM, Armstrong MH, Keegan MT. Patient and doctor attitudes and beliefs concerning perioperative do not resuscitate orders: anesthesiologists' growing compliance with patient autonomy and self determination guidelines. BMC Anesthesiol. 2013. January 15; 13: 2 doi: 10.1186/1471-2253-13-2.

17 AV Chhibber, PC Hill, J Jafali, M Jasseh, MI Hossain, M Ndiaye, J C Pathirana, B Greenwood, GA Mackenzie. Child mortality after discharge from a health facility following suspected pneumonia, meningitis or septicaemia in rural Gambia: a cohort study. PloS one 10 (9), e0137095, 2015.September 09, Public Library of Science.

18 Rosenthal J, Clark A, Campbell S, McMahon M, Arnoldo B, Wolf SE, Phelan H (2018) Effects of obesity on burn resuscitation. Burns 44(8):1939–1952. https://doi.org/10.1016/j.burns.2018.06.002

19 Kalkman S, Hooft L, Meijerman JM, Knape JTA, van Delden JJM. Survival after perioperative cardiopulmonary resuscitation: providing an evidence base for ethical management of do-not-resuscitate orders. Anesthesiology.2016;124(3):719-731.

20 De Jong A, Molinari N, Terzi N et al (2013) Early identification of patients at risk for difficult intubation in the intensive care unit: development and validation of the MACOCHA score in a multicenter cohort study. Am J Respir Crit Care Med 187(8):828–840. https://doi.org/10.1164/rccm.201210-1851OC

21 American Society of Anesthesiologists.Ethical guidelines for the anesthesia care of patients with do-not-resuscitate orders or other directives that limit treatment . Updated October 16, 2013. http://www.asahq.org/-/media/Sites/ASAHQ/Files/Public/Resources/standards-guidelines/ethical-guidelines-for-the-anesthesia-care-of-patients.pdf. Accessed March 30, 2016.

22 de Caen AR, Berg MD, Chameides L, Gooden CK, Hickey RW, Scott HF, Sutton RM, Tijssen JA, Topjian A, van der Jagt ÉW, Schexnayder SM, Samson RA (2015) Part 12: Pediatric advanced life support: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation 132(18 suppl 2):S526–S542. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000266

23 European Resuscitation Council (2019) ERC Quality standards for cardiopulmonary resuscitation practice and training Available at: https://www.erc.edu/sites/5714e77d5e615861f00f7d18. Accessed 5 Dec 2019

24 Vlassakova B.G., Sinnott S.M., Askins N., Callahan M.X., Leahy I.C., Zurakowski D., Hickey P.R., Cravero J.P. The Anesthesia Perioperative “Call for Help”-Experience at a Quaternary Pediatric Medical Center: Analysis of 67,564 Anesthesia Encounters. Anesth. Analg. 2018;127:126–133. doi: 10.1213/ANE.0000000000003353.[PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

25 Habre W., Disma N., Virag K., Becke K., Hansen T.G., Jöhr M., Leva B., Morton N.S., Vermeulen P.M., Zielinska M., et al. Incidence of severe critical events in paediatric anaesthesia (APRI-COT): A prospective multicentre observational study in 261 hospitals in Europe. Lancet Respir. Med. 2017;5:412–425. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30116-9. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

26 Kurth C.D., Tyler D., Heitmiller E., Tosone S.R., Martin L., Deshpande J.K. National Pediatric Anesthesia Safety Quality Improvement Program in the United States. Anesth. Analg. 2014;119:112–121. doi: 10.1213/ANE.0000000000000040.[PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

27 MacLennan A.I., Smith A.F. An analysis of critical incidents relevant to pediatric anesthesia reported to the UK National Reporting and Learning System, 2006–2008. Pediatr. Anesth. 2011;21:841–847. doi: 10.1111/j.1460-9592.2010.03421.x.[PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

28 Vlassakova B.G., Sinnott S.M., Askins N., Callahan M.X., Leahy I.C., Zurakowski D., Hickey P.R., Cravero J.P. The Anesthesia Perioperative “Call for Help”-Experience at a Quaternary Pediatric Medical Center: Analysis of 67,564 Anesthesia Encounters. Anesth. Analg. 2018;127:126–133. doi: 10.1213/ANE.0000000000003353.[PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

29 Haydar B., Baetzel A., Stewart M., Voepel-Lewis T., Malviya S., Christensen R. Complications Associated With the Anesthesia Transport of Pediatric Patients: An Analysis of the Wake up Safe Database. Anesth. Analg. 2019;131:245–254. doi: 10.1213/ANE.0000000000004433.[PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
30 Uffman J.C., Tumin D., Beltran R.J., Tobias J.D. Severe outcomes of pediatric perioperative adverse events occurring in operating rooms compared to off-site anesthetizing locations in the Wake up Safe Data-base. Paediatr. Anaesth. 2019;29:38–43. doi: 10.1111/pan.13549. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
31 Hall BL, Hamilton BH, Richards K, Bilimoria KY, Cohen ME, Ko CY. Does surgical quality improve in the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program: an evaluation of all participating hospitals.Ann Surg. 2009;250(3):361-377.
32 Senkubuge F, Modisenyane M, Bishaw T. Strengthening health systems by health sector reforms. Glob Health Action. 2014;7(1):235-46. doi: 10.3402/gha.v7.23568. - DOI - PMC -PubMed
33 Sacks E, Morrow M, Story W, Shelley K, Shanklin D, Rahimtoola M, et al. Beyond building blocks: Integrating community roles into health systems frameworks to achieve health for all. BMJ Global Health. 2019;3:e001384. doi: 10.1136/bmjgh-2018-001384. - DOI -PMC - PubMed
34 Recio RS, Pablo Alonso Pérez De Ágreda J, José Rabanaque M, Aguilar Palacio I. Understanding the Effect of Economic Recession on Healthcare Services: A Systematic Review. Iran J Public Health. 2022 Mar;51(3):490-502. doi: 10.18502/ijph.v51i3.8925. PMID: 35865061; PMCID: PMC9276592.
35 Pascarella G, Strumia A, Piliego C, Bruno F, del Buono R, Costa F, Scarlata S, Agrò FE (2020) COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. J Intern Med 288(2):189–204.. https://doi.org/10.1111/joim.13091
36 Neuschwander A et al, Br J Anaesth 2017;119:125-131
37 Schulz CM et al, BMC Anesthesiol 2016;16:4
38 Reich MR, Harris J, Ikegami N, Maeda A, Cashin C, Araujo EC, et al. Moving towards universal health coverage: lessons from 11 country studies. Lancet. 2016;387(10020):811–816. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60002-2. - DOI- PubMed
39 Lucy Gilson, Irene Akua Agyepong, Strengthening health system leadership for better governance: what does it take?, Health Policy and Planning, Volume 33, Issue suppl_2, July 2018, Pages ii1–ii4, https://doi.org/10.1093/heapol/czy052
40 Tomblin Murphy G, Mtey G, Nyamtema A, LeBlanc J, Rigby J, Abel Z, Mselle LT. Building leadership and managerial capacity for maternal and newborn health services. BMC Health Serv Res. 2022 Sep 7;22(1):1128. doi: 10.1186/s12913-022-08448-7. PMID: 36071415; PMCID: PMC9450380.

REFERENCES

1 Habre W, Disma N, Virag K, et al. Incidence of severe critical events in paediatric anaesthesia (APRICOT): A prospective multicentre observational study in 261 hospitals in Europe. Lancet Respir Med 2017;5(5):398-418. https://doi.org/10.1016/ S2213-2600(17)30116-9
2 Gibson AR, Limb J, Bell G. Retrospective audit of unplanned admissions to pediatric high dependency and intensive care after surgery. Paediatr Anaesth 2014;24(4):368-372. https://doi.org/ 10.1111/pan.12343
3 Brindley PG. Perioperative do-not-resuscitate orders: it is time to talk. BMC Anesthesiol. 2013. January 14; 13: 2 doi:10.1186/1471-2253-13-1.
4 de Carvalho CC, Regueira SLPA, Souza ABS, et al. Videolaryngoscopes versus direct laryngoscopes in children: Ranking systematic review with network meta-analyses of randomized clinical trials. Paediatr Anaesth 2022; 32:1000.
5 Lawthaweesawat C, Harris R, Isara W, Pongpirul K. Prehospital care of the 13 hypothermic, anesthetized patients in the Thailand cave rescue . N Eng J Med. 2019;380:1360-9. doi: 10.1056/NEJMc1900831.
6 Tobin JM, Grabinsky A, McCunn M, Pittet JF, Smith CE, Murray MJ, Varon AJ. A checklist for trauma and emergency anesthesia. Anesth Analg 2013;117:1166–79
7 McDonald CH, Heggie J, Jones CM, Thorne CJ, Hulme J. Rescuer fatigue under the 2010 ERC guidelines, and its effect on cardiopulmonary resuscitation (CPR) performance. Emerg Med J 2013;30:620–6
8 Watanabe M, Risi R, Tuccinardi D, Baquero CJ, Manfrini S, Gnessi L (2020) Obesity and SARS-CoV-2: a population to safeguard. Diabetes Metab Res Rev:e3325
9 Kwok S, Adam S, Ho JH, Iqbal Z, Turkington P, Razvi S, le Roux CW, Soran H, Syed AA (2020) Obesity: a critical risk factor in the COVID-19 pandemic. Clin Obes 10(6):e12403. https://doi.org/10.1111/cob.12403
10 Umbrello M, Fumagalli J, Pesenti A, Chiumello D (2019) Pathophysiology and management of acute respiratory distress syndrome in obese patients. Semin Respir Crit Care Med 40(1):32–59. https://doi.org/10.1055/s-0039-1685179
11 Bertsimas D, Dunn J, Velmahos GC, Kaafarani HMA. Surgical risk is not linear: derivation and validation of a novel, user-friendly, and machine-learning-based predictive optimal trees in emergency surgery risk (potter) calculator. Ann Surg. 2018;268(4):568-587.
12 Stéphanie Marotto, Carl Bradbrook, Aurora Zoff, Anaesthetic complications and preparedness part 1: pre- and intraoperative complications, Companion Animal, 10.12968/coan.2018.23.10.578, 23, 10, (577-588), (2018).
13 Pfaff K.E., Tumin D., Miller R., Beltran R.J., Tobias J.D., Uffman J.C. Perioperative aspiration events in chil-dren: A report from the Wake Up Safe Collaborative. Paediatr. Anaesth. 2020;30:660–666. doi: 10.1111/pan.13893. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
14 Gaba D.M. Anaesthesiology as a model for patient safety in health care. BMJ. 2000;320:785–788. doi: 10.1136/bmj.320.7237.785.[PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
15 Nurok M, Green DS, Chisholm MF, Fins JJ, Liguori GA. Anesthesiologists' familiarity with the ASA and ACS guidelines on advance directives in the perioperative setting. J Clin Anesth. 2014. May; 26 3: 169- 175. doi: 10.1016/j.jclinane.2013.11.011.
16 Burkle CM, Swetz KM, Armstrong MH, Keegan MT. Patient and doctor attitudes and beliefs concerning perioperative do not resuscitate orders: anesthesiologists' growing compliance with patient autonomy and self determination guidelines. BMC Anesthesiol. 2013. January 15; 13: 2 doi: 10.1186/1471-2253-13-2.
17 AV Chhibber, PC Hill, J Jafali, M Jasseh, MI Hossain, M Ndiaye, J C Pathirana, B Greenwood, GA Mackenzie. Child mortality after discharge from a health facility following suspected pneumonia, meningitis or septicaemia in rural Gambia: a cohort study. PloS one 10 (9), e0137095, 2015.September 09, Public Library of Science.
18 Rosenthal J, Clark A, Campbell S, McMahon M, Arnoldo B, Wolf SE, Phelan H (2018) Effects of obesity on burn resuscitation. Burns 44(8):1939–1952. https://doi.org/10.1016/j.burns.2018.06.002
19 Kalkman S, Hooft L, Meijerman JM, Knape JTA, van Delden JJM. Survival after perioperative cardiopulmonary resuscitation: providing an evidence base for ethical management of do-not-resuscitate orders. Anesthesiology.2016;124(3):719-731.
20 De Jong A, Molinari N, Terzi N et al (2013) Early identification of patients at risk for difficult intubation in the intensive care unit: development and validation of the MACOCHA score in a multicenter cohort study. Am J Respir Crit Care Med 187(8):828–840. https://doi.org/10.1164/rccm.201210-1851OC
21 American Society of Anesthesiologists.Ethical guidelines for the anesthesia care of patients with do-not-resuscitate orders or other directives that limit treatment . Updated October 16, 2013. http://www.asahq.org/-/media/Sites/ASAHQ/Files/Public/Resources/standards-guidelines/ethical-guidelines-for-the-anesthesia-care-of-patients.pdf. Accessed March 30, 2016.
22 de Caen AR, Berg MD, Chameides L, Gooden CK, Hickey RW, Scott HF, Sutton RM, Tijssen JA, Topjian A, van der Jagt ÉW, Schexnayder SM, Samson RA (2015) Part 12: Pediatric advanced life support: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation 132(18 suppl 2):S526–S542. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000266
23 European Resuscitation Council (2019) ERC Quality standards for cardiopulmonary resuscitation practice and training Available at: https://www.erc.edu/sites/5714e77d5e615861f00f7d18. Accessed 5 Dec 2019
24 Vlassakova B.G., Sinnott S.M., Askins N., Callahan M.X., Leahy I.C., Zurakowski D., Hickey P.R., Cravero J.P. The Anesthesia Perioperative “Call for Help”-Experience at a Quaternary Pediatric Medical Center: Analysis of 67,564 Anesthesia Encounters. Anesth. Analg. 2018;127:126–133. doi: 10.1213/ANE.0000000000003353.[PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
25 Habre W., Disma N., Virag K., Becke K., Hansen T.G., Jöhr M., Leva B., Morton N.S., Vermeulen P.M., Zielinska M., et al. Incidence of severe critical events

in paediatric anaesthesia (APRI-COT): A prospective multicentre observational study in 261 hospitals in Europe. Lancet Respir. Med. 2017;5:412–425. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30116-9. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
26 Kurth C.D., Tyler D., Heitmiller E., Tosone S.R., Martin L., Deshpande J.K. National Pediatric Anesthesia Safety Quality Improvement Program in the United States. Anesth. Analg. 2014;119:112–121. doi: 10.1213/ANE.0000000000000040.[PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
27 MacLennan A.I., Smith A.F. An analysis of critical incidents relevant to pediatric anesthesia reported to the UK National Reporting and Learning System, 2006–2008. Pediatr. Anesth. 2011;21:841–847. doi: 10.1111/j.1460-9592.2010.03421.x.[PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
28 Vlassakova B.G., Sinnott S.M., Askins N., Callahan M.X., Leahy I.C., Zurakowski D., Hickey P.R., Cravero J.P. The Anesthesia Perioperative "Call for Help"-Experience at a Quaternary Pediatric Medical Center: Analysis of 67,564 Anesthesia Encounters. Anesth. Analg. 2018;127:126–133. doi: 10.1213/ANE.0000000000003353.[PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
29 Haydar B., Baetzel A., Stewart M., Voepel-Lewis T., Malviya S., Christensen R. Complications Associated With the Anesthesia Transport of Pediatric Patients: An Analysis of the Wake up Safe Database. Anesth. Analg. 2019;131:245–254. doi: 10.1213/ANE.0000000000004433.[PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
30 Uffman J.C., Tumin D., Beltran R.J., Tobias J.D. Severe outcomes of pediatric perioperative adverse events occurring in operating rooms compared to off-site anesthetizing locations in the Wake up Safe Data-base. Paediatr. Anaesth. 2019;29:38–43. doi: 10.1111/pan.13549. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
31 Hall BL, Hamilton BH, Richards K, Bilimoria KY, Cohen ME, Ko CY. Does surgical quality improve in the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program: an evaluation of all participating hospitals.Ann Surg. 2009;250(3):361-377.
32 Senkubuge F, Modisenyane M, Bishaw T. Strengthening health systems by health sector reforms. Glob Health Action. 2014;7(1):235-46. doi: 10.3402/gha.v7.23568. - DOI - PMC -PubMed
33 Sacks E, Morrow M, Story W, Shelley K, Shanklin D, Rahimtoola M, et al. Beyond building blocks: Integrating community roles into health systems frameworks to achieve health for all. BMJ Global Health. 2019;3:e001384. doi: 10.1136/bmjgh-2018-001384. - DOI -PMC - PubMed
34 Recio RS, Pablo Alonso Pérez De Ágreda J, José Rabanaque M, Aguilar Palacio I. Understanding the Effect of Economic Recession on Healthcare Services: A Systematic Review. Iran J Public Health. 2022 Mar;51(3):490-502. doi: 10.18502/ijph.v51i3.8925. PMID: 35865061; PMCID: PMC9276592.
35 Pascarella G, Strumia A, Piliego C, Bruno F, del Buono R, Costa F, Scarlata S, Agrò FE (2020) COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. J Intern Med 288(2):189–204.. https://doi.org/10.1111/joim.13091
36 Neuschwander A et al, Br J Anaesth 2017;119:125-131
37 Schulz CM et al, BMC Anesthesiol 2016;16:4
38 Reich MR, Harris J, Ikegami N, Maeda A, Cashin C, Araujo EC, et al. Moving towards universal health coverage: lessons from 11 country studies. Lancet. 2016;387(10020):811–816. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60002-2. - DOI- PubMed
39 Lucy Gilson, Irene Akua Agyepong, Strengthening health system leadership for better governance: what does it take?, Health Policy and Planning, Volume 33, Issue suppl_2, July 2018, Pages ii1–ii4, https://doi.org/10.1093/heapol/czy052
40 Tomblin Murphy G, Mtey G, Nyamtema A, LeBlanc J, Rigby J, Abel Z, Mselle LT. Building leadership and managerial capacity for maternal and newborn health services. BMC Health Serv Res. 2022 Sep 7;22(1):1128. doi: 10.1186/s12913-022-08448-7. PMID: 36071415; PMCID: PMC9450380.

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.

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.

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:
Тобылбаева Зауре Сакановна – анестезиолог-реаниматолог КФ UMC Астана; магистрант 2 курса,кафедра «Общественное здоровье и социальные науки», ВШОЗ, zs.tobylbayeva@gmail.com, тел: 87474670528, Алматы
Баймуратова Майраш Аушатовна – к.м.н,кафедра «Общественное здоровье и социальные науки»,ВШОЗ, mairash@list.ru, тел: 87058301007, Алматы
Куракбаев Куралбай Куракбаевич – д.м.н,профессор, зав кафедрой «Экономика здравоохранения и страховой медицины», ВШОЗ, kurakbayev@mail.ru87012126956, Алматы
Рыскулова Алма-Гуль Рахимовна – асс профессор,зав кафедрой «Общественное здоровье и социальные науки»,ВШОЗ, r.alma@bk.ru, тел: 87015262869, Алматы
Кауышева Алмагуль Амангельдиновна – кмн, проректор по образовательной и научной деятельности КМУ «ВШОЗ», pro_ksph@mail.ru, +7 701 885 7877, Алматы
Ибраев Талгат Ергалиевич – директор КАД «Анестезиология и интенсивная терапия» КФ UMC, iteko@mail.ru, 87017368197, Астана

Алынды: 08 ақпан 2023 / Қабылданды: 27 наурыз 2023 / Онлайн жарияланды: 30 сәуір 2023 ж.
УДК: 615.451.16:582.79
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.29.30.032

А.К. Асылбаева, Т.С. Бекежанова, К.К. Кожанова
С.Д.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан

ТЮРИНГЕН ҮЛБІРЕГІ (LAVATERA THURINGIACA L.) СЫҒЫНДЫСЫ ҚОСЫЛҒАН ДӘРІЛІК ЗАТТЫҢ ОҢТАЙЛЫ ҚҰРАМЫН ТАҢДАУ

Түйін: *Дүниежүзі бойынша қазіргі уақытта дәрі-дәрмектерді пайдалану мөлшері жыл сайын артуда. Оның негізгі сепебтерінің бірі халықтың арасында ауру түрлерінің көбеюі, дәрі-дәрмекке деген микроағзалардың төзімділігінің артуы, сол себепті дәрінің әсерінің төмендеуі болып табылады. Зерттеу жүргізе отырып соңғы уақытта әлем бойынша вирустық ауру түрлері кеңінен таралғанын байқаймыз. Оның ең негізгі қоздырушыларының бірі микроағзалардың әсерінен туындайтын әртүрлі бактериялар екені анықталды. Осы зерттеу негізінде Қазақстан аумағында өсетін, микробқа қарсы белсенділік көрсететін Lavátera thuringíaca L. өсімдік шикізатынан таблетка алу көзделініп отыр. Зерттеу бойынша аталған дәрілік өсімдік экстракциясы арқылы таблетка алу және оның сапасын бағалау қарастырылып отыр. Қазіргі уақытта дәрілік формалардың ішінде ең көп таралғаны ол таблетка. Оны пайдалану ыңғайлылығымен, тазалық жағдайымен сонымен қатар сіңіру жылдамдығының жоғары болуын атап өтсек болады. Осы негізде Қазақстанда ең алғашқы рет тюринген үлбіregі (Lavátera thuringíaca L.) дәрілік өсімдік шикізаты негізінде алынған құрғақ экстракттың сапа көрсеткіштері анықталынды, фармако-технологиялық қасиеттеріне сәйкес толықтырғыштар таңдалынды, таблетканың оңтайлы құрамы таңдалынып алынды және алынған таблетканың сапа көрсеткіштері анықталынды.*
Өсімдік негізінде алынған дәрілік түрді қолданысқа енгізу, халықты дәрімен қамтамасыз етуді жетілдіру, әр түрлі аурулардың алдын алу мен емдеу денсаулық сақтаудың өзекті мәселелерін шешуге ықпал етеді, осы негізде тюринген үлбіregі (Lavatera thuringiaca L.) сығындысы негізінде алынған дәрілік заттың оңтайлы құрамын таңдау бойынша зерттеу нәтижелері берілді.
Түйінді сөздер: *дәрілік өсімдік шикізаты, дәрілік түр, микроағзалар,экстракт, бактерия, таблетка.*

А.К. Асылбаева, Т. С. Бекежанова, К. К. Кожанова
Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО СОСТАВА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА С ДОБАВЛЕНИЕМ ЭКСТРАКТА ХАТЬМА ТЮРИНГЕНСКОЙ (LAVATERA THURINGIACA L.)

Резюме: Во всем мире в настоящее время количество использования лекарств увеличивается с каждым годом. Одним из основных его причинов является увеличение заболеваемости среди населения, повышение устойчивости микроорганизмов к лекарствам и следовательно, снижение действия лекарств. Проводя исследование, мы видим, что в последнее время во всем мире широко распространены виды вирусных заболеваний. Было обнаружено, что одним из его основных патогенов являются различные бактерии, вызванные воздействием микроорганизмов. На основании настоящего исследования lavátera thuringíaca L, произрастающая на территории Казахстана, проявляет антимикробную активность и предполагается в получении таблеток из растительного сырья. В исследовании рассматривается

A. K. Asylbayeva, T.S. Bekezhanova, K.K. Kozhanova
S. D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

SELECTION OF THE OPTIMAL COMPOSITION OF THE MEDICINAL PRODUCT WITH THE ADDITION OF THE EXTRACT OF THURINGIAN HATMA (LAVATERA THURINGIACA L.)

Resume: All over the world, the number of drug use is currently increasing every year. One of its main causes is an increase in morbidity among the population, an increase in the resistance of microorganisms to drugs and, consequently, a decrease in the effect of drugs. Conducting a study, we see that recently types of viral diseases are widespread all over the world. It was found that one of its main pathogens are various bacteria caused by exposure to microorganisms. Based on this study, lavátera thuringíaca L, which grows on the territory of Kazakhstan, exhibits antimicrobial activity and is supposed to produce tablets from plant raw materials. The study examines the preparation of tablets by extraction of this medicinal plant and the assessment of its quality. Currently, among the dos-

получение таблеток путем экстракции данного лекарственного растения и оценка его качества. В настоящее время среди лекарственных форм наиболее распространенной является таблетка. Его можно отметить удобством в использовании, чистотой, а также высокой скоростью поглощения. На этой основе впервые в Казахстане определены показатели качества сухого экстракта, полученного на основе лекарственного растительного сырья хатьма тюрингенской (Lavátera thuringíaca L.) , выбраны наполнители в соответствии с фармако-технологическими свойствами, выбран оптимальный состав таблетки и определены показатели качества полученной таблетки.

Введение в действие лекарственной формы, полученной на растительной основе, совершенствование лекарственного обеспечения населения, профилактика и лечение различных заболеваний способствуют решению актуальных проблем здравоохранения, на этой основе используется результаты исследований по выбору оптимального состава лекарственного средства, полученного на основе экстракта хатьма тюрингенской (Lavatera thuringiaca L.).

Ключевые слова: лекарственное растительное сырье, лекарственная форма,микроорганизмы, экстракт, бактерии, таблетки.

age forms, the most common is a tablet. It can be noted for its ease of use, cleanliness, as well as high absorption rate. On this basis, for the first time in Kazakhstan, the quality indicators of the dry extract obtained on the basis of medicinal plant raw materials of the Thuringian khatma (Lavátera thuringiaca L.) were determined, fillers were selected in accordance with pharmacological and technological properties, the optimal composition of the tablet was selected and the quality indicators of the resulting tablet were determined. The introduction of a dosage form obtained on a plant basis, the improvement of the drug supply of the population, the prevention and treatment of various diseases contribute to solving urgent health problems, on this basis, the results of studies on the selection of the optimal composition of the medicinal product obtained on the basis of the extract of the Thuringian khatma (Lavatera thuringiaca L.) are used.

Keywords: medicinal plant raw materials, dosage form,microorganisms, extract, bacteria, tablets.

Кіріспе. ДДҰ мәліметтері бойынша қазіргі уақытта өсімдік негізіндегі дәрілік заттар мен препараттарды алу және оларды өндіріс жағдайында шығару жыл сайын артып келеді. Қазақстан Республикасында осы бағыттағы зерттеулерді жүргізуге мүмкіндік мол. Жергілікті флора биологиялық белсенді заттардың таусылмас көзі, онда тамырлы өсімдіктердің 6000 жуық түрі кездеседі, олар 1300 түр мен 159 тұқымдасқа жатады. Қазақстан флорасының ерекшелігі, белгілі бір географиялық икемділігі бар таксондарға – эндемиктерге бай екендігі, олардың саны бүгінде 515 түрге жетіп отыр. Қазақстанның фармацевтикалық өнеркәсібін импорттық дәрілік препараттарды алмастырушы отандық өнімдер ассортиментін кеңейте отырып дамыту қазіргі таңда осы саланың өзекті мәселелерінің бірі болып саналады.

Зерттеу жұмысының мақсаты: Тюринген үлбірегі (Lavátera thuringíaca L.) дәрілік өсімдік шикізаты экстракты қосылған таблетканың оңтайлы құрамының технологиясын таңдау. Алынған таблетканың сапасын бағалау.

Зерттеу жұмысының міндеттері: Тюринген үлбірегі сығындысы қосылған дәрілік заттың оңтайлы құрамын анықтау үшін келесідей міндеттер қойылды: дәрілік өсімдік шикізатынан экстракт алу, алынған фитосубстанцияның сапа көрсеткіштерін анықтау, таблеткаға қосылатын оңтайлы құрамды таңдап алу, таблетка алу және оның сапасын бағалау.

Зерттеу жұмысының тәжірибелік маңызы: Тюринген үлбірегінен экстракт алу, сығынды негізінде алынатын таблетканың параметрін таңдау. Дәрілік өсімдік шикізаты толық зерттелінбеген, нәтижесінде тюринген үлбірегі сығындысы қосылған таблетка алынды. Қорытындылай келе ұсынамыз: Тюринген үлбірегі сығындысы негізінде алынған әр түрлі таблеткалардың үлгісін ұсынамыз.

Соңғы жылдары кейбір ғалымдардың қызығушылығын туғызып отырған тюринген үлбірегі (Lavátera thuringíaca L.) өсімдігі биологиялық белсенді заттарға бай, халық медицинасында қабынуға және микробқа қарсы қолданылады [1]. Өсімдіктің қабынуға қарсы белсенділігі оның құрамындағы фенол қосылыстарының, яғни фенол қышқылы мен флавоноидтарға, ал микробқа қарсы белсенділігі эфир майларына байланысты екені анықталған [2].

С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ-нің Фармация мектебінде өсімдік шикізаты негізіндегі дәрілік заттардың құрамы мен технологиясын алу, стандарттау және тұрақтылыққа сынау бағытында ғылыми жұмыстар жүргізіледі. Магистерлік ғылыми тақырыпқа сәйкес тюринген үлбірегі (Lavátera thuringíaca L.) өсімдігінен әртүрлі әдістермен экстракттар алынды және оның негізінде таблетка дәрлік түр алу және сапасын бағалау бойынша зерттеулер жүргізілді [3-5].

Зерттеу материалдары мен әдістері. Зерттеу материалдарына тюринген үлбірегі (Lavátera thuringíaca L.) экстракты және таблеткалар өндірісінде қолданылатын көмекші материалдар алынды.

Белсенді зат ретінде тюринген үлбірегінің спирттік сығындысы қолданылды (Lavatera thuringiaca L.), алынған сығындының құрамы жоғарғы эффективті сұйықты хроматография әдісімен анықталды (алкалоидтар, флавоноидтар, фенол қышқылдары, эфир майлары, полисахаридтер), Jekern PS-40A ультрадыбыстық экстракциялық қондырғысында алынды. GMP талаптарына сай таблетка өндірісінде пайдаланылатын

келесідей толықтырғыштар таңдалынды, эксципиент-терден алынған – целлюлоза микрокристалды 101 (Dfe Pharma, Үндістан), магний стеараты (Brenntag, Германия), крахмал (Brenntag, Германия), коллидон (БАСФ СЕ, Германия). Қолданылатын субстанциялар фармакопеялық сапалы заттар. Фармацевтикалық өнімнің тәжірибелік-өнеркәсіптік үлгілерін өндіруде келесі жабдықтар пайдаланылды: А1-ИЖМ елегі (Ресей Федерациясы), араластырғыш ("Розенхайм" Германия), бір станциялы таблеткалық пресс CPR-6 (Италия), шаңсыздандырғыш ("Трансмедтех", Ресей Федерациясы), буып - түю желісі АУТ
Фармакологиялық-технологиялық зерттеулерде "хч" және "чда" санатындағы реактивтер мен еріткіштер және фармакопеялық сападағы стандартты үлгілер, сондай-ақ мынадай аспаптар мен жабдықтар пай-

Кесте 1 - Толықтырғыштардың технологиялық қасиеттері

Толықтырғыш	Фракционды құрамы, %					Үйілген масса, кг/м^3	Себілгіштігі, г/с	Нығыздалуы, кг
	>1,0 мм	1,0-0,5 мм	0,5-0,25 мм	0,25-0,1 мм	<0,1 мм			
МКЦ 101	0.3	12.4	60.5	16.1	10.28	550±25	3.4±0.5	8.5±0.6
МКЦ 102	6.5	58.0	25.5	25.5	50.0	550±20	4.5±0.3	8.0±0.3
Коллидон 90	-	25.0	5.0	12.0	15.0	280±10	4.5±0.5	7.0±0.7
МКЦ 101+коллидон 90	9.4	61.5	20.0	0.9	0.4	680±10	5.3±0.5	7.5±0.5
МКЦ 102+коллидон	9.6	60.1	17.5	6.0	65.0	640±25	4.0±0.45	8.0±0.75

Кесте 2 – Тюринген үлбірегі шөбінің экстрактысы қосылған таблетканың құрамы

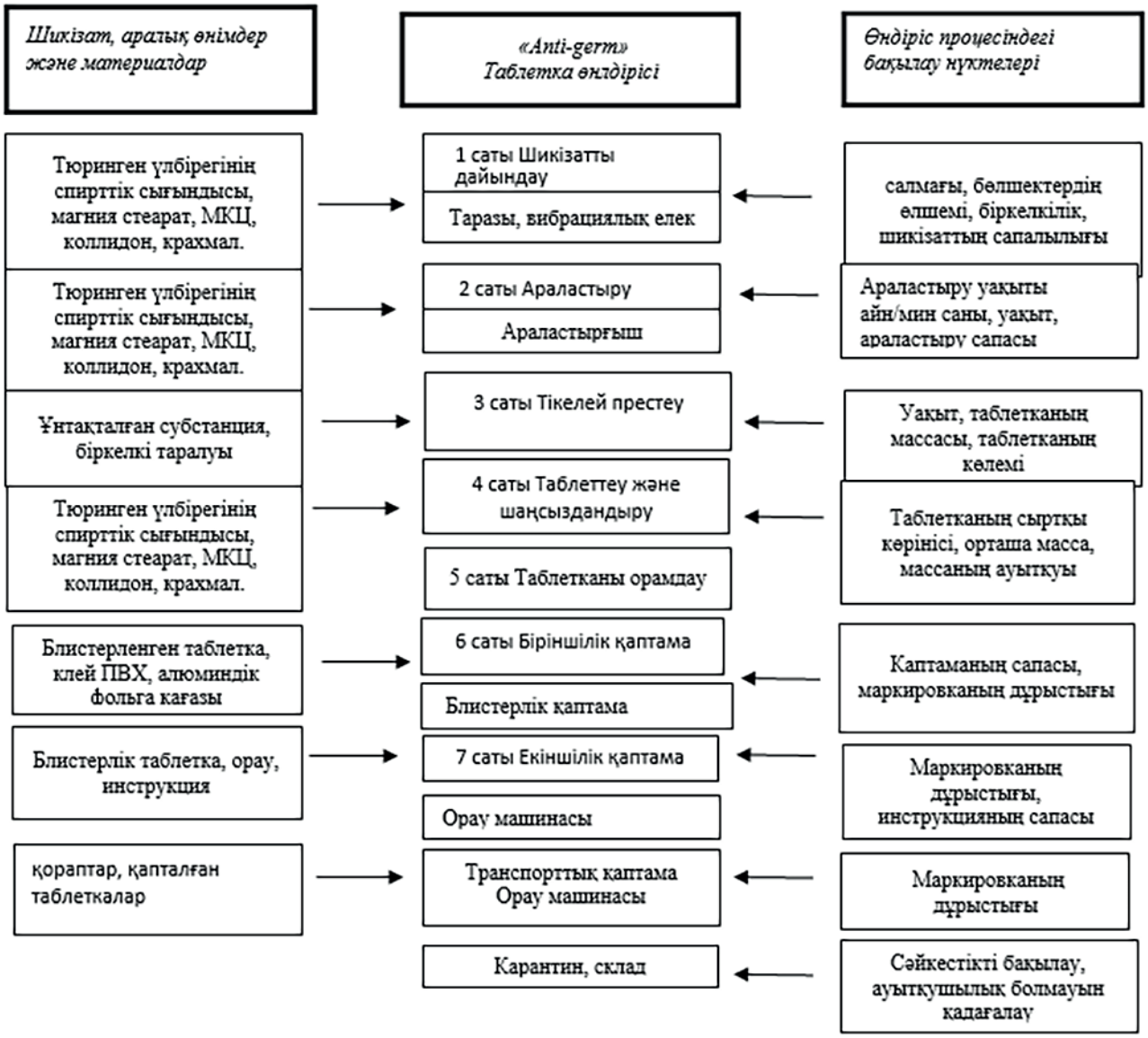
Құрамына кіретін ингредиенттердің атаулары	Құрамы, мг					
	1	2	3	4	5	6
Тюринген үлбірегінің сығындысы	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5
МКЦ 101	155.5	169.5	170.5	180.5	200.5	140.5
Коллидон	35	25	15	10	10	35
Магния стеарат	3.5	4.5	3.5	3.5	3.5	4.5
Крахмал (жүгері)	50.5	45.5	55.5	50.5	30.5	64.5
Барлығы	250	250	250	250	250	250

Кесте 3 - «Anti-germ» таблеткаларының сапа көрсеткішін анықтау

Сапа көрсеткіштері	Ауытқу нормалары	Сынақ әдістері
1	2	3
Сипаттамасы	Таблеткалар тегіс цилиндр тәрізді. Түсі ашық-сарыдан жасыл-сарыға дейін, өзіне тән исі мен дәмі бар.	ҚР МФ I, т. 1, 1.1 «Таблеткалар» мақаласы
Идентификациясы - терпен - бисаболол	Салыстыру ерітіндісінің хроматограммасында сары түске боялады.	ЖҚХ, ҚР МФ I, т. 1, 2.2.27
Орташа массасы және біркелкі массасы	0.250±5%	ҚР МФ I, т. 2.9.5
Ыдырағыштығы	Тазартылған суда 15 мин көп емес.	ҚР МФ I, т. 2.9.1
Микробиологиялық тазалығы	Препарат ҚР МФ I, т. 5.1.4, 3А категориясында көрсетілген талаптарға сай болуы қажет.	ҚР МФ I, т. 2.6.12 және 2,2.96.13
Сандық анықтау	7%-дан кем емес 7-8мкг/табл	ЖЭСХ, ҚР МФ I, т. 1, 2.2.29
Қаптау	Ұяшықсыз контурлы қаптама	АНҚ сәйкес
Таңбалау	Орамдаудың бекітілген макетін қараңыз	АНҚ сәйкес
Тасымалдау	МЕСТ 17768-90 сәйкес	МЕСТ 17768-90
Сақтау	Күн түсуден қорғалған , температура 250С аспайтын жерде	АНҚ сәйкес
Сақтау мерзімі	Шартты түрде 2 жыл	
Негізгі фармакологиялық әсері	Микробқа қарсы зат	

Кесте 4 - «Anti-germ» таблеткаларының тұрақтылығына зерттеудің тәжірибе- өндірістік сериялары

Серия №	Серия көлемі	Шығарылған күні	Зерттеуге ұсынылған уақыты (айлармен)
А221001	100	Қараша 2022	0,3.
А221002	100	Қараша 2022	0,3.
А221003	100	Қараша 2022	0,3.



даланылды: аналитикалық таразылар SPU 402, ZT 222 таблеткаларының ыдырауын анықтау сынағышы, ("ERWEKA", Германия), DT 820 таблеткаларының ерігіштігін анықтау сынағышы ("ERWEKA", Германия), TVN 225 ("ERWEKA", Германия) таблеткаларының беріктігін анықтайтын тестер, ШС-80-01 кептіру шкафы, waters 1525 HPLC моделі.

Таблеткалар құрамын таңдау үшін эксперименталды құрамдарға алынған таблеткаланушы массаның себілгіштігін, престелгіштігін, фракциялық құрамын, ылғалдылығын, гигроскопиялығын, сонымен қатар алынған таблеткалардың механикалық беріктігін, ыдырағыштығын және биологиялық белсенді заттардың босап шығу толықтығы мен жылдамдығын анықтайтын тесттер қолданылды. Таблеткалардың негізгі сапа көрсеткіштері ҚР МФ талаптарына сәйкес жүргізілді.

Нәтижелер мен талқылаулар. Клиникаға дейінгі зерттеулер негізінде фармацевтикалық өнімнің бір реттік және тәуліктік дозасы эксперименталды түрде анықталынды: бір реттік доза – дене салмағының 5 мг/кг-нан 1,8 г/кг-ға дейін, тәуліктік доза-21 мг / кг - нан 5 г/кг-ға дейін.

Фармако-технологиялық көрсеткіштерге сәйкес әртүрлі құрамды толықтырғыштарға зерттеулер жасалды: фракционды құрам, себілгіштік, үйілген масса, нығыздалуы. Алынған мәліметтерге сәйкес эксцепиенттердің оңтайлы композициясы алынды. Тұрақтандырғыш, қоюландырғыш және толтырғыш ретінде микрокристалды целлюлоза, дәрілік заттарды микрокапсуляциялау үшін көмекші зат ретінде коллидон, сырғанатқыш және антифрикционды зат ретінде магния стеарат, таблетканың су өткізгіштігін жақсарту үшін және оның еруіне, ыдырауына ықпал ету үшін жүгері крахмалы қолданылды (1-кесте).

Белсенді субстанцияның фармако-технологиялық қасиеттеріне сәйкес тікелей престеу әдісі таңдап алынды және таблетка құрамы анықталды. Алынған таблетка «Anti-germ» атауымен ұсынылып отыр (2-кесте). «Anti-germ» таблеткаларының кейбір сапа көрсеткішін анықтау ҚР МФ талаптарына сәйкес сипаттамасы, орташа массасы және біркелкі массасы, ыдырағыштығы, микробиологиялық тазалығы, қаптау, тасымалдау анықталынды (3-кесте).

Технологиялық тұрғыдан "Anti-germ" таблеткаларын өндіру процесі келесі технологиялық кезеңдерден тұрады: шикізатты дайындау, араластыру, тікелей престеу, таблеткалау, шаңсыздандыру, орау (1-сурет). Технологиялық процестің алдында шикізаттың сапасына бағалау жүргізу, сусымалы заттардың фракциялық құрамы біркелкі болмаған жағдайда, елеу операциясы жүргізіледі.

Тұжырым. Әдеби шолу негізінде өсімдік шикізаттары негізінде алынатын емдік-профилактикалық мақсаттағы дәрілік заттардың ассортиментін кеңейту қажеттілігі анықталды. Осыған орай тюринген үлбірегі (Lavátera thuringíaca L.) экстракты қосылған таблеткалардың оптимальды

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1 Донецкая Е. Лекарственные растения в быту, медицине, косметике. Описание растений, выращивание и сбор, сроки хранения, показания, рецепты, противопоказания, косметика. – М., 2015. – Т.1: – С.448: ил. – (Популярная энциклопедия).

2 Азарова, О.В. Флавоноиды: механизм противовоспалительного действия / О.В. Азарова, Л.П. Галактионова // Химия растительного сырья. – 2012. – № 4. – С. 61–78.

3 Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – Алматы: Издательский дом «Жибекжолы», 2008. - Т.1. - 592 с.

4 Изучение фармакологической активности полисахаридов хатьмы тюрингенской (Lavatera thuringiaca L.) и сиды многолетней (Sida napaea Cav.) / В.Г. Беликов, Л.М. Макарова, С.В. Меньков и др. // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. – Пятигорск, 2007. – Вып. 62. – С. 438-440.

5 Пастушенков Александр Леонидович., Лекарственные растения и лекарственное растительное сырье с противомикробным действием как путь преодоления лекарственной устойчивости микроорганизмов к действию антибактериальных препаратов// Россия, г. Санкт-Петербург, 2018.-С. 20-24

REFERENCES

1 Donetskaya E. Medicinal plants in everyday life, medicine, cosmetics. Description of plants, cultivation and collection, shelf life, indications, recipes, contraindications, cosmetics. – M., 2015. – Vol.1: – p.448: ill. – (Popular Encyclopedia).

2 Azarova, O.V. Flavonoids: mechanism of anti-inflammatory action / O.V. Azarova, L.P. Galaktionova // Chemistry of plant raw materials. - 2012. – No. 4. – pp. 61-78.

3 State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan. – Almaty: Publishing house "Zhibekzholy", 2008. - Vol.1. - 592 p.

4 The study of the pharmacological activity of polysaccharides of Thuringian witch (Lavatera thuringiaca L.) and perennial sida (Sida napaea Cav.) / V.G. Belikov, L.M. Makarova, S.V. Menkov et al. // Development, research and marketing of new pharmaceutical products: collection of scientific tr. – Pyatigorsk, 2007. – Issue. 62. – pp. 438-440.

5 Pastushenkov Alexander Leonidovich, Medicinal plants and medicinal plant raw materials with antimicrobial action as a way to overcome drug resistance of microorganisms to the action of antibacterial drugs// Russia, St. Petersburg, 2018.-pp. 20-24

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.

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.

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:
Асылбаева Айзат Кенесбековна – магистрант 2 курса, кафедра инженерных дисциплин, НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова». aizatasilbaeva@gmail.com, 0000-0002-0687-1080.
Бекежанова Толкын Слямовна – Ph.D, доцент, кафедра инженерных дисциплин, НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова». tolkyn1984@mail.ru, 0000-0002-6088-5002.
Кожанова Калданай Каржауовна – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующая кафедрой «Инженерных дисциплин», НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», 0000-0003-1512-6442.

Алынды: 25 қаңтар 2023 / Қабылданды: 13 наурыз 2023 / Онлайн жарияланды: 30 сәуір 2023 ж.
УДК 615.454.124
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.98.19.033

Р.М. Анарбаева, П.М. Махмудова
«Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы

ҚҰРАМЫНДА ЗЫҒЫР ДӘНІ МАЙЫ БАР ЖАҒАР МАЙДЫҢ БИОЖЕТІМДІЛІГІН ЗЕРТТЕУ (IN VITRO)

Түйін: *Құрамында зығыр дәні майы бар эмульсиялық негізде теріні жұмсартатын, жара жазатын әсері бар 10 дерматологиялық жағар май модельдері Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясының жұмсақ дәрілік түрлерге қойылатын нормативтік талаптарына негізделе отырып дайындалды. Олардың ішінен оңай жағылуы, біртекті консистенциясы, теріде майлы із қалдырмауы бойынша 4 композиция биофармацевттік зерттеулер жүргізуге таңдалды. Таңдалған жағар май модельдеріне желатинді гельге тікелей диффузия әдісімен биофармацевттік зерттеулер жүргізілді. Белсенді заттардың ең жылдам және толық шығарылуын қамтамасыз ететін оптимальды жағар май негізі – №9 жағар май моделі болатыны анықталды.*
Түйінді сөздер: *жағар май, жағар май негіздері, зығыр дәні майы, биофармацевттік зерттеу, тікелей диффузия әдісі, жұмсақ дәрілік түрлер, in vitro.*

Р.М. Анарбаева, П.М. Махмудова
АО "Южно-Казахстанская медицинская академия",
г. Шымкент, Республика Казахстан

ИЗУЧЕНИЕ БИОДОСТУПНОСТИ МАЗИ, СОДЕРЖАЩЕЙ ЛЬНЯНОГО МАСЛА (IN VITRO)

Резюме: На основе современных нормативных требований к мягким лекарственным формам Государственной фармакопеи Республики Казахстан подготовлено 10 моделей дерматологических мазей со смягчающим и ранозаживляющим действиями на эмульсионной основе, содержащей льняное масло. Среди них для биофармацевтических исследований были отобраны 4 композиции, исходя из их легкости нанесения, однородной консистенции и отсутствия жирного следа на коже. Биофармацевтические исследования были проведены на выбранных моделях мазей методом прямой диффузии в желатиновый гель. Определено, что оптимальной основой мази, обеспечивающей наиболее быстрое и полное высвобождение действующих веществ, является модель основы №9.
Ключевые слова: мази, основы для мазей, льняное масло, биофармацевтическое исследование, метод прямой диффузии, мягкие лекарственные формы, in vitro.

R.M. Anarbayeva, P.M. Makhmudova
«South Kazakhstan Medical Academy» JSC,
Shymkent, Republic of Kazakhstan

STUDY OF THE BIOAVAILABILITY OF OINTMENT CONTAINING LINSEED OIL (IN VITRO)

Resume: Based on the regulatory requirements for soft medicinal forms of the State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan, 10 models of dermatological ointments with softening and wound healing action, containing linseed oil on an emulsion base have been prepared. Among them, 4 compositions based on their ease of application, homogeneous consistency and the absence of a greasy trace on the skin were selected for biopharmaceutical research. Biopharmaceutical researches were carried out on selected models of ointments by direct diffusion into gelatin gel. It has been determined that the optimal base of the ointment, which provides the most rapid and complete release of active substances, is base model № 9.
Keywords: ointments, bases for ointments, linseed oil, biopharmaceutical research, direct diffusion method, soft medicinal forms, in vitro.

Кіріспе. Жараларды жазатын, теріні қалпына келтіретін әсері бар тиімді дермотологиялық фитопрепараттарды әзірлеу көптеген жылдар бойы медицинаның өзекті мәселелердің бірі болып табылады. Импортталатын бірқатар дәрілік препараттарды алмастыру және жергілікті шикізат негізінде отандық біреген препараттарды жасау мақсатында зығыр дәні майымен жағар май құрамын жасау үшін кешенді зерттеу жүргізілді.

Зығыр дәні майы (Linum usitatissimum Seed Oil) ком-

понеттері антиоксидантты, вирусқа қарсы, бактерицидті, фунгицидті, қабынуға және атеросклерозға қарсы қасиеттерге ие [1,2].

Жағар майлар – бұл теріге, жараның бетіне және шырышты қабатқа жергілікті немесе резорбтивті қолдануға арналған жұмсақ дәрілік түрлер. Жағар майлар – әсер етуші зат пен негіздердің медициналық мақсатын анықтайтын дәрілік заттардан тұрады. Қазіргі уақытта жағар майлар емдік және профилактикалық мақсатта медицинаның әртүрлі салаларында қолданылады: дерматологияда,стоматологияда, хирургияда, офтальмологияда, ревматологияда және т.б. [3].

Заманауи биофармацевттік тұжырымдамаға сәйкес жұмсақ дәрілік түрлерді жасау кезінде қажетті терапевттік әсерге қол жеткізу үшін дәрілік заттардың физикалық-химиялық қасиеттерін, аурудың сипатын, терінің күйін ғана емес, сонымен қатар көмекші заттардың қасиеттерін, атап айтқанда, жағар май технологиясында – негіздің қасиеттерін де ескеру қажет.

Жұмсақ дәрілік түрлерді жасау кезінде таңдалған жағар май негізі – теріге аллергиялық реакциялар туғызбайтын pH мәнін қамтамасыз етуі керек, терінің бетіне оңай, біркелкі жағылатын және жеңіл консистенцияға ие болуы тиіс.

Көмекші заттар ретінде жағар май негіздері дәрілік компоненттердің босатылуы мен сіңуін қамтамасыз ете отырып, емдік әсерге айтарлықтай септігін тигізеді [4].

Биофармация саласындағы зерттеулердің қазіргі деңгейі барынша ұтымды және тиімді дәрілік препараттар мен дәрілік түрлерді жасауға, жаңа қосымша заттарды іздеуге, технологиялық процестерді жетілдіруге жаңаша көзқараспен қарауға мүмкіндік береді.

Биофармацияның дамуымен дәрілік препараттардың сапасын бағалауда in vitro тәжірибелері әсер етуші заттардың босап шығуын анықтау ерекше орын алады. Дәрілік түрлердің босап шығуын зерттеу препараттың тиімділігіне әсерін қамтамасыз ететін негіздер мен басқа да қосымша заттарға салыстырмалы зерттеу жүргізуге мүмкіндік береді [5].

Зерттеудің мақсаты: Құрамында зығыр дәні майы бар жағар май композицияларын дайындау, дәрілік заттың ең жылдам және толық шығарылуын қамтамасыз ететін негіз моделін биофармацевттік әдіспен анықтау.

Зерттеу материалдары мен әдістері

Белсенді зат ретінде зығыр дәні майы алынды. Жағар май негізі үшін келесі компоненттер таңдалды: ақ вазелин, сусыз ланолин, тазартылған су, аэросил, ПЭО - 400, ПЭО - 1500, цетил спирті, оливем 1000, эмульгатор Т-2 және т.б. Барлық қолданылған компоненттер нормативтік құжаттаманың барлық талаптарына сәйкес келеді.

Полиқанықпаған май қышқылдарының (олеин, линол және α-линолен және т.б.) жағар май негіздерінен бөлінуін зерттеу үшін желатинді гельге тікелей диффузия әдісі қолданылды.

Зерттеу нәтижелері және оларды талқылау.

Жұмсақ дәрілік түрлердің композициялық құрамын жасау кезінде жағар май негізінің компоненттерін мұқият таңдау – дәрілік түрдің белсенді заттарының бөлінуіне, яғни, терапевтік әсердің көрінуі дәрежесіне тікелей әсер ететіндігін ескеру қажет.

Жағар майдың оңтайлы негіз құраушы компонентін таңдау кезінде белсенді заттың – зығыр дәні майының қасиеттері ескерілді. Жағар май композицияларын жасау үшін әртүрлі гидрофильді, гидрофобты және эмульсиялық жағар май негіздері қолданылды. Жағар май негіздерінің ішінен оңтайлы модельді таңдау үшін гельге тікелей диффузия әдісін қолдана отырып, биофармацевттік зерттеулер жүргізілді.

Әр түрлі жағар май негізін қолдана отырып, 20 %-дық концентрацияда он жағар май үлгісі дайындалды. Құрамында зығыр дәні майы бар жағар май композицияларының құрамы 1-кестеде келтірілген.

Белсенді заттардың шығарылу дәрежесісін анықтау бойынша биофармацевттік зерттеулер жүргізу үшін дайындалған 10 жағар май модельдерінің ішінен консистенциясы, жағылуы бойынша қанағаттанарлық көрсеткіштерге ие 4 модель таңдалып алынды.

Жағар майдың құрамынан белсенді қосылыстардың бөлінуін талдау бойынша биофармацевттік зерттеулерді жүргізу үшін in vitro «тікелей диффузия» әдісі қолданылды. Бұл әдіс бойынша жағар май сынамасын арнайы реагент (темір хлориді (III)) қосылған желатинді гель ойығына орналастырып, алынған нәтижені сызғышпен өлшеу арқылы жүргізілді.

Алдымен желатинді гельдің оптимальды концентрациясын таңдау экспериментальды тәсілмен жүзеге асырылды. Ол үшін 3%, 6% және 10 % желатинді гельдер дайындалды. 3% дайындалған ерітінді өз формасын ұстамайтын сұйық зат түрінде болды. Келесі 6% желатин ерітіндісі – қою, жағар майды енгізуге қолайсыз қоймалжың жұмсақ масса түрінде, ал 10% ерітінді – қатты, өз қалыбын ұстайтын гель ретінде қалыптасты. Зерттеулер 10% желатинді гельде жүргізілді.

Жағар май модельдерін желатинді гель табақшаларындағы ойықтарға шыны таякша аркылы енгізілді. Табақшалар нөмірленді, 37°С температурадағы термостатқа салынды. Дәрілік зат жағар майдан босап, реактивпен боялған аймақ түзеді. Әр жағар май моделінің диффузиясының боялған аймақтарының диаметрін 1, 2, 3, 4, 5 және 6 сағаттан кейін өлшенді. Алынған нәтижелер 2-кестеде енгізілді.

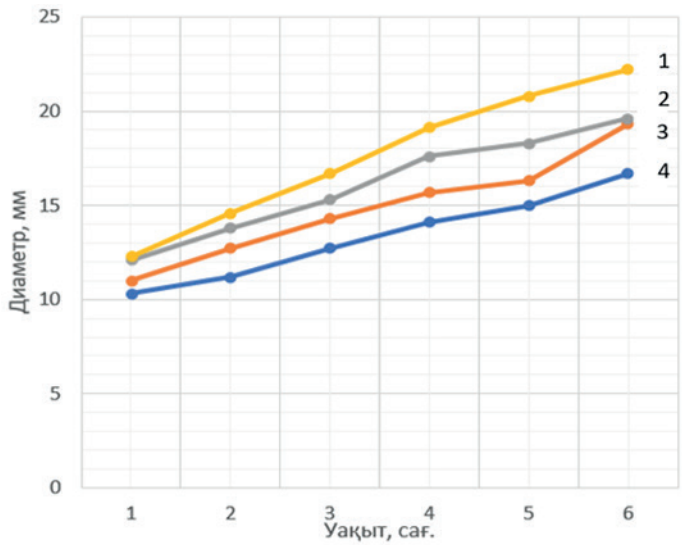
Жағар май биожетімділігі белсенді компоненттердің желатинді гельге диффузиясыны кинетикасы бойынша бағаланды. Эксперименттер Петри табақшаларында белсенді қосылыстардың бөліну дәрежесі, яғни боялған аймақтардың диаметріне қарай бағаланды. Дайындалған жағар май құрамдарынан полиқанықпаған қышқылдардың бөліну нәтижелерінің қисықтары ұсынылды (1-сурет). Боялған аумақтың диаметрі 1 сағаттық тәжірибеден кейін № 10 жағар май моделінде 10,3 мм, ал №4, №8 және №9 үлгілерде 11,0 -12,5

Кесте 1 - Экспериментальды жағар май модельдері

№	Жағар май компоненттері	Модельдер									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	Зығыр дәні майы	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
2	Димексид								5,0	5,0	
3	Ақ медициналық вазелин	11,0	48,0		42,5		16,5	11,0	40,0	40,0	40,0
4	Вазелин майы	9,0					9,0	9,0			
5	Цетил спирті	6,0									
6	Оливем 1000	4,0					6,0	4,0			
7	Эмульгатор Т-2		8,0		7,5				10,0	10,0	
8	ПЭО-400			63,0							
9	ПЭО-1500			17,0							
10	Цетилстеарил спирті							6,0			
11	Метилцеллюлоза					4,0					
12	Ши майы						6,5		4,0		
13	Глицерин					16,0					
14	Аэросил				5,0						
15	Сусыз ланолин										40,0
16	Тазартылған су	50,0	24,0		25,0	60,0	42,0	50,0	21,0	25,0	
Жалпы		100,0									

Кесте 2 - Зығыр дәні майының жағар майлардан босатылу кинетикасы

№	Жағар май модельдері	Уақыт, сағ. / Боялған аумақтың диаметрі, мм					
		1	2	3	4	5	6
1	№4 жағар май	11 ± 0,58	12,7 ± 0,78	14,3 ± 0,37	15,7 ± 0,4	16,3 ± 0,67	18,3 ± 0,78
2	№8 жағар май	12,1 ± 0,55	13,8 ± 0,35	15,3 ± 0,79	17,6 ± 0,69	18,3 ± 0,58	19,2 ± 0,47
3	№9 жағар май	12,5 ± 0,38	14,9 ± 0,58	16,7 ± 0,37	19,1 ± 0,79	20,8 ± 0,35	22,2 ± 0,64
4	№10 жағар май	10,3 ± 0,52	11,2 ± 0,49	12,7 ± 0,41	14,1 ± 0,32	15 ± 0,58	16,7 ± 0,39



Белгіленуі	Жағар май моделі
1	№ 9
2	№ 8
3	№ 4
4	№ 10

Сурет 1 - Белсенді заттардың жағар майдан бөліну дәрежесін биофармацевттік бағалау нәтижелері

мм диапазонында өзгерді. Эксперименттік зерттеудің соңғы кезеңінде алынған нәтижелер бойынша ең көп мөлшерде белсенді заттардың босатылуын №9 жағар май моделі көрсетті, көрсеткіш - 22,2 мм-ді құрады. Ал қалған үлгілер нәтижелері 16,3-19,2 мм аралығында болды.

Белсенді заттардың желатинді гельге шығарылуын бақылаудың соңғы кезеңінде ең төменгі нәтижені №10 құрам көрсетті.

Биофармацевттік зерттеулердің нәтижелерінен зығыр дәні майын қолдана отырып, жағар май дайындау үшін оңтайлы негіз – эмульсиялық негіз деген қорытынды шығады. Оның құрамында димексид, вазелин, эмульгатор Т-2, тазартылған су болатын эмульсиялық негіздегі жағар май моделінен (№9) белсенді зат ең көп мөлшерде босап шығатыны анықталды.

Жүргізілген зерттеулер нәтижесіне сүйене отырып, өзінің біртекті консистенциясы, оңай жағылу сипаты, майлы із қалдырмауы және әсер етуші заттардың босап шығу жылдамдығы мен дәрежесі бойынша зерттелген жағар майлардың ішінен № 9 модель таңдалып алынды.

ҚОРЫТЫНДЫ

1. Құрамында зығыр дәні майы бар жағар майдың композициясы дайындалды.
2. Оңтайлы жағар май негізін таңдау үшін биофармацевттік зерттеулер (in vitro) жүргізілді.
3. Жүргізілген биофармацевттік зерттеулер құрамына «Ақ вазелин, эмульгатор Т-2, димексид және тазартылған су (8:2:1:5) » кіретін №9 жағар май негізі – зығыр дәні майы құрамындағы полиқанықпаған май қышқылдарының максималды шығарылуын қамтамасыз ететінін көрсетті.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1 Beroual K, Agabou A, Abdeldjelil MC, Boutaghane N, Haouam S, Hamdi-Pacha Y. Evaluation of crude flaxseed (Linum usitatissimum L) oil in burn wound healing in new zealand rabbits. Afr J Tradit Complement Altern Med. 2017 Mar 1;14(3):280-286. [PubMed] URL: https://is.gd/QPf3hn (дата обращения: 28/12/2022).
2 Назарова З. А., Туреева Г. М., Файзуллаева Н. С., Хусенова Ш. Ш. Определение биологической доступности и фармакологической активности аппликационных лекарственных форм //Science Time. 2019. №3 (63). URL: https://is.gd/cPsKNF (дата обращения: 27.12.2022).
3 Ерофеева Л.Н., Сучкина Д.А. Изучение факторов, влияющих на высвобождение лекарственных средств из мазей. Медицина 2019; 7(4): 34-42. URL: https://www.fsmj.ru/015394.html (дата обращения: 02.01.2023).
4 Мальцева В.К., Куличенко Е.О., Степанова Э.Ф. Разработка и биофармацевтическая характеристика мази флебопротекторного действия, содержащей флавоноидный комплекс //Научное обозрение. Медицинские науки. – 2021. – № 2 – С.40-45; URL: https://is.gd/KMoSD5 (дата обращения: 28.12.2022).
5 Спрингфелтер М. Мягкие лекарственные формы для наружного применения // Фармацевтическая отрасль. – 2015. – № 5 (52). – С. 16 – 21. URL: https://is.gd/uCo0WN (дата обращения: 27.12.2022).

REFERENCES

1 Beroual K, Agabou A, Abdeldjelil MC, Boutaghane N, Haouam S, Hamdi-Pacha Y. Evaluation of crude flaxseed (Linum usitatissimum L) oil in burn wound healing in new zealand rabbits. Afr J Tradit Complement Altern Med. 2017 Mar 1;14(3):280-286. [PubMed] URL: : https://is.gd/QPf3hn (date of application: 28/12/2022).
2 Nazarova Z. A., Tureeva G. M., Feyzullaeva N. S., Khusainova Sh. Sh. Opredelenie biologicheskoy dostupnosti I pharmacologicheskoy aktivnosti applikasionnix lekarstvennix form//Science Time. 2019. №3 (63). URL:https://cyberleninka.ru/article/n/opredelenie-biologicheskoy-dostupnosti-i-farmakologicheskoy-aktivnosti-applikatsionnyh-lekarstvennyh-form (data abratsheniya: 27.12.2022).
3 Erofeeva L.N., Suchkina D.A. Study of factors influencing the release of drugs from ointments. Medicine 2019; 7(4): 34-42. URL: https://www.fsmj.ru/015394.html (date of application: 02.01.2023).
4 Maltseva V.K., Kulichenko E.O., Stepanova E.F. Development and biopharmaceutical characteristics of a phleboprotective ointment containing a flavonoid complex // Scientific Review. Medical sciences. – 2021. – No. 2.– p.40-45; URL: https://is.gd/KMoSD5 (date of application:12/28/2022).
5 Springfelter M. Soft dosage forms for external use // Pharmaceutical industry. –2015. – № 5(52).–Pp.16–2. URL: https://is.gd/uCo0WN (date of application: 27.12.2022).

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.

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.

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:
Анарбаева Рабиға Муталиевна – фармация ғылымдарының кандидаты, профессор міндетін атқарушы, «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ e-mail: rabiga.rm@mail.ru
Махмудова Парида Максутовна – «Фармация» білім беру бағдарламасының 2 курс магистранты, «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ. e-mail: parida.maxmudova@bk.ru Тел: +7 778 740 44 07

Получена: 07 февраля 2023 / Принята: 24 марта 2023 / Опубликована online: 30 апреля 2023 г.
УДК 615.454.14:615.454.12
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.12.88.034

Шилов С.В.[1,2], Устенова Г.О.[1], Коротецкий И.С.[2], Киекбаева Л.Н.[1,3], Азимханова Б.Б.[1], Зубенко Н.В.[2], Иванова Л.Н.[2]
[1]Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан
[2]АО «Национальный центр противоинфекционных препаратов», Алматы, Казахстан
[3]Казахстанско-Российский медицинский университет, Алматы, Казахстан

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ МАЗИ С СУХИМ ЭКСТРАКТОМ КОРНЯ ONOSMA GMELINII

Резюме. *В статье представлены результаты разработки рациональной технологии получения мягкой лекарственной формы с сухим экстрактом корня Onosma gmelinii. Опытным путем доказана целесообразность получения мази, обладающей противомикробными свойствами, на гидрофобной основе, содержащей 0,3 % сухого экстракта корня Onosma gmelinii.*
Ключевые слова: *экстракт, Onosma gmelinii, шиконин, мягкая лекарственная форма, мазевая основа, термостабильность, противомикробная активность.*

Шилов С.В.[1,2], Устенова Г.О.[1], Коротецкий И.С.[2], Киекбаева Л.Н.[1,3], Азимханова Б.Б.[1], Зубенко Н.В.[2], Иванова Л.Н.[2]
[1]С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медициналық университеті, Алматы, Қазақстан
[2]«Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы» АҚ, Алматы, Қазақстан
[3]Қазақстан Ресей медициналық университеті, Алматы, Қазақстан

ONOSMA GMELINII ТАМЫРЫНЫҢ ҚҰРҒАҚ СЫҒЫНДЫСЫ БАР ЖАҚПАМАЙ АЛУДЫҢ ТЕХНОЛОГИЯСЫ МЕН ҚҰРАМЫН ӘЗІРЛЕУ

Түйін. Мақалада Onosma gmelinii тамырының құрғақ сығындысы бар жұмсақ дәрілік қалып алудың оңтайлы технологиясын әзірлеу нәтижелері келтірілген. Onosma gmelinii тамырының 0,3% құрғақ сығындысы бар гидрофобты негіздегі микробқа қарсы қасиеттері бар жақпамай алудың орындылығы тәжірибе жүзінде дәлелденді.
Түйінді сөздер: сығынды, Onosma gmelinii, шиконин, жұмсақ дәрілік қалып, жақпамай негізі, термотұрақтылық, микробқа қарсы белсенділік.

Shilov S.V.[1,2], Ustenova G.O.[1], Korotetskiy I.S.[2], Kiyekbayeva L.N.[1,3], Azimkhanova B.B.[1], Zubenko N.V.[2], Ivanova L.N.[2]
[1]S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan
[2]"Scientific Center of Anti-Infectious Drugs" JSC, Almaty, Kazakhstan
[3]Kazakh-Russian Medical University, Almaty, Kazakhstan

DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY FOR OBTAINING OINTMENT WITH DRY EXTRACT OF ONOSMA GMELINII ROOT

Resume. This article presents the results of the development of a rational technology for obtaining a semi-solid dosage form with a dry extract of Onosma gmelinii root. The expediency of obtaining an ointment with antimicrobial properties on a hydrophobic basis containing 0.3 % dry extract of Onosma gmelinii root has been experimentally proven.
Keywords: extract, Onosma gmelinii, shikonin, semi-solid dosage form, ointment base, thermal stability, antimicrobial activity.

Введение. Во всем мире неуклонно растет интерес к лекарственным препаратам растительного происхождения. В большинстве случаев такие препараты содержат сбалансированный состав биологически активных веществ (БАВ), не вызывающих токсических, аллергических, раздражающих реакций, и, при этом, оказывающих высокую терапевтическую активность при различных заболеваниях [1].

В отличие от синтетических препаратов применение препаратов растительного происхождения не вызывает побочных действий, в том числе появления резистентных штаммов микроорганизмов, что особенно важно при длительном лечении ран, сопровождающихся воспалительными процессами.
Рациональное сочетание растительных экстрактов с различными вспомогательными веществами, разра-

ботка состава мягкой лекарственной формы наружного и местного применения, способны значительно расширить терапевтические возможности лекарственных препаратов для лечения и профилактики многих заболеваний [2]. Мазевая основа не только придает определенный объем, консистенцию мази, но и обеспечивает оптимальную скорость высвобождения лекарственного вещества, а, следовательно, и степень выраженности фармакологического действия [3].

Одним из видов растительного сырья, на основе которого возможно создание новых высокоэффективных лекарственных препаратов, является многолетнее травянистое растение Оносма гмелина (Onosma gmelinii), широко распространенное в Восточной Сибири и Средней Азии [4]. Проведенные ранее исследования позволили изучить состав БАВ различных экстрактов из корня Onosma gmelinii, наиболее значимыми из которых являются шиконин и его производные. Экстракты проявили фармацевтическую активность в отношении грамположительных бактерий, дрожжеподобных грибов и различных субтипов вируса гриппа А [5].

Целью данного исследования являлась разработка мягкой лекарственной формы с сухим экстрактом корня Onosma gmelinii, проявляющей наиболее высокую терапевтическую эффективность.

Материалы и методы исследования. Лекарственный препарат – сухой экстракт корня Onosma gmelinii; основообразующие компоненты – вазелин, ланолин безводный, воск желтый, парафин твердый, аэросил, масло подсолнечное, карбопол, гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), 10 % гидроксид натрия, поливинилпирролидон (ПВП), Твин 80, нипагин-нипазол (2:1), вода очищенная.

Определение фармацевтической доступности составов методом диффузии в агаровый гель. Готовили 2 % раствор агара на стандартном растворе (натрия хлорида 8,9 г; калия хлорида 0,3 г; кальция хлорида 0,33 г; воды очищенной до 1000 мл). В качестве индикатора, взаимодейсвующего с активными веществами экстракта (нафтохинонами), добавляли 10 % раствора гидроксида натрия [6]. Горячий раствор разливали в чашки Петри и охлаждали. В сформировавшемся геле через 24 часа вырезали диски полым металлическим цилиндром с диаметром 8 мм. В образовавшиеся лунки вносили по 0,5 г испытуемых образцов лекарственных форм. Диаметр диффузии замеряли после 24 ч выдерживания чашек Петри в термостате при температуре 37 °С. Все исследования проводились в трех повторах.

Определение термостабильности составов. По 10,0 г каждой исследуемой мази помещали в пробирку с плотной пробкой таким образом, чтобы слой мази был максимально плотным и однородным. Далее одну серию пробирок выдерживали в течение 24 ч в термостате при температуре 37 °С, другую – в морозильнике при минус 20 °С, затем оттаивали. Все исследования проводились в трех повторах.

Определение противомикробного действия. Определение противомикробного действия исследуемых образцов проводили методом диффузии в агар в опытах in vitro (способ «колодцев») [1]. На поверхность агара в чашках Петри одинакового диаметра делали посев сплошным газоном стандартных взвесей используемых тест-культур (Staphylococcus aureus ATCC 6538-P, Staphylococcus aureus ATCC BAA-39 (множественная лекарственная устойчивость, MRSA), Candida albicans ATCC 10231). Стерильным полым металлическим цилиндром диаметром 6 мм делали лунки на расстоянии 2,5 см от центра и на одинаковом расстоянии друг от друга. Во все лунки вносили одинаковое количество исследуемых образцов. Чашки Петри инкубировали в термостате 18-24 часа при 37 °С для бактерий, 48 часов при 22 °С для Candida albicans. После инкубации измеряли диаметр зон задержки/подавления роста с помощью миллиметровой линейки с точностью до 1 мм. Все исследования проводились в трех повторах. Статистическую обработку данных проводили методом однофакторного дисперсионного анализа One-Way ANOVA с последующим анализом с помощью пакета прикладных программ GraphPad Prism 6, версии 6.01 для Windows.

Результаты и их обсуждение. Фармакологическая активность мазей во многом зависит от правильности выбора мазевой основы, поскольку именно она определяет скорость и полноту высвобождения активного лекарственного вещества из мази. Нами было разработано 24 мазевые модели гидрофильного, гидрофобного и эмульсионного характера. Предварительная визуальная оценка полученных мазей позволила отбраковать модельные образцы, не отвечающим следующим критериям: внешний вид, консистенция, однородность. В результате для дальнейших исследований было отобрано 10 композиций мягкой лекарственной формы (таблица 1).

В качестве лекарственного вещества использовался сухой экстракт, полученный методом ультразвуковой экстракции. Модельная концентрация составляла 0,3 %, которая соответствовала терапевтическим свойствам экстракта, изученным в предыдущих работах [5]. Биофармацевтические исследования in vitro разработанных моделей мягких лекарственных форм проводили по стандартной методике диффузии в агаровый гель. Степень высвобождения биологически активных веществ из мази оценивали после 24 ч инкубации в термостате при 37 °С по диаметру окрашенной зоны, которая образовывалась при взаимодействии нафтохинонов с гидроксидом натрия [6]. Результаты эксперимента представлены на рисунке 1 в виде усредненных значений, номера соответствуют номерам составов, представленным в таблице 1.

Как видно из данных, представленных на рисунке 1, наибольшая степень высвобождения шиконина и его эфиров наблюдается из мазей составов № 1, № 4, №

7, № 8, № 9 и № 10. Составы № 7 и № 8 отличаются только концентрацией главного компонента мазевой основы – карбопола (1,0 % и 0,5 %), а составы № 9 и № 10 – концентрацией ГПМЦ (1,0 % и 0,5 %), при этом степени высвобождения активных веществ из данных основ не имеет значимых отличий (уровень значимости P = 0,01). Для дальнейших исследований были отобраны составы № 1, № 4, № 8 и № 10, использование составов № 7 и № 9 является нецелесообразным. По результатам испытаний термостабильности были отобраны составы № 1 и № 8, оказавшиеся стабильными и после термостатирования при 37 °С, и после

Таблица 1 – Состав мазей с экстрактом корня Onosma gmelinii

Ингредиенты	Функциональное назначение	Номер состава									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
		содержание ингредиента, г									
УЗ-экстракт корня Onosma gmelinii	Фармацевтическая субстанция для практического применения, растительного происхождения	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Вазелин	Растворитель, основа	90,0	50,0								
Ланолин безводный	Эмульгатор		35,0								
Воск желтый	Уплотнитель			22,5							
Парафин	Уплотнитель				22,5						
Аэросил	Загуститель					9,0	6,0				
Масло подсолнечное	Растворитель, основа			67,5	67,5	81,0	84,0				
Карбопол	Гелеобразователь							1,0	0,5		
ГПМЦ	Гелеобразователь									1,0	0,5
10 % NaOH	Нейтрализующий агент							1,8	0,9		
ПВП	Пластификатор							1,0	1,0	1,0	1,0
Твин 80	Эмульгатор	3,0		3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Нипагин-нипазол	Консервант					0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Вода очищенная	Растворитель	до 100,0									

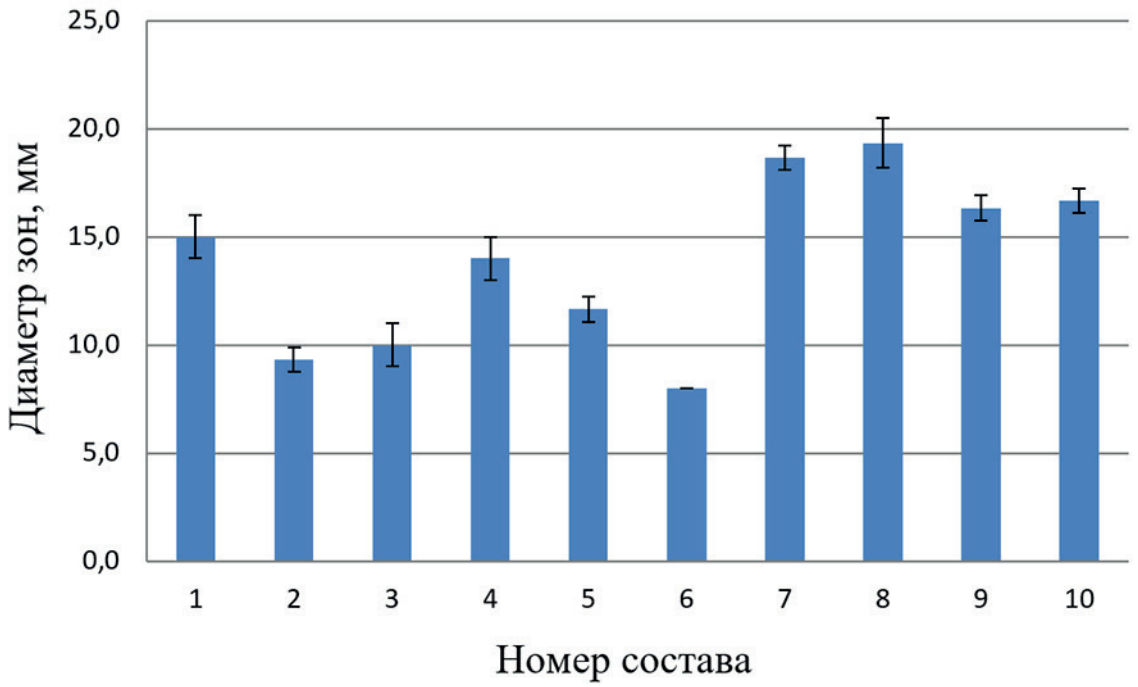


Рисунок 1 – Степень высвобождения нафтохинонов из мазей, приготовленных на разных основах

Таблица 2 – Противомикробная активность различных мазевых составов

№	Наименование исследуемого образца	Зона подавления роста, мм		
		Staphylococcus aureus ATCC 6538-P	Staphylococcus aureus ATCC BAA-39	Candida albicans ATCC 10231
1	Основа № 1 с 0,3 % экстрактом	15,67±0,58	13,67±0,58	18,33±1,15
2	Основа № 1 с 1,5 % экстрактом	16,33±0,58	14,33±0,58	19,33±0,58
3	Основа № 1 с 3,0 % экстрактом	17,33±0,58	14,67±0,58	20,0±0
4	Основа № 1	0	0	0
5	Основа № 8 с 0,3 % экстрактом	11,67±0,58	13,33±0,58	0
6	Основа № 8 с 1,5 % экстрактом	10,67±1,15	12,67±0,58	0
7	Основа № 8 с 3,0 % экстрактом	11,0±1,00	12,33±0,58	0
8	Основа № 8	0	0	0
9	Левомеколь	35,67±0,58	29,0±1,00	0

замораживания при минус 20 °С. Состав № 4 расслоился как после инкубации в термостате, так и после замораживания с последующим оттаиванием. На поверхности состава № 10 после термостатирования появилось синее окрашивание, что свидетельствует о переходе нафтохинонов в щелочную форму.

Следующим этапом работ являлось определение противомикробных свойств отобранных моделей в опытах in vitro методом диффузии в агар (способ «колодцев»). Для определения оптимального состава мази, обеспечивающей терапевтический эффект, исследовались образцы, содержащие разные концентрации сухого экстракта из корня Onosma gmelinii. Так первая группа состояла из образцов мазей, приготовленных на гидрофобной основе № 1, которые отличались концентрацией сухого экстракта: 0,3 %; 1,5 %, 3,0 %. Вторая группа состояла из образцов мазей, приготовленных на гидрофильной основе № 8, также отличающихся концентрацией сухого экстракта: 0,3 %; 1,5 %, 3,0 %. В качестве негативного контроля использовали мазевые основы № 1 и № 8, не содержащих лекарственных средств. Левомеколь применялся как препарат сравнения. Оценку результатов проводили по диаметру зон ингибирования роста патогенных микроорганизмов (таблица 2).

Из таблицы 2 видно, что мази на гидрофобной основе № 1 оказались более эффективными в отношении используемых тест-культур, чем мази на гидрофильной основе № 8. При этом мази на основе № 1 проявляли как бактерицидную (зоны ингибирования рост S. aureus ATCC 6538-P составляли 16-17 мм, S. aureus ATCC BAA-39 – 14-15 мм), так и фунгицидную активность (зоны задержки роста C. albicans ATCC 10231 соответствовали 18-20 мм). Процентное содержание экстракта в мягкой лекарственной форме не оказывало существенного влияния на способность препарата подавлять активность исследуемых штаммов (уровень значимости P = 0,01).

На основании проведенных опытов была разработана оптимальная технология производства мази в промышленных условиях. Технологическая схема представлена на рисунке 2.

Приготовление мази в лабораторных условиях осуществлялось следующим образом. В фарфоровую чашу отвешивали 90,0 г вазелина. 0,3 г сухого экстракта корня Onosma gmelinii растворяли в 7,0 мл воды очищенной, добавляли 3,0 мл Твин 80, тщательно перемешивая. Смесь вносили в основу, эмульгируя до получения однородной массы. Готовый продукт представлял собой мазь темно-розового цвета со специфическим запахом. Готовую мазь расфасовывали по 25,0 г в стеклянные флаконы с завинчивающейся крышкой и маркировочной этикеткой.

Выводы

В результате проведенных исследований разработан рациональный состав мази с сухим экстрактом корня Onosma gmelinii, обладающий противомикробными свойствами. По внешнему виду полученная мазь представляет собой однородную вязкую консистенцию темно-розового цвета со специфическим запахом. В дальнейшем будут проведены исследования по определению критериев качества и стабильности разработанной мягкой лекарственной формы, а также изучены фармакологические свойства в опытах in vivo на животных.

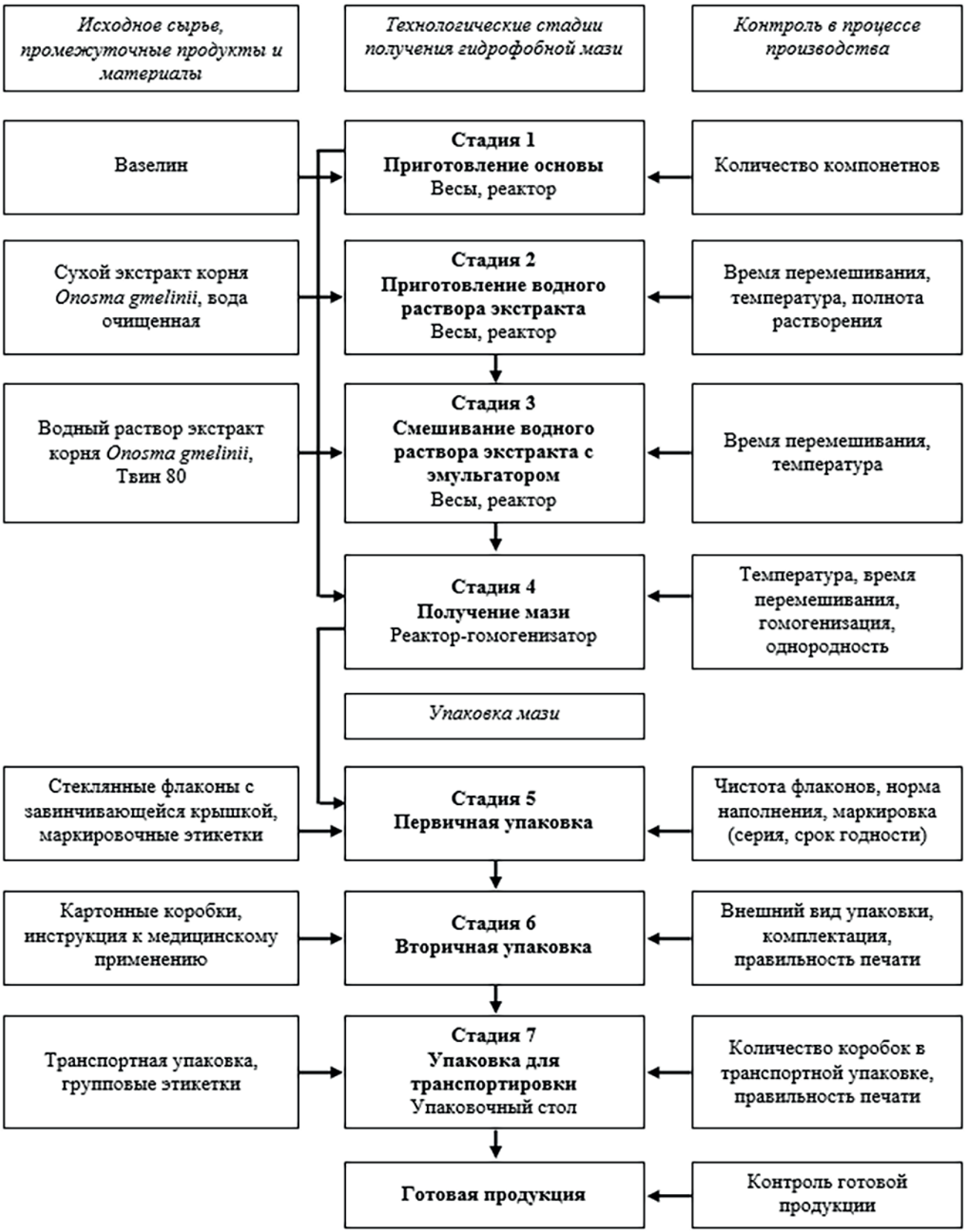


Рисунок 2 – Технологическая схема производства мази с сухим экстрактом корня Onosma gmelinii

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Лежнева Л.П., Поздняков Д.И., Темирбулатова А.М., Позднякова А.Е. Исследования по реализации комплекса танина и сульфацила – натрия при разработке мягкой лекарственной формы // Международный научно-исследовательский журнал. – 2021. – Т. 8, № 10. – С. 153-158. – DOI: https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.110.8.025.

2 Семкина О.А. Мази, гели, линименты и кремы, содержащие фитопрепараты (Обзор) // Хим.-фармац. журн. – 2005. – Т. 39, № 7. – С. 30-36.

3 Позднякова Т.А. Основные направления совершенствования технологии изготовления и контроля качества мазей // Евразийский союз ученых. Фармацевтические науки. – 2016. – Т. 3, № 24. – С. 153-155.

4 Шилов С.В. Перспективы использования растений рода Onosma. // С.В. Шилов, Г.О. Устенова, Л.Н. Киекбаева, И.С. Коротецкий // Материалы IV Международной научно-практической конференции «Global Science and Innovations 2019: Central Asia». – Астана, 2019. – Т. 4. – С. 132-136.

5 Shilov S.V., Ustenova G.O., Kiyekbayeva L.N., Korotetskiy I.S., Kudashkina N.V., Zubenko N.V., Parenova R.A., Jumagaziyeva A.B., Iskakbayeva Zh.A., Kenesheva S.T. Component Composition and Biological Activity of Various Extracts of Onosma gmelinii (Boraginaceae) // International Journal of Biomaterials. – 2022. – Vol. 2022, Article ID 4427804. – DOI: https://doi.org/10.1155/2022/4427804.

6 Дайронас Ж.В. Фармакогностическое изучение северокавказских видов сем. бурачниковых (Boraginaceae) как источников шиконина и разработка лекарственных средств на их основе: дис. … канд. фармац. наук: 15.00.02 / Дайронас Жанна Владимировна. – Пятигорск, 2008. – 155 с.

REFERENCES

1 Lezhneva L.P., Pozdnjakov D.I., Temirbulatova A.M., Pozdnjakova A.E. Issledovanija po realizacii kompleksa tanina i sul'facila – natrija pri razrabotke mjagkoj lekarstvennoj formy // Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal. – 2021. – Vol. 8, No 10. – P. 153-158. – DOI: https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.110.8.025.

2 Semkina O.A. Mazi, geli, linimenty i kremy, soderzhashhie fitopreparaty (Obzor) // Him.-farmac. zhurn. – 2005. – Vol. 39, No 7. – P. 30-36.

3 Pozdnjakova T.A. Osnovnye napravlenija sovershenstvovanija tehnologii izgotovlenija i kontrolja kachestva mazej // Evrazijskij sojuz uchenyh. Farmacevticheskie nauki. – 2016. – Vol. 3, No 24. – P. 153-155.

4 Shilov S.V. Perspektivy ispol'zovanija rastenij roda Onosma. // S.V. Shilov, G.O. Ustenova, L.N. Kiekbaeva, I.S. Koroteckij // Materialy IV Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii «Global Science and Innovations 2019: Central Asia». – Astana, 2019. – Vol. 4. – P. 132-136.

5 Shilov S.V., Ustenova G.O., Kiyekbayeva L.N., Korotetskiy I.S., Kudashkina N.V., Zubenko N.V., Parenova R.A., Jumagaziyeva A.B., Iskakbayeva Zh.A., Kenesheva S.T. Component Composition and Biological Activity of Various Extracts of Onosma gmelinii (Boraginaceae) // International Journal of Biomaterials. – 2022. – Vol. 2022, Article ID 4427804. – DOI: https://doi.org/10.1155/2022/4427804.

6 Dajronas Zh.V. Farmakognosticheskoe izuchenie severokavkazskih vidov sem. burachnikovyh (Boraginaceae) kak istochnikov shikonina i razrabotka lekarstvennyh sredstv na ih osnove: dis. … kand. farmac. nauk: 15.00.02 / Dajronas Zhanna Vladimirovna. – Pjatigorsk, 2008. – 155 p.

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.

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.

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:
Шилов Сергей Владимирович – магистр, старший научный сотрудник лаборатории вирусологии АО «Научного Центра Противоинфекционных Препаратов», ассистент кафедры фармацевтической технологии НАО «Казахского Национального Медицинского Университета им. С.Д. Асфендиярова», e-mail: sergey_0603@mail.ru, телефон: +77051963685, ORCID номер: 0000-0001-9490-9300
Устенова Гульбарам Омаргазиевна – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармацевтической технологии НАО «Казахского Национального Медицинского Университета им. С.Д. Асфендиярова», e-mail: ustenova@list.ru, телефон: +77073072174, ORCID номер: 0000-0003-2961-5730
Коротецкий Илья Сергеевич – кандидат биологических наук, ассоциированный профессор, заведующий лабораторией вирусологии АО «Научного Центра Противоинфекционных Препаратов», e-mail: laeda1@mail.ru, телефон: +77071941146, ORCID номер: 0000-0002-0397-7840
Киекбаева Лашын Нуртасовна – PhD, декан факультетов Фармации, ОЗ, СД Казахстанско-Российского Медицинского Университета, доцент кафедры фармацевтической технологии НАО «Казахского Национального Медицинского Университета им. С.Д. Асфендиярова», e-mail: lashynk@mail.ru, телефон: +77078067622, ORCID номер: 0000-0001-9827-0129
Азимханова Балжан Бердеханқызы – PhD, лектор кафедры биохимии НАО «Казахского Национального Медицинского Университета им. С.Д. Асфендиярова», e-mail: balzhan_u-ka@mail.ru, телефон: +77028647095, ORCID номер: 0000-0002-8993-0380
Зубенко Наталья Викторовна – магистр, старший научный сотрудник лаборатории вирусологии АО «Научного Центра Противоинфекционных Препаратов», e-mail: zubenkonatalie@gmail.com, телефон: +77771460566, ORCID номер: 0000-0001-6436-803X
Иванова Людмила Николаевна – заместитель заведующего лабораторией вирусологии АО «Научного Центра Противоинфекционных Препаратов», e-mail: lyudmila_69.69@mail.ru, телефон: +77772708646, ORCID номер: 0000-0002-7194-0556

Получена: 07 февраля 2023 / Принята: 24 марта 2023 / Опубликована online: 30 апреля 2023 г.
УДК 615.454.142:615.322
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.70.49.035

Шилов С.В.[1,2], Устенова Г.О.[1], Киекбаева Л.Н.[1,3], Коротецкий И.С.[2], Зубенко Н.В.[2], Кузнецова Т.В.[2], Паренова Р.А.[2]
[1]Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан
[2]АО «Национальный центр противоинфекционных препаратов», Алматы, Казахстан
[3]Казахстанско-Российский медицинский университет, Алматы, Казахстан

ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ И РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МАЗИ С СУХИМ ЭКСТРАКТОМ КОРНЯ ONOSMA GMELINII

Резюме. *В данной статье представлены результаты исследования структурно-механических свойств мази на вазелиновой основе, содержащей 0,3 % сухого экстракта корня Onosma gmelinii, а также изучения стабильности мази в режиме долгосрочных испытаний. Установлено, что разработанная мазь является структурированной системой и обладает тиксотропными свойствами. Результаты периодических исследований параметров качества мази (внешний вид, pH водной вытяжки, идентификация, количественное определение суммы нафтохинонов, микробиологическая чистота) в течение 24 месяцев позволяют утверждать о стабильности препарата при хранении в стеклянных флаконах с завинчивающейся крышкой в условиях (25±2) °С и (65±5) % RH.*
Ключевые слова: *экстракт, Onosma gmelinii, мазь, нафтохиноны, вазелин, реологические свойства, петля гистерезиса, спектрофотометрический метод.*

Шилов С.В.[1,2], Устенова Г.О.[1], Киекбаева Л.Н.[1,3], Коротецкий И.С.[2], Зубенко Н.В.[2], Кузнецова Т.В.[2], Паренова Р.А.[2]
[1]С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медициналық университеті, Алматы, Қазақстан
[2]«Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы» АҚ, Алматы, Қазақстан
[3]Қазақстан Ресей медициналық университеті, Алматы, Қазақстан

ONOSMA GMELINII ҚҰРҒАҚ ТАМЫР СЫҒЫНДЫСЫ БАР ЖАҚПАМАЙЫНЫҢ ТҰРАҚТЫЛЫҒЫ МЕН РЕОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІН ЗЕРТТЕУ

Түйін. Бұл мақалада Onosma gmelinii тамырының 0,3% құрғақ сығындысы бар вазелин негізіндегі жақпамайдың құрылымдық-механикалық қасиеттерін зерттеу, сондай-ақ ұзақ мерзімді сынақ режимінде жақпамай тұрақтылығын зерттеу нәтижелері келтірілген. Әзірленген жақпамай құрылымдық жүйе және тиксотропты қасиеттерге ие екендігі анықталды. Жақпамай сапасының параметрлерін (сыртқы түрі, су сығындысының pH, сәйкестендіру, нафтохинондардың қосындысын сандық анықтау, микробиологиялық тазалық) 24 ай бойы мерзімді зерттеу нәтижелері (25±2) °С және (65±5) % RH жағдайында бұрандалы қақпағы бар шыны құтыларда сақтаған кезде препараттың тұрақтылығын растауға мүмкіндік береді.
Түйінді сөздер: сығынды, Onosma gmelinii, жақпамай, нафтохинондар, вазелин, реологиялық қасиеттері, гистерезис ілмегі, спектрофотометриялық әдіс.

Shilov S.V.[1,2], Ustenova G.O.[1], Kiyekbayeva L.N.[1,3], Korotetskiy I.S.[2], Zubenko N.V.[2], Kuznetsova T.V.[2], Parenova R.A.[2]
[1]S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan
[2]"Scientific Center of Anti-Infectious Drugs" JSC, Almaty, Kazakhstan
[3]Kazakh-Russian Medical University, Almaty, Kazakhstan

STUDY OF STABILITY AND RHEOLOGICAL PROPERTIES OF OINTMENT WITH ONOSMA GMELINII ROOT DRY EXTRACT

Resume. This article presents the results of a study of the structural and mechanical properties of a vaseline-based ointment containing 0.3% Onosma gmelinii root dry extract, as well as a study of the stability of the ointment in the long-term testing mode. It is established that the developed ointment is a structured system and has thixotropic properties. The results of periodic studies of the quality parameters of the ointment (appearance, pH of the aqueous extract, identification, quantitative determination of the amount of naphthoquinones, microbiological purity) for 24 months allow us to assert the stability of the drug when stored in glass vials with a screw cap under conditions of (25±2) °C and (65±5) % RH.
Keywords: extract, Onosma gmelinii, ointment, naphthoquinones, vaseline, rheological properties, hysteresis loop, spectrophotometric method.

Введение

На сегодняшний день применение лекарственных растений в медицине, в качестве профилактических и лекарственных средств, приобрело огромную популярность [1]. Лекарственные растения содержат большой комплекс веществ, включающий нативные протеины, эфирные масла, микроэлементы, витамины, терпеноиды, алкалоиды, дубильные вещества, флавоноиды, лектины, полипептиды и многие другие [2]. В процессе переработки растений для лекарственных целей производители пытаются сохранить полный комплекс активных веществ в наиболее естественном виде. При использовании их в лечебных целях, общий терапевтический эффект, складывается из суммы всех присутствующих в растении компонентов [3]. В связи с этим наблюдается более широкий спектр действия препаратов, содержащих экстракты растительного происхождения, по сравнению не только с синтетическими лекарствами, но и с единичными активными веществами, выделенными из растений [4]. Растения рода Оносма (Onosma) – это многолетние травянистые растения, полукустарники и полукустарнички, которые широко применяются в традиционной медицине для лечения различных заболеваний. [5]. Корни Оносмы широко используются при лечении инфекционных заболеваний, таких как геморрой, тонзиллит и бронхит, обладают важным потенциалом в заживлении ран и ожогов [6]. Экстракты корня Оносмы обладают антиоксидантной, антигельминтной, антифунгальной, противомикробной активностью [7]. Таким образом, учитывая вышеизложенное, нами была разработана мазь с 0,3 % сухого экстракта корня Onosma gmelinii. Сухой экстракт из корня O. gmelinii, полученный методом ультразвуковой экстракции, обладает противовирусными, противомикробными и антифунгальными свойствами [8], поэтому данная мазь может найти перспективное применение в дерматологии, как бактерицидное ранозаживляющее средство. Создание новых препаратов предусматривает применение современных, достаточно точных и объективных способов анализа, позволяющих осуществлять стандартизацию лекарственных форм и устанавливать их стабильность [9].

Целью данной работы являлись изучение структурно-механических свойств мази на вазелиновой основе, содержащей 0,3 % сухого экстракта корня O. gmelinii, качественный и количественный анализы активных веществ, исследования стабильности мази в реальном времени (долгосрочные исследования стабильности).

Материалы и методы исследования

Объектом испытаний являлась мазь на гидрофобной основе, содержащая 0,3 % сухого экстракта корня Onosma gmelinii, полученного путем ультразвуковой экстракции. Оптимальный состав мази был разработан нами ранее на основании результатов биофармацевтических, технологических и микробиологических исследований.

Реологические свойства мази изучали методом непрерывного, последовательного разрушения структуры при переходе от малых градиентов скорости сдвига к большим и от больших к малым при температуре 20±2 °С, с использованием ротационного вискозиметра Visco Star plus L (Испания).

Оценку качества мази проводили по показателям общей статьи «Мягкие лекарственные средства для местного применения» ГФ РК [10].

Определение pH. Навеску мази (около 1,0 г) обрабатывали 10 мл воды очищенной. Равномерно взбалтывали в течение 15 минут при температуре 50-60 °С. Полученную вытяжку фильтровали через ватный тампон, промывали той же водой и определяли pH потенциометрическим методом, согласно ГФ РК, т.1, 2.2.3 [10].

Микробиологическую чистоту проводили согласно ГФ РК, т.1, 5.1.4, категория 2 [10].

Подлинность экстракта в мази подтверждали наличием нафтохинонов в хлороформном извлечении. 1,0 г мази (точная навеска) растворяли в 5,0 мл хлороформа. Смесь переносили в делительную воронку, добавляли 1,0 мл воды очищенной, перемешивали в течение 5 мин и отстаивали до разделения фаз. Хлороформный слой фильтровали в мерную колбу на 25,0 мл через натрий сульфат безводный. Процедуру повторяли трижды. Полученный раствор доводили до метки тем же растворителем и перемешивали. Идентификацию нафтохинонов осуществляли путем добавления в хлороформный раствор, красного цвета, 5 % раствора гидроксида натрия. Наблюдается обесцвечивание хлороформного слоя, и окрашивание водного в голубой цвет [11].

Количественный анализ нафтохинонов в мази проводили спектрофотометрическим методом. Оптическую плотность хлороформного извлечения из мази измеряли при длине волны 525 нм на спектрофотометре NanoDrop 2000c (США) относительно хлороформа в кювете толщиной 1 см. Процентное содержание нафтохинонов в мягкой лекарственной форме в пересчете на шиконин рассчитывали по удельному показателю поглощения шиконина

$(A_{1см}^{1\%}=430)$ [8].

Все количественные исследования проводились в пяти повторах с вычислением среднего значения и стандартного отклонения при помощи программного обеспечения Microsoft Office Excel 2007.

Результаты и их обсуждения

Реологические свойства позволяют судить о текучести мази, способности легко распределяться по кожным покровам, высвобождении активных веществ, терапевтической эффективности, а также стабильности препарата при хранении. Для изучения тиксотропных свойств мази на вазелиновой основе, содержащей 0,3 % экстракта корня Onosma gmelinii, строили кривые зависимости касательного напряжения от градиента скорости сдвигового течения (рисунок 1).

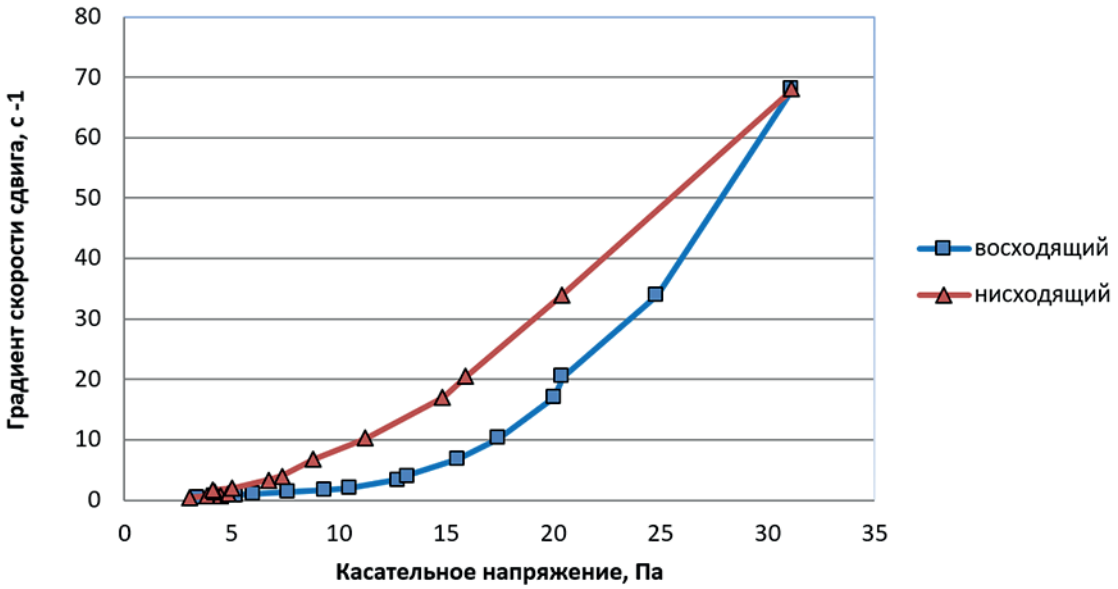


Рисунок 1 – Реограмма кинетики деформации мази на вазелиновой основе, содержащей 0,3 % экстракта корня O. gmelinii

Как видно из рисунка 1, течение системы наступает не сразу, при малых скоростях сдвига система имеет наибольшую вязкость, структура мази успевает полностью восстановиться после незначительного разрушения. При увеличении скорости сдвига структура начинает деформироваться, и мазь начинает течь. В период постепенного ослабления напряжения вязкости структура мази начинает восстанавливаться, однако ее восстановление несколько запаздывает. Наличие «восходящей» кривой, характеризующей разрушение системы и «нисходящей» кривой, характеризующей восстановление системы, образующих «петлю гистерезиса», свидетельствует о тиксотропности исследуемой мази. Площадь «петли гистерезиса» позволяет судить о механической устойчивости структурированных систем: чем она меньше, тем более механически устойчива система [12].

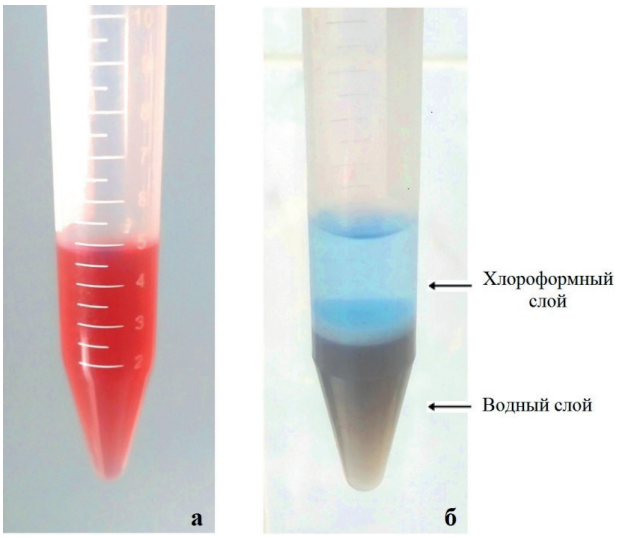
Исследования стабильности мази в реальном времени (долгосрочные исследования стабильности) проводили при температуре (25±2) °С и относительной влажности (60±5) %, по следующим параметрам качества: внешний вид, pH водной вытяжки, идентификация, количественное определение суммы нафтохинонов, микробиологическая чистота. Результаты испытаний приведены в таблице 1.

Идентификацию экстракта в мази определяли методом качественного анализа на наличие шиконина и его производных. После добавление в хлороформное извлечение активных веществ из мази (красная окраска) 5 % раствора гидроксида натрия наблюдалось ок-

Таблица 1 – Оценка качества и стабильности мази с 0,3 % экстрактом корня O. gmelinii

Показатель качества	Нормы качества	Период контроля, мес.						
		0	3	6	9	12	18	24
Описание	Мазь темно розового цвета однородной консистенции, со специфическим запахом, не содержит посторонних примесей	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
Идентификация	При добавлении 5 % гидроксида натрия в хлороформного извлечения появляется голубой водного слоя; УФ-спектры хлороформного извлечения имеют максимумы поглощения при 275, 493, 525 и 568 нм	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
pH водной вытяжки	6,0-7,5	6,5	6,6	6,6	6,5	6,6	6,6	6,6
Количественное определение суммы нафтохинонов (%)	0,0088-0,0132	0,0112	0,0111	0,0109	0,0109	0,0108	0,0105	0,0102
Микробиологическая чистота	В 1 г препарата допускается наличие не более 100 КОЕ аэробных бактерий и грибов (суммарно), не более 10 КОЕ энтеробактерий, не допускается наличие S. aureus, P. aeruginosa	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
Упаковка	По 25,0 г в стеклянных флаконах с завинчивающейся крышкой и маркировочной этикеткой	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.

рашивание водного слоя в голубой цвет, обесцвечивание и помутнение хлороформного слоя (рисунок 2).



Хлороформные извлечения из мази: а – до добавления 5 % раствора гидроксида натрия; б – после добавления 5 % раствора гидроксида натрия

Рисунок 2 – Качественная реакция на определение нафтохинонов в мази с 0,3 % сухим экстрактом корня O. gmelinii

Для идентификации нафтохинонов в мази использовали также спектрофотометрический метод. Спектр хлороформного извлечения из мази с 0,3 % экстрактом корня O. gmelinii, имеет четыре четких максимума поглощения при 275±2 нм, 493±2 нм, 525±2 нм, 568±2 нм (рисунок 3).

Данные максимумы полностью совпадают с UV-Vis-спектрами поглашения шиконина [13, 14], что подтверждает присутствие нафтохинонов в составе мази. Согласно тем же литературным источникам [13, 14], линейная зависимость оптической плотности от концентрации шиконина в растворе наблюдается в длинноволновой области спектра. Поэтому 525 нм использовали, в качестве аналитической длины волны, при которой наблюдается более выраженная полоса поглощения, для определения количества нафтохинонов в мази. Учитывая терапевтические свойства экстракта, количество в нем суммы нафтохинонов [8], а также концентрацию экстракта в мази, установлены нормы содержания нафтохинонов в мази на уровне от 0,0088 % до 0,0132 % (0,0110 % с допустимым интервалом ± 20 %).

Данные таблицы 1 свидетельствуют о стабильности мази на вазилиновой основе, содержащей 0,3 % сухого экстракта корня O. gmelinii в течение 24 месяцев хранения в темных стеклянных флаконах. Концентрация суммы нафтохинонов снизилась незначительно с 0,0112 % до 0,0102 %, что соответствует установленным допустимым пределам.

Выводы

Исследования реологических свойств мази на вазелиновой основе, содержащей 0,3 % сухого экстракта корня O. gmelinii позволили установить, что данный препарат обладает тиксотропными свойствами. Площадь и форма «петли гистерезиса» указывают на способность мази восстанавливать структуру после механического воздействия. При долгосрочных исследованиях стабильности мази качественные и количественные показатели, pH водной вытяжки, микробиологическая чистота находились в установленных допустимых пределах.

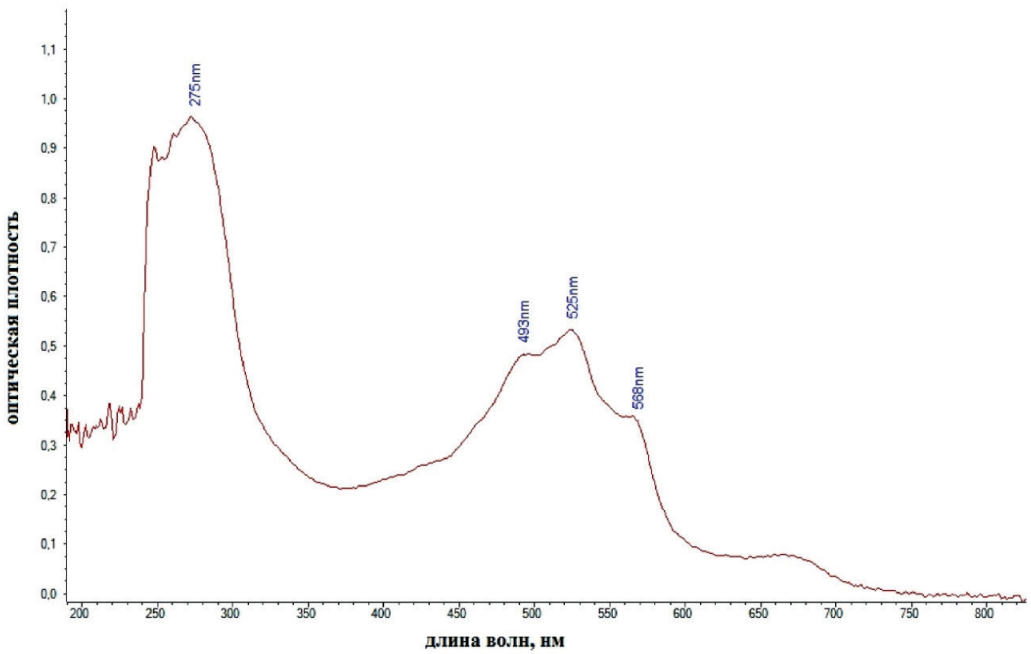


Рисунок 3 – UV-Vis-спектр хлороформного извлечения из мази на вазелиновой основе, содержащей 0,3 % экстракта корня O. gmelinii

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Furst R., Zundorf I. Evidence-based phytotherapy in Europe: where do we standard? // Planta Med. – 2015. – Vol. 81. – P. 962-967. – doi: 10.1055/s-0035-1545948

2 Самбукова Т.В., Овчинников Б.В., Ганапольский В.П., Ятманов А.Н., Шабанов П.Д. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т. 15, № 2. – С. 56-63. – doi: 10.17816/RCF15256-63

3 Falzon C.C., Balabanova A. Phytotherapy: an introduction to herbal medicine // Prim Care Clin Office Pract. – 2017. – Vol. 44, No 2. – P. 217-227. – doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.pop.2017.02.001

4 Сидельников Н.И. Лекарственные растения и их значение // Зернобобовые и крупяные культуры. – 2013. – Т. 2, №6. – С. 141-146.

5 Kumar N., Kumar R., Kishore K. Onosma L.: A review of phytochemistry and ethnopharmacology // Pharmacogn Rev. – 2013. – Vol. 7, No 14. – P. 140-151. – doi: 10.4103/0973-7847.120513

6 Ozgen U., Ikbal M., Hacimuftuoglu A., Houghton P., Gocer F., Dogan H., Coskun M. Fibroblast growth stimulation by extracts and compounds of Onosma argentatum roots // J. Ethnopharmacol. – 2006. – Vol. 104, No 1-2. – P. 100-103. – doi: 10.1016/j.jep.2005.08.052

7 Ahmad B., Ali N., Bashir S., Choudhary M.I., Azam S., Khan I. Parasiticidal, antifungal and antibacterial activities of Onosma griffithii Vatke // African Journal of Biotechnology. – 2009. – Vol. 8, No 19. – P. 5084-5087. – doi: 10.4314/ajb.v8i19.65228

8 Shilov S.V., Ustenova G.O., Kiyekbayeva L.N., Korotetskiy I.S., Kudashkina N.V., Zubenko N.V., Parenova R.A., Jumagaziyeva A.B., Iskakbayeva Zh.A., Kenesheva S.T. Component Composition and Biological Activity of Various Extracts of Onosma gmelinii (Boraginaceae) // International Journal of Biomaterials. – 2022. – Vol. 2022, Article ID 4427804. – doi: https://doi.org/10.1155/2022/4427804

9 Замараева А.И., Бессонова Н.С., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Количественный анализ и стабильность новой лекарственной формы «Метронидазоль» // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 155-162. – DOI: 10.37903/vsgma.2020:2.26

10 Государственная фармакопея Республики Казахстан, Т. 1. – Алматы: Жибек жолы, 2008. – 804 с.

11 Дайронас Ж.В. Фармакогностическое изучение северокавказских видов сем. бурачниковых (Boraginaceae) как источников шиконина и разработка лекарственных средств на их основе: дис. … канд. фармац. наук: 15.00.02 / Дайронас Жанна Владимировна. – Пятигорск, 2008. – 155 с.

12 Кухтенко Г.П., Кухтенко А.С., Капсалямова Э.Н., Аюпова Р.Б., Сакипова З.Б. Реологические исследования мягких лекарственных средств // Медицина. – 2014. – № 1. – С. 6-9.

13 Дайронас Ж.В., Зилфикаров И.Н., Сокольская Т.А. Количественное определение шиконина и его производных в сырье и фитопрепаратах // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2004. – № 11. – С. 20-26.

14 Дайронас Ж.В. Экспериментально-теоретическое исследование лекарственного растительного сырья, содержащего нафтохиноны, и его стандартизация: дис. … докт. фармац. наук: 14.04.02 / Дайронас Жанна Владимировна. – Москва, 2017. – 389 с.

REFERENCES

1 Furst R., Zundorf I. Evidence-based phytotherapy in Europe: where do we standard? // Planta Med. – 2015. – Vol. 81. – P. 962-967. – doi: 10.1055/s-0035-1545948

2 Sambukova T.V., Ovchinnikov B.V., Ganapol'skij V.P., Jatmanov A.N., Shabanov P.D. Perspektivy ispol'zovanija fitopreparatov v sovremennoj farmakologii // Obzory po klinicheskoj farmakologii i lekarstvennoj terapii. – 2017. – Vol. 15, No 2. – P. 56-63. – doi: 10.17816/RCF15256-63

3 Falzon C.C., Balabanova A. Phytotherapy: an introduction to herbal medicine // Prim Care Clin Office Pract. – 2017. – Vol. 44, No 2. – P. 217-227. – doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.pop.2017.02.001

4 Sidel'nikov N.I. Lekarstvennye rastenija i ih znachenie // Zernobobovye i krupjanye kul'tury. – 2013. – Vol. 2, No 6. – P. 141-146.

5 Kumar N., Kumar R., Kishore K. Onosma L.: A review of phytochemistry and ethnopharmacology // Pharmacogn Rev. – 2013. – Vol. 7, No 14. – P. 140-151. – doi: 10.4103/0973-7847.120513

6 Ozgen U., Ikbal M., Hacimuftuoglu A., Houghton P., Gocer F., Dogan H., Coskun M. Fibroblast growth stimulation by extracts and compounds of Onosma argentatum roots // J. Ethnopharmacol. – 2006. – Vol. 104, No 1-2. – P. 100-103. – doi: 10.1016/j.jep.2005.08.052

7 Ahmad B., Ali N., Bashir S., Choudhary M.I., Azam S., Khan I. Parasiticidal, antifungal and antibacterial activities of Onosma griffithii Vatke // African Journal of Biotechnology. – 2009. – Vol. 8, No 19. – P. 5084-5087. – doi: 10.4314/ajb.v8i19.65228

8 Shilov S.V., Ustenova G.O., Kiyekbayeva L.N., Korotetskiy I.S., Kudashkina N.V., Zubenko N.V., Parenova R.A., Jumagaziyeva A.B., Iskakbayeva Zh.A., Kenesheva S.T. Component Composition and Biological Activity of Various Extracts of Onosma gmelinii (Boraginaceae) // International Journal of Biomaterials. – 2022. – Vol. 2022, Article ID 4427804. – doi: https://doi.org/10.1155/2022/4427804

9 Zamaraeva A.I., Bessonova N.S., Kobeleva T.A., Sichko A.I. Kolichestvennyj analiz i stabil'nost' novoj lekarstvennoj formy «Metronidazol'» // Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. – 2020. – Vol. 19, No 2. – P. 155-162. – DOI: 10.37903/vsgma.2020:2.26

10 Gosudarstvennaja farmakopeja Respubliki Kazahstan, T. 1. – Almaty: Zhibek zholy, 2008. – 804 p.

11 Dajronas Zh.V. Farmakognosticheskoe izuchenie severokavkazskih vidov sem. burachnikovyh (Boraginaceae) kak istochnikov shikonina i razrabotka lekarstvennyh sredstv na ih osnove: dis. … kand. farmac. nauk: 15.00.02 / Dajronas Zhanna Vladimirovna. – Pyatigorsk, 2008. – 155 p.

12 Kuhtenko G.P., Kuhtenko A.S., Kapsaljamova Je.N., Ajupova R.B., Sakipova Z.B. Reologicheskie issledovanija mjagkih lekarstvennyh sredstv // Medicina. – 2014. – No 1. – P. 6-9.

13 Dajronas Zh.V., Zilfikarov I.N., Sokol'skaja T.A. Kolichestvennoe opredelenie shikonina i ego proizvodnyh v syr'e i fitopreparatah // Voprosy biologicheskoj, medicinskoj i farmacevticheskoj himii. – 2004. – No 11. – P. 20-26.

14 Dajronas Zh.V. Jeksperimental'no-teoreticheskoe issledovanie lekarstvennogo rastitel'nogo syr'ja, soderzhashhego naftohinony, i ego standartizacija: dis. … dokt. farmac. nauk: 14.04.02 / Dajronas Zhanna Vladimirovna. – Moscow, 2017. – 389 p.

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.

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.

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:
Шилов Сергей Владимирович – магистр, старший научный сотрудник лаборатории вирусологии АО «Научного Центра Противоинфекционных Препаратов», ассистент кафедры фармацевтической технологии НАО «Казахского Национального Медицинского Университета им. С.Д. Асфендиярова», e-mail: sergey_0603@mail.ru, телефон: +77051963685, ORCID номер: 0000-0001-9490-9300
Устенова Гульбарам Омаргазиевна – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармацевтической технологии НАО «Казахского Национального Медицинского Университета им. С.Д. Асфендиярова», e-mail: ustenova@list.ru, телефон: +77073072174, ORCID номер: 0000-0003-2961-5730
Киекбаева Лашын Нуртасовна – PhD, декан факультетов Фармации, ОЗ, СД Казахстанско-Российского Медицинского Университета, доцент кафедры фармацевтической технологии НАО «Казахского Национального Медицинского Университета им. С.Д. Асфендиярова», e-mail: lashynk@mail.ru, телефон: +77078067622, ORCID номер: 0000-0001-9827-0129
Коротецкий Илья Сергеевич – кандидат биологических наук, ассоциированный профессор, заведующий лабораторией вирусологии АО «Научного Центра Противоинфекционных Препаратов», e-mail: laeda1@mail.ru, телефон: +77071941146, ORCID номер: 0000-0002-0397-7840
Зубенко Наталья Викторовна – магистр, старший научный сотрудник лаборатории вирусологии АО «Научного Центра Противоинфекционных Препаратов», e-mail: zubenkonatalie@gmail.com, телефон: +77771460566, ORCID номер: 0000-0001-6436-803X
Кузнецова Татьяна Валерьевна – магистр, старший научный сотрудник лаборатории вирусологии АО «Научного Центра Противоинфекционных Препаратов», e-mail: raduga.30@mail.ru, телефон: +77772940398, ORCID номер: 0000-0003-4186-3948
Паренова Райхан Асанбаевна – магистр, научный сотрудник лаборатории вирусологии АО «Научного Центра Противоинфекционных Препаратов», e-mail: rakushka_pink@mail.ru, телефон: +77071161611, ORCID номер: 0000-0002-8806-4214

Алынды: 04 ақпан 2023 / Қабылданды: 14 сәуір 2023 / Онлайн жарияланды: 30 сәуір 2023 ж.
УДК: 34.29.35
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.28.86.036

М.О. Бекебаева, С.Т. Назарбекова
Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Қазақстан, Алматы қ.

САЙРАМ-ӨГЕМ МЕМЛЕКЕТТІК ҰЛТТЫҚ ТАБИҒИ ПАРКІ АУМАҒЫНДА КЕЗДЕСЕТІН ДӘРІЛІК ӨСІМДІК ЖІҢІШКЕ САСЫР (FERULA TENUISECTA KOROVIN.) ЖӘНЕ ОНЫҢ СЕРІКТЕС ТҮРЛЕРІНЕ ГЕОБОТАНИКАЛЫҚ СИПАТТАМА

Түйін: *Отандық шикізат ресурс ретінде алынатын дәрілік өсімдіктерді пайдаға асыру үлкен басымдылыққа ие. Отандық фармацевтикалық өнеркәсіпті дамыту, жергілікті дәрілік препараттар үлесін арттыру ҚР алға қойған міндеттерінің бірі. Жақсы жетістікке жету мақсатында дәрілік өсімдіктерде қолданылу перспективасы өте өзекті болып табылады. Осы орайда, Ферулалар - қолшатырлар тұқымдасының өкілдері - негізінен емдік қасиеттерімен танымал. Өкінішке орай, осы тұрғыдан алғанда, отандық әдебиеттерде ферулалар туралы көп айтылмайды. Мақалада Қапжайлау, Сайрамсу шатқалдары және Көкбұлақ орман айналымында Ferula tenuisecta Korovin. қатысуымен табиғи қауымдастықтардың фитоценотикалық сипаттамасына талдау жұмыстары келтірілген. Ferula tenuisecta Korovin. қатысатын популяциядағы негізгі доминант түрлер анықталып, Ferula tenuisecta Korovin. және оның серіктес түрлері бойынша гербарий материалдары жинақталды және өңделген. Геоботаникалық міндеттерді шешу үшін әдістердің тұтас жүйесі пайдаланылған. Мақалада Қапжайлау, Сайрамсу шатқалдары мен Көкбұлақ орман айналымындағы Ferula tenuisecta Korovin. қатысуымен табиғи қауымдастықтардың фитоценотикалық сипаттамасы жасалынып, геоботаникалық сипаттау жұмыстары мен зерттеу нәтижелері жинақтала отырылып сараланып, әрі салыстырыла келе талқылау нәтижелері келтірілген.*
Түйінді сөздер: *Геоботаникалық сипаттама, Ferula tenuisecta, фенофаза, Батыс Тянь-Шань, популяция, рельеф, координата, фитоценоз, доминант түрлер, ұлттық парк, гербарий.*

М.О. Бекебаева, С.Т. Назарбекова
Казахский национальный университет им. аль-Фараби, Алматы, Казахстан

ГЕОБОТАНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТЕНИЯ ФЕРУЛА ТОНКОРАССЕЧЕННАЯ (FERULA TENUISECTA KOROVIN.) И ЕГО ВИДОВ-ПАРТНЕРОВ ВСТРЕЧАЮЩИХСЯ НА ТЕРРИТОРИИ САЙРАМ-УГАМСКОГО ГНПП

Резюме: Использование лекарственных растений, полученных в качестве отечественного сырья, имеет приоритетное значение. Развитие отечественной фармацевтической отрасли, увеличение доли отечественных лекарственных средств – одна из задач, выдвигаемых Республикой Казахстан. Перспектива использования лекарственных растений для достижения хороших результатов весьма актуальна. В связи с этим Ферулы – представители семейства зонтичных – в основном известны своими целебными свойствами. К сожалению, с этой точки зрения в отечественной литературе о ферулах не упоминается. В статье представ-

M.O. Bekebayeva, S.T. Nazarbekova
Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

GEOBOTANICAL CHARACTERISTICS OF THE MEDICINAL PLANT FERULA TENUISECTA KOROVIN. AND ITS PARTNERS MEETING ON THE TERRITORY OF THE SAIRAM-UGAM GNPP

Resume: The use of medicinal plants obtained as domestic raw materials is of priority importance. The development of the domestic pharmaceutical industry, increasing the share of domestic medicines is one of the tasks put forward by the Republic of Kazakhstan. The prospect of using medicinal plants to achieve good results is very relevant. In this regard, Ferulas - representatives of the umbrella family - are known mainly for their healing properties. Unfortunately, from this point of view, there is not much talk about ferules in the domestic literature. The article presents works on the analysis of phytocenotic characteristics of natural communities with the participation of Ferula tenuisecta Korovin. in the tracts of Kapzhailau, Sairamsu and Kokbulak forest turnover. The main dominant species in the population were identified with the participation of Ferula te-

лены работы по анализу фитоценотических характеристик природных сообществ с участием Ferula tenuisecta Korovin. в урочищах Капжайлау, Сайрамсу и Кокбулакском лесообороте. Определены основные доминантные виды в популяции с участием Ferula tenuisecta Korovin., собран и обработан гербарный материал по видам Ferula tenuisecta Korovin. и его партнерам. Для решения геоботанических задач использовалась целая система методов. В статье составлена фитоценотическая характеристика природных сообществ с участием Ferula tenuisecta Korovin. в ущельях Капжайлау, Сайрамсу и кокбулакском лесообороте, обобщены, проанализированы и сопоставлены результаты геоботанических описательных работ и исследований.

Ключевые слова: Геоботаническая характеристика, Ferula tenuisecta, фенофаза,, Западный Тянь-Шань, популяция, рельеф, координаты, фитоценоз, доминантные виды, национальный парк, гербарий.

nuisecta Korovin., herbarium material was collected and processed for the species Ferula tenuisecta Korovin. and its partners. A whole system of methods was used to solve geobotanical problems. The article summarizes the phytocenotic characteristics of natural communities with the participation of Ferula tenuisecta Korovin. in the gorges of Kapzhailau, Sairamsu and Kokbulak forest turnover, summarizes, analyzes and compares the results of geobotanical descriptive works and studies.

Keywords: Geobotanical characteristics, Ferula tenuisecta, phenophase, Western Tien Shan, population, relief, coordinates, phytocenosis, dominant species, national park, herbarium.

Кіріспе. Қоршаған ортаны қорғау, оны тиімді пайдалану қазіргі кездегі толғандыратын күрделі мәселелердің бірі. Еліміздің стратегиялық бағдарламасында табиғатты қорғау, оны тиімді пайдалану, өзіндік бір саланы қамтиды. Қазақстан Республикасының 1997 жылғы 15 шілдеде қабылданған №160 «Қоршаған ортаны қорғау туралы» заңында: «Табиғат пен оның байлықтары Қазақстан Республикасының халықтарының өмірі мен қызметінің, олардың тұрақты әлеуметтік-экономикалық дамуы мен әл-ауқатын арттырудың табиғи негізі болып табылады. Осы заң қазіргі және болашақ ұрпақтардың мүдделері үшін қоршаған ортаны қорғаудың құқықтық, экономикалық және әлеуметтік негіздерін белгілейді және экологиялық қауіпсіздікті қамтамасыз етуге, шаруашылық және өзге қызметтің табиғи экологиялық жүйелерге зиянды әсерін болдырмауға, биологиялық алуантүрлілікті сақтау мен табиғатты ұтымды пайдалануды ұйымдастыруға бағытталған» - деп көрсетілгенін ескерсек, жалпы табиғат байлықтарын пайдалану үрдісі ең алдымен табиғи флораны мұқият зерттеуді талап етеді. Осы мәселелердің ғылыми тұрғыдан негіздемелерін жасау қоршаған ортадағы өсімдіктер мен жануарлар дүниесін жан-жақты зерттемей оны түзету мүмкін емес [1]. Осыған байланысты тексергелі отырған жердің флорасының құрамында ерекше ғылыми маңызы бар көптеген реликтер, эндемиктер, сирек кездесетін және жойылып кету қаупі бар өсімдік түрлерін танып, сұрыптап бөліп алудың, олардың таралуын және бүгінгі жайын білуде, жалпы өңірдің флорасын тексерудің маңызы зор [2].

Қазақстанның бірегей табиғат кешендерін, жануарлары мен өсімдіктерінің сирек кездесетін түрлерін табиғи жағдайда сақтап қалу үшін қорықтар мен ұлттық парктер ұйымдастырылған [3]. Сондай мақсатта құрылған ұлттық парктердің бірі әрі бірегейі – Сайрам-Өгем мемлекеттік Ұлттық табиғи паркі болып табылады. Ұлттық парк Батыс Тянь-Шань тау жүйесінің солтүстік-батыс бөлігінен орын тепкен. Қаржантау, Қазығұрт, Өгемжәне Боралдайтау жоталарында орналасқан. Мұндағы өсімдіктердің тіршілік ету ұзақтығы да өте ауқымды [2]. Осы орайда, «Сайрам-Өгем мемлекеттік Ұлттық табиғи паркі» аумағында кездесетін, химиялық құрамы бойынша дәрілік препараттарды өндіруде өте құнды болып табылатын эндем Ferula tenuisecta Korovin. өсімдігін зерттеу біздің қызығушылығымызды тудырды. Ол соңғы рет шет елдік ғалымдар Fadia S. Youssef және т.б. еңбектерінде ферула түрлерінен алынған негізгі майларды химиялық өңдеу еңбектерінде кездессе [4], сонымен қатар Р.М. Халилов және т.б. ғалымдар еңбектерінде осы түрдің тамырынан гормондық препараттар, күрделі эфирлер бөліп алу мәліметтері келтірілген [5, 6, 7].

Зерттеу әдістері мен материалдар. Біздің алдымызда тұрған негізгі мақсат: ұлттық парк аумағының шатқалдарында кездесетін Ferula tenuisecta Korovin. және оның серіктес түрлерінің фитоценотикалық ерекшеліктерін зерттеу. Қойылған мақсатқа жету жолында мынандай міндеттер нақтыланды:

Гербарий материалдарын жинау және өңдеу;

F.tenuisecta және оның серіктес түрлеріне таксономиялық, жүйелік, экологиялық, биоморфологиялық және географиялық тұрғыдан талдау жасау.

Зерттеу объектісі. Батыс Тянь-Шаньның қазақстандық бөлігі (Қапжайлау, Сайрамсу шатқалдары мен Көкбұлақ орман айналымы) зерттеу аймағындағы Apiaceae тұқымдасының эндем өсімдігі Ferula tenuisecta Korovin. Сайрам-Өгем МҰТП-ң физико-географиялық сипаттамасы, геологиялық құрылымы. Жалпы Батыс Тянь-Шань тауларында таскөмір (ортатаскөмір) тау жыныстары кеңінен таралған, сондай-ақ девон дәуіріндегілер болып табылады. Олардың көпшілігі әк, туфтар, мергель, сланецтер және құмдар түрінде кездеседі. Өгем жотасында негізінде таскөмір, гранит, граносиенит жиі кездеседі. Олар өзіне тән топырақ және өсім-

дік жамылғысы бар биіктаулы плато құрайды. Өгем жотасының оңтүстік-батыс бөлігінде әк, алевролит, құмдақ және конгломерат кездеседі. Өзен аңғарындағы биік жағалаулардан палеогендік, неогендік, жиі бөлінбеген, өзінің ашық түстерімен көрінетін қалдықтар жиі кездеседі. Олар ақ, қызыл, ала шұбар–қызыл, саз балшықтар, көбіне құмдар мен құмшықтар қабаттарынан тұрады [8].

Рельефі. Парктің территориясы Батыс Тянь-Шань жүйесіне қатысты солтүстік-шығыс жағдайында және осы жүйеге кіретін Талас Алатауының оңтүстік-батысында жайласқан - Өгем, Қаржантау, Қазығұрт, Боралдайтау тауларында жайласқан. Қаржантау жотасы Келестен ағып келетінтау аңғарларының арасымен ағып өтетін Өгем өзенін жазықтықтан бөліп тұрады. Өгем өзені өте тар және терең құздардан өтіп, Шыршық өзеніне келіп құяды. Шатқалдың оңтүстік-шығыс жағы қысқа және өте тік жар болып келсе, ал солтүстік-батыс жағы жазық болып келеді, әрі бірнеше өзендермен бөлініп жатады. Қаржантау тауының солтүстік-батысында Қазығұрт тауы орналасқан. Ол Бадам мен Келес өзенінің арасын бөліп тұрады. Қаржантау жотасының Оңтүстік-Шығыс жағында Өгем жотасы орналасқан. Батыс Тянь-Шань деп оның тау түйінен батыс тарапқа созылып Талас Алатауының және Шатқал шоққыларымен түйіскен бөлігін және солтүстік-батысында Фергана (Атойнок) шоққыларымен түйіскен жерін айтамыз. Ол 720 ұзындықта орналасқан. Батыс Тянь-Шаньның негізгі орографиялық оғы болып, өте қуатты және тұрақты түрде қармен жабылып жататын Талас Алатауы болып табылады. Шатқал жотасы оған параллель бағыттағы Құрман, Сандалаш, қысқа Майдантал, Пскем, Өгем жоталары және одан бөлініп шығатын Қаржантау жотасымен байланысқан. Осы шоққыларСырдария жазығына дейін Шулы деп аталатын жазықтықпен жалғасады. Талас Алатауының батыс бөлігінен және солтүстік құздарынан орталық биіктікте болған Қаржантау шоққысы бөлініп шығады. Ол солтүстік-батыс бағытта 380 км қашықтықта орналасқан Тұран ойымен түйіседі. Үлкен Қаржантаудың солтүстік-шығыс бағытында оған паралель болып Кіші Қаржантау созылып жатыр [8].

Климаттық жағдайлары.Түркістан облысы 400 20/ – 460 00/ с.е. және 640 48/ – 710 16/ ш.б. аралығында орналасып, үлкен территорияны алып жатыр. Ұлттық парктің ауа-райы оның жер рельефіне байланысты біркелкі емес (дала, тау бөктері және таулар) және ендігі бойынша ұзындығы үлкен аумақта орналасқандықтан әртүрлі өзіндік айырмашылықтары бар. Ауа-райы жылудың көптілігімен, құрғақшылықпен, сондай-ақ континентальдылығымен ерекшеленеді. Жоғарғы континентальды болуы ауа-райы, күн мен түннің, жаз бен қыстың күрт жылудың өзгерістерін көрсетеді. Жылы кезең орташа тәулік температурасы 00С жоғары 8 айға созылады. Жазы ыстық болып келеді, сонымен қатар құрғақ және ұзақ. Еңыстықмаусымайындаорташатемпературасы 210-290С болса, абсалюттікжоғарғы температура – 400С жетеді. Қысыжұмсақ, жиіжылылықтүсіптұрады. Еңсуықай – қаңтарайы болып табылады, оның орташатемпературасы – 11,50С абсалюттіктөменгі температура – 300С жетеді. Температураның абсалюттік жылдықамплетудасы – 870С жетеді. Гидрологиясы. Қарастырып отырған жоталардың су тораптары өте көп болып табылады. Өзендер екі су бассейніне қарайды, яғни оңтүстік-батысы Сырдарияға қараса, солтүстік-шығысы Шуға және бөліп тұрған Қаратау жотасына[9]. Бірақ Қаратау мен Батыс Тянь-Шанның жоталарынан көп өзендер ағып өткенімен, олардың ішінен тек Арыс пен Келес қана Сырдарияның арнасына жетеді. Алғашқыда Қолбастау өзенінен бастау алған Арыс өзені Талас Алатауы мен Қаратаудың аралығында орналасқан. Жоғарғы ағысында суды жерасты суларымен қарлардан алса, ал Жабағылысу өзені құйылған кезде мұздықтар мен қар суымен толады. Наурыз бен сәуір айлары су көлемінің көбейген кезі болса, ал ең аз кезі – қараша, ақпан айларына сәйкес келеді. Қаржантаудың жоталарындағы бұлақтардан бастау алатын Келес – Сырдарияның екінші құйылмасы болып табылады. Ол тек жерасты сулары мен қарлардан толады.Наурыз айында судың азаюы жүреді. Келес өзенінің суы жаз маусымында суаруға жұмсалады. Суғаруға өзен суының көбеюі өте маңызды рөл атқарады. Ақсу, Жабағылысу, Сайрам және Өгем мұздықтардан бастау алатын өзендер. Маусымшілде айларында қарлар мен мұздықтар еріген кезде судың ең жоғарғы көлемі болады.Бұл қарастырылып отырған аумақта көлдер саны аз. Мақпал, Сайрамсукөл, Сусіңген және Балықтыкөл атты шағын ғана көлдер бар.Шақпақ шатқалындағы бұлақтардан бастау алатынАрыс өзені ірі өзендердің бірі болып табылады. Машат өзені Келтемашат және Ұзынмашат өзендерінің қосылуынан пайда болған. Бұл өзендердің суы сәуір айындакөбейіп, шілде, тамыз айларында азаяды. Сонымен қатар бұл өзендерден басқа Сайрамсу, Қасқасу, Бадам, Келес, Өгем өзендері аумақтың су ресурстарын құрауға өз үлестерін қосады [9].

Топырағы, бес аймаққа бөліп қарастыруға болады:

1. Бірінші биік таулы нивальды аймақты қарастырсақ, мұнда өсімдік жамылғысы жоққа тән десек болады.
2. Биіктаулы шалғындыжәне шалғынды-далалы аймақ, альпілік және субальпілік. Альпілік белдеу – топырақты және өсімдікті қабат тегіс баурайларда, сондай-ақ топырақ түзуші субстратпен бірге кездеседі. Альпілік шалғын және шалғынды-далалы жерлерде қысқа шөпті өсімдік жамылғысы өседі.Сонымен қатар таулы-шалғынды альпілік гидроморфты топырақтар кездеседі.Субальпілік белдеуде топырақты-өсімдік жамылғысы сирек, альпілік белдеумен салыстырғанда айтарлықтай аз. Өсімдіктердің құрамында сирек шөпті субальпілік шалғын және шалғынды жерлер бар [9, 10, 11]. Топырақтар биік таулы-шалғынды далалы субальпілік, таулы-шалғынды субальпілік, биіктаулы-далалы субальпілік, сонымен қатар биіктаулы қара түсті топырақ түрінде кездеседі.

3. Таулы және тауалды аймақ аршалы сирек тоғайлы, бұталы және күрделі бұталы саванналар–таулы қоңыр топырақтан құралған топырақ жамылғысымен ерекшеленеді, сонымен қатар солтүстік экспозицияда құрғақ аршалы сирек ормандармен бірге кездеседі. Екінші қабаты сұр-қоңыр топырақ болып келеді. Ал аршалы және жапырақты ормандардың астында солтүстік баурайда таулы-орманды қара-қоңыр топырақтың кездесуімен ерекшеленеді [12].

4. Тауалды аймақ - топырақты жамылғы сұр қоңыр, карбонатты топырақтан тұруымен ерекшеленеді. Борлы және неоген-палеоген дәуіріндегі сұр-қоңыр топырақтар кездесуі де өзіне тән ерекшелігі. Рельефтің төмендеуімен шалғынды сұр-қоңыр топырақтар ұшырасады.

5. Таулы-далалы аймақ - өсімдік жамылғысы әр түрлі шөпті, бұталы, шабындық аймақ солтүстік бөлігінде орналасқан. Оңтүстік аймағында көбіне бұталы ксерофиттер кездессе, сонымен қатар құрғақ алуан түрлі шөптесін өсімдіктер де ұшырасады [9, 10, 11]. Абсолютті биіктігі төмендеген сайын тауалды аймағының әр түрлі шөптесін өсімдіктері құрғақ, қара-қоңыр топырақта өседі, ал одан төмен жерлерде шөлді аймақты ашық-қоңыр топырақты кездестіруге болады [12].

Жоғарыда қойылған мақсатқа қол жеткізіп, нақтыланған міндеттерді шешу жолында жұмыста геоботаникалық зерттеулердің дәстүрлі әдістері, құрылымдық ботаника әдістері қолданылды. Ең алдымен ценопопуляциялар кездесетін өсімдіктер қауымдастықтарының флоралық құрамының тізімін жасауда тұқымдастар А. Энглер жүйесі бойынша жүйеленіп келтірілді. Ал өсімдік түрлерінің номенклатурасы Абдулина (1999) [13] және Черепанов (1995) [7] бойынша жасалынды. Өсімдік түрлерінің қазақша атаулары Арыстанғалиев және Рамазанов (1977) [14] бойынша берілді. Өсімдіктер түрлерін анықтау үшіннұсқаулық ретінде «Қазақстан флорасы» (1956) [1] мен «Иллюстративный определитель растений Казахстана» (1969) [15] қолданылды. Гербарий материалдары үшін өсімдіктерді жинау және кептіру Скворцов (1977) [16] бойынша жасалынды.

Нәтижелер және оларды талқылау. Қазақстанның Батыс Тянь-Шань бөлігінің эндем өсімдігі Ferula tenuisecta Korovin. дәрілік өсімдігі туралы зерттеулер Қазақстанның ботаника ғылымы аясында кездеспейді. Аласа таулардың орталық белдеуінің тасты және шалғынды бөктерлерінде өсетін көпжылдық шөптесін өсімдік Ferula tenuisecta Korovin. статусы бойынша эндем, дәрілік, жем-шөптік болып табылады. Ол мамыр-маусым айларында гүлдесе, ал маусым-шілде айларында жемісінің пісуі байқалады.

Қазіргі таңда осы өсімдікті тереңірек зерттеу және мал шаруашылығында жем-шөп өндіру өндірісінде алар маңыздылығын ескере отырып «Сайрам-Өгем мемлекеттік Ұлттық табиғи паркімен» келісім-шарт орнатып, бірнеше рет экспедициялық жұмыстар жасап жатырмыз. Зерттеу нәтижелері осы саладағы өзекті мәселелерді шешуге көмектеседі. Алғашқы экспедициялық жұмыс 27.04.2021 жылы Түркістан облысы, Төлеби ауданы, «Сайрам-Өгем МҰТП» қарасты Қапжайлау шатқалына ұйымдастырылып, вегетативтік кезеңдегі өсімдіктер ұзындық бойынша E070°23.564', ендік бойынша N42°09.405' координаталардан теңіз деңгейінен 1795 м. биіктіктен жиналды. Ал генеративтік кезеңдегі өсімдіктер 29.05.2021 жылы Сайрамсу шатқалынан ұзындық бойынша E065°12.422', ендік бойынша N34°05.302' координаталарынан теңіз деңгейінен 1500 м. биіктіктен жиналды. Көкбұлақ орман айналымына 20.07.2021 жылы ұйымдастырылған экспедициялық жұмыстар нәтижесінде жемісті кезеңдегі өсімдіктер ұзындық бойынша E070˚19'22', ендік бойынша N42˚22'55' координаталарынан теңіз деңгейінен 1070 м. биіктіктен жиналды.

Қапжайлау шатқалындағы популяция аралас өсімдікті фитоценоз болып келеді. Рельеф: күрделі, су режимі басым, ылғалды, таулы-шалғынды топырақтарында гумустың мол қабаты бар. Аралас өсімдікті фитоценозда 1000м^2, түрдің фитоценозда қатысуы 2-5% (кесте 1). Бұл популяцияда гүлдену алдындағы өсімдіктер (вегетативтік кезеңде) Ferula tenuisecta Eug.Kor., Oxytropis capusii Franch., Astragalus turczaninowii Kar.et Kir., Astragalus lasiopetalus Bunge, Polygala hybrida DC, Myosotis arvensis (L.) Hill болса, ал бүршіктену кезеңіне Aegopodium alpestre Ledeb. мен Allium karataviense Regel өсімдіктері сәйкес келеді. Гүлденудің басталуы кезеңіндегі өсімдіктер Scorzonera austriaca Willd., Ligularia macrophylla (Ledeb) DC болса, ал толық гүлдену кезеңіндегі өсімдік Tulipa kaufmanniana Regel. Популяциядағы өсімдіктердің кездесу жиілігі бойынша, Ferula tenuisecta Eug.Kor. аз кездессе, Aegopodium alpestre Ledeb. мен Scorzonera austriaca Willd. өсімдіктері зерттеу аймағында жеке дара кездесті.

Осы популяциядағы негізгі доминантты түрлер Oxytropis capusii Franch., Astragalus turczaninowii Kar.et Kir., Ligularia macrophylla (Ledeb) DC., Allium karataviense Regel., Myosotis arvensis (L.) Hill болып табылады.

Сайрамсу шатқалындағы популяция аралас өсімдікті фитоценоз болып келеді. Рельеф: күрделі, су режимі басым, ылғалды, таулы-шалғынды топырақтарында гумустың мол қабаты бар. Аралас өсімдікті фитоценозда 1000м^2, түрдің фитоценозда қатысуы 5-10% (кесте 2). Бұл популяциядағы Ferula tenuisecta Eug.Kor. бүршіктену кезеңіне, Schrenkia golickeana (Regel & Schmalh.) B. Fedtsch. гүлденудің басталуы кезеңіне, ал Lamium album L. толық гүлдену кезеңіне сәйкес келеді. Ал тұқымдар мен споралардың пісуі (жеміс беру) кезеңіндегі өсімдіктер Eremostachys dshambulensis Knorr, Pedicularis physocalyx Bunge, Alchemilla sibirica Zam., Allium filidens Regel, Glycyrrhiza glabra L. болып табылады. Scorzonera austriaca Willd. және Hypericum elongatum Ledeb. өсімдіктері тұқымның (жемістің) төгілу кезеңіне сәйкес келеді. Гүлдену алдындағы өсімдіктер (вегетативтік кезеңде) Eremurus Regelii Vved., Arum korolkowii Regel болса, Rosa platyacantha Schrenk мен Rosa corymbifera Borkh. гүлдену (спора дамуының соңы) кезеңіндегі өсімдіктер болып табылады.

Популяциядағы өсімдіктердің кездесу жиілігі бойынша, Ferula tenuisecta Eug.Kor., Scorzonera austriaca Willd., Hypericum elongatum Ledeb. өсімдіктері сирек кездесті. Ал Eremurus Regelii Vved. мен Arum korolkowii Regel зерттеу аймағында жеке дара кездесті.

Осы популяциядағы негізгі доминантты түрлер Eremostachys dshambulensis Knorr., Pedicularis physocalyx Bunge., Rosa platyacantha Schrenk., Rosa corymbifera Borkh., Alchemilla sibirica Zam., Allium filidens Regel болып табылады.

Көкбұлақ орман айналымындағы популяция аралас өсімдікті-бұталы фитоценоз болып келеді. Рельеф: күрделі, су режимі басым, ылғалды, таулы-шалғынды топырақтарында гумустың мол қабаты бар. Аралас өсімдікті-бұталы фитоценозда 1000м2, түрдің фитоценозда қатысуы 5-10% (кесте 3).

Бұл популяцияда тұқымның (жемістің) төгілу кезеңіндегі өсімдіктер Ferula tenuisecta Eug.Kor., Hypericum elongatum Ledeb., Achillea biebersteinii Af-

Кесте 1 – Қапжайлау шатқалындағы Ferula tenuisecta Korovin. және оның серіктес түрлеріне сипаттама

№	Тұқымдас	Туыс	Түр	Кездесу жиілігі	Фенофаза
1	Apiaceae Шатыршагүлдер тұқымдасы (Сельдерейные)	Ferula	Ferula tenuisecta Eug.Kor.	Sol.	-
		Aegopodium	Aegopodium alpestre Ledeb.	Un.	^
2	Fabaceae Бұршақтар тұқымдасы (Бобовые)	Oxytropis	Oxytropis capusii Franch.	Cop.	-
		Astragalus	Astragalus turczaninowii Kar.et Kir.	Cop.1	-
			Astragalus lasiopetalus Bunge	Soc.	-
3	Asteraceae Күрделі гүлділер тұқымдасы (Астровые)	Scorzonera	Scorzonera austriaca Willd.	Un.	э
		Ligularia	Ligularia macrophylla (Ledeb) DC	Cop.3	э
4	Liliaceae Лалагүлділер тұқымдасы (Лилейные)	Tulipa	Tulipa kaufmanniana Regel	Sp.	o
5	Alliaceae Пияз тұқымдасы (Луковые)	Allium	Allium karataviense Regel	Cop.3	^
6	Polygalaceae Полигалалар тұқымдасы (Истодовые)	Polygala	Polygala hybrida DC	Soc.	-
7	Boraginaceae Қияршөптұқымдасы (Бурачниковые)	Myosotis	Myosotis arvensis (L.) Hill	Cop.3	-

Кесте 2 – Сайрамсу шатқалындағы Ferula tenuisecta Korovin. және оның серіктес түрлеріне сипаттама

№	Тұқымдас	Туыс	Түр	Кездесу жиілігі	Фенофаза
1	Apiaceae Шатыршагүлдер тұқымдасы (Сельдерейные, Зонтичные)	Ferula	Ferula tenuisecta Eug.Kor.	Sol.	^
		Schrenkia	Schrenkia golickeana (Regel & Schmalh.) B. Fedtsch.	Sp.	э
2	Lamiaceae Ерінгүлділер тұқымдасы (Губоцветные)	Lamium	Lamium album L.	Sp.	o
		Eremostachys	Eremostachys dshambulensis Knorr	Cop.1	+
		Pedicularis	Pedicularis physocalyx Bunge	Soc.	+
3	Asteraceae Күрделігүлділер тұқымдасы (Сложноцветные)	Scorzonera	Scorzonera austriaca Willd.	Sol.	#
4	Asphodelaceae Асфоделиялар тұқымдасы (Асфоделовые)	Eremurus	Eremurus Regelii Vved.	Un.	-
5	Rosaceae Раушангүлдер тұқымдасы Розовые (Розоцветные)	Rosa	Rosa platyacantha Schrenk	Soc.	c
		Rosa	Rosa corymbifera Borkh.	Soc.	c
		Alchemilla	Alchemilla sibirica Zam.	Cop.2	+
6	Alliaceae Пияз тұқымдасы (Луковые)	Allium	Allium filidens Regel	Cop.3	+
7	Guttiferae Juss. Шәйқурайлар тұқымдасы (Зверобойные)	Hypericum	Hypericum elongatum Ledeb.	Sol.	#
8	Araceae Аройниктер тұқымдасы (Аройниковые)	Arum	Arum korolkowii Regel	Un.	-
9	Fabaceae Бұршақтар тұқымдасы (Бобовые)	Glycyrrhiza	Glycyrrhiza glabra L.	Sp.	+

Кесте 3 – Көкбұлақ орман айналымындағы Ferula tenuisecta Korovin. және оның серіктес түрлеріне сипаттама

№	Тұқымдас	Туыс	Түр	Кездесу жиілігі	Фенофаза
1	Apiaceae Шатыршагүлдер тұқымдасы (Сельдерейные, Зонтичные)	Ferula	Ferula tenuisecta Eug.Kor.	Sol.	#
		Eremodaucus	Eremodaucus lehmannii Bunge	Un.	-
2	Guttiferae Juss. Шәйқурайлар тұқымдасы (Зверобойные)	Hypericum	Hypericum elongatum Ledeb.	Soc.	#
3	Araceae Аройниктер тұқымдасы (Аройниковые)	Arum	Arum korolkowii Regel	Sp.	v
4	Fabaceae Бұршақтар тұқымдасы (Бобовые)	Glycyrrhiza	Glycyrrhiza glabra L.	Cop.1	-
5	Asteraceae Күрделігүлділер тұқымдасы (Сложноцветные)	Achillea	Achillea biebersteinii Afan.	Sol.	#
		Cichorium	Cichorium intybus L.	Soc.	v
		Galatella	Galatella chromopappus Novopokr.	Cop.2	-
6	Polygonaceae Тарандар тұқымдасы (Гречишные)	Polygonum	Polygonum aviculare L.	Sp.	v
7	Urticaceae Қалақайлар тұқымдасы (Крапивные)	Urtica	Urtica dioica L.	Cop.2	-
8	Lamiaceae Ерінгүлділер тұқымдасы (Губоцветные)	Lophanthus	Lophanthus tschimganicus Lipsky.	Sol.	x
		Ziziphora	Ziziphora bungeana Juss.	Cop.1	#
9	Equisetaceae Қырықбуындар тұқымдасы (Хвощевые)	Equisetum	Equisetum arvense L.	Sp.	-

an. және Ziziphora bungeana Juss. болып табылады. Eremodaucus lehmannii Bunge, Glycyrrhiza glabra L., Galatella chromopappus Novopokr., Urtica dioica L. және Equisetum arvense L. гүлдену алдындағы өсімдіктер (вегетативтік кезеңде). Тіршілігін тоқтату кезеңіне Arum korolkowii Regel, Cichorium intybus L. және Polygonum aviculare L. өсімдіктері сәйкес келсе, Lophanthus tschimganicus Lipsky. өскіндерінің тіршілігін тоқтату кезеңіндегі өсімдік болып табылады.

Кездесу жиілігі бойынша Ferula tenuisecta Eug.Kor., Achillea biebersteinii Afan. және Lophanthus tschimganicus Lipsky. осы популяцияда сирек кездесетін өсімдіктер болса, ал Eremodaucus lehmannii Bunge зерттеу аймағында жеке дара кездесті.

Осы популяциядағы негізгі доминантты түрлер Hypericum elongatum Ledeb, Glycyrrhiza glabra L., Cichorium intybus L., Galatella chromopappus Novopokr., Urtica dioica L., Ziziphora bungeana Juss болып табылады.

Қорытынды. Жоғарыда келтірілген зерттеу жұмыстарына талдау жасай келе Батыс Тянь-Шаньның Қазақстан бөлігінің флорасын, оның ішінде Сайрам-Өгем ұлттық паркінің аумағында кездесетін Ferula tenuisecta Korovin. ценопопуляциясын толығырақ зерттеу қажеттілігі айқындалды. Осы орайда, парк аумағында кездесетін Жіңішке сасыр және оның серіктес түрлері бойынша гербарий материалдары жинақталды және өңделді. Соның негізінде таксономиялық, жүйелік, экологиялық, биоморфологиялық, географиялық тұрғыдан талдау жұмыстары жасалынды. Magnoliophyta бөлімі, Magnoliopsida класы, Araliales қатары, Apiaceae тұқымдасы, Ferula туысына жататын Ferula tenuisecta Korovin. экотипі бойынша мезофиттер болып табылады. Қапжайлау, Сайрамсу шатқалдары және Көкбұлақ орман айналымында Жіңішке сасыр қатысуымен табиғи қауымдастықтардың фитоценотикалық сипаттамасы жасалды. Ferula tenuisecta Korovin. қатысатын популяциядағы негізгі доминант түрлер анықталды, яғни Қапжайлау, Сайрамсу шатқалдары және Көкбұлақ орман айналымындағы негізгі доминатты түрлер Oxytropis capusii Franch., Astragalus turczaninowii Kar. et Kir., Ligularia macrophylla (Ledeb) DC., Allium karataviense Regel., Myosotis arvensis (L.) Hill., Eremostachys dshambulensis Knorr., Pedicularis physocalyx Bunge., Rosa platyacantha Schrenk., Rosa corymbifera Borkh., Alchemilla sibirica Zam., Allium filidens Regel., Hypericum elongatum Ledeb, Glycyrrhiza glabra L., Cichorium intybus L., Galatella chromopappus Novopokr., Urtica dioica L., Ziziphora bungeana Juss болып табылады.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1 Флора Казахстана. Т. 1. – Алма-Ата: Изд-во АН КазССР, 1956. – С. 30-32.
2 Рябушкина Н.А.Проблема изучения и сохранения биоразнообразия флоры Казахстана / Н.А. Рябушкина, С.И. Абугалиева, Е.К. Туруспеков // Биотехнология. Теория и практика. – 2016. – №3. – С. 13-23. https://doi.org/10.11134/btp.3.2016.22016
3 Красная книга Казахстана. Т. 2.Растения. – Астана, 2014. – С. 452.
4 Youssef F.S. Chemical Profiling and Discrimination of Essential Oils from Six Ferula Species Using GC Analyses Coupled with Chemometrics and Evaluation

of Their Antioxidant and Enzyme Inhibitory Potential / F.S. Youssef, M.A. Mamatkhanova,
N.Z. Mamadalieva, G. Zengin, S.F. Aripova, E. Alshammari, M.L. Ashour // Antibiotics. — 2020. — № 9. — P. 518. https://doi.org/10.3390/antibiotics9080518
5 Халилов Р.М. Технология выделения эстрогенного препарата Ферулен из корней ферулы тонкорассеченной / Р.М. Халилов, А.У. Маматхонов, Л.Д. Котенко // Хим.-фарм. журн. — 2009. — Т. 43, № 10. — С. 40–43.
6 Котенко Л.Д. Методики качественного и количественного анализа суммы сложных эфиров из корней Ferula tenuisecta / Л.Д. Котенко, Р.М. Халилов, А.У. Маматхонов // Хим. раст. сырья. — 2009. — № 1. — С. 89–92.
7 Черепанов С.К. Сосудистые растения СССР //– Ленинград: Наука. — 1981.
8 Вилесов Е.Н.Физическая география Казахстана / Е.Н. Вилесов, А.А. Науменко, Л.К. Веселова, Б.Ж. Аубекеров // Учебное пособие. – Алматы: Қазақ университеті. — 2009. – С. 7.
9 Gemedjieva N. Representation of Endemics in Floristic Subprovinces of Kazakhstan / N. Gemedjieva, A. Jaime, Teixeira da Silva, N. Ryabushkina // The Asian and Australasian Journal of Plant Science and Biotechnology. — 2010. — Vol. 4. — P. 56–63.
10 Dzhangaliev A.D. The Wild Fruit and Nut Plants of Kazakhstan / A.D. Dzhangaliev, T.N. Salova, P.M. Turekhanova // Horticultural Reviews Wild Apple and Fruit Trees of Central Asia. — 2003. — Vol. 29. — P. 305–372.
11 Грудзинская Л.М. Аннотированный список лекарственных растений Казахстана / Л.М. Грудзинская, Н.Г. Гемеджиева, Н.В. Нелина, Ж.Ж. Каржаубекова. — Алматы, 2014. — С. 200.
12 Практика по почвоведению. – М.: Агропромиздат, 1986. – С. 96-97.
13 Абдулина С.А. Список сосудистых растений Казахстана / С.А. Абдулина. — Алматы, 1999. — 187 с.
14 Арыстангалиев С.А.Растения Казахстана / С.А. Арыстангалиев, Е.Р. Рамазанов.– Алма-Ата: «Наука» КазССР. – 1977. – С. 288.
15 Иллюстрированный определитель растений Казахстана. Т. 1-2. – Алма-Ата, 1969-1972.
16 Скворцов А.К. Гербарий. Пособие по методике и технике / А.К. Скворцов. – М.: Наука, 1977. – С. 199.

REFERENCES

1 (1956). Flora Kazakhstana [Flora of Kazakhstan]. (Vol. 1). Alma-Ata: Izdatelstvo AN KazSSR [in Russian].
2 Ryabushkina, N.A., Abugalieva, S.I., &Turuspekov, E.K. (2016). Problemaizucheniiaisokhraneniiabioraznoobraziiaflory
Kazakhstana [The problem of studying and preserving the biodiversity of the flora of Kazakhstan]. Biotekhnologiia. Teoriia i praktika — Biotechnology. Theory and practice, 3; 13–23. https://doi.org/10.11134/btp.3.2016.22016 [in Russian].
3 (2014).KrasnayaknigaKazakhstana[The red book of Kazakhstan](Vol. 2). Plants.Astana[in Russian].
4 Youssef, F.S., Mamatkhanova M.A., Mamadalieva, N.Z., Zengin, G., Aripova, S.F., Alshammari, E., & Ashour, M.L. (2020). Chemical Profiling and Discrimination of Essential Oils from Six Ferula Species Using GC Analyses Coupled with Chemometricsand Evaluation of Their Antioxidant and Enzyme Inhibitory Potential. Antibiotics, 9, 518. https://doi.org/10.3390/antibiotics9080518
5 Khalilov, R.M., Mamatkhonov, A.U., &Kotenko, L.D. (2009). TekhnologiiavydeleniiaestrogennogopreparataFeruleniz
korneiFerulytonkorassechennoi [Technology of isolation of the estrogenic drug Ferulen from the roots of Ferulatenuisecta]. Khimiko-farmatsevticheskiizhurnal — Chemical-pharmaceuticaljournal, 43, 10, 40–43 [inRussian].
6 Kotenko, L.D., Khalilov, R.M., &Mamatkhonov, A.U. (2009). Metodikikachestvennogoikolichestvennogoanalizasummy
slozhnykhefirovizkorneiFerulatenuisecta [Methods of qualitative and quantitative analysis of the sum of esters from the roots ofFerulatenuisecta]. Khimiiarastitelnogosyria — Chemistry of raw material, 1; 89–92 [in Russian].
7 Cherepanov S.K. (1981). Sosudistyerasteniya SSSR [Vascular plants of the USSR]. Leningrad: Nauka [in Russian].
8 Vilesov E.N., Naumenko A.A., Veselova L.K., &AubekerovB.Zh. (2009). FizicheskayageografiyaKazakhstana [Physical geography of Kazakhstan]. Almaty[in Russian].
9 Gemedjieva, N., Jaime, A. Teixeira, da Silva, &Ryabushkina, N. (2010). Representation of Endemics in Floristic Subprovinces of Kazakhstan. The Asian and Australasian Journal of Plant Science and Biotechnology, 4, 56–63.
10 Dzhangaliev, A.D., Salova, T.N., &Turekhanova, P.M. (2003). The Wild Fruit and Nut Plants of Kazakhstan. Horticultural Reviews Wild Apple and Fruit Trees of Central Asia, 29, 305–372.
11 Grudzinskaia, L.N., Gemedzhieva, N.G., Nelina, N.V. &Karzhaubekova, Zh.Zh. (2014). Annotirovannyispisoklekarstvennykhrasteniikazakhstana [Annotated list of medicinal plants of Kazakhstan]. Almaty [inRussian].
12 (1986). Praktica po pochvovedeniyu[Practice in soil science. M: Agropromizdat [in Russian].
13 Abdulina, S.A. (1999). SpisoksosudistykhrasteniiKazakhstana [List of vascular plants of Kazakhstan]. Almaty [inRussian].
14 Arystangaliev S.A., &Ramazanov E.R. (1977). RasteniyaKazakhstana [Plants of Kazakhstan]. Alma-Ata [in Russian].
15 (1969-1972). Illyustrirovannyi opredelitel rastenii Kazakstana [Illustrated determinant of plants of Kazakhstan] (Vol. 1-2). Alma-Ata [in Russian].
16 Skvorzov A.K. (1977). Gerbarii. Posobie po metodikeitekhnike [Herbarium. Manual on methodology and technology]. M.: Nauka[in Russian].

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.

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.

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:
Бекебаева Мадина Омирхановна - «8D05108 – Геоботаника» мамандығының 3 курс PhD докторанты, Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан. e-mail: madina_bekebaeva@mail.ru, Телефон: 87027216655
Назарбекова Салтанат Толепбековна – б.ғ.к., әл-Фараби атындағы ҚазҰУ «Биоәртүрлілік және биоресурстар» кафедрасының доценті, Алматы, Қазақстан. e-mail: snazarbekova@mail.ru

Алынды: 26 қаңтар 2023 / Қабылданды: 17 наурыз 2023 / Онлайн жарияланды: 30 сәуір 2023 ж.
ӘОЖ: 615.32:633.912
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.58.32.037

Г.М. Ғани[1], А.Т. Мамурова[2], К.С. Жакипбеков[2], С.Е. Момбеков[2], У.М. Датхаев[2], З.А. Датхаева[2]
[1]«Әл-Фараби атындағы ҚазҰУ» Алматы, Қазақстан Республикасы
[2]«С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

«ЖАТАҒАН СҮТТІГЕН (EUPHORBIA HUMIFUSA WILLD.) ШӨБІНІҢ МАКРО- ЖӘНЕ МИКРОСКОПИЯЛЫҚ БЕЛГІЛЕРІ МЕН ДИАГНОСТИКАЛЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ»

Түйін: *Ғылыми мақалада Euphorbiaceae тұқымдасына жататын Жатаған сүттіген (Euphorbia humifusa Willd.) өсімдігіне фармакогностикалық зерттеу яғни өсімдіктің макро- және микроскопиялық белгілері мен диагностикалық ерекшеліктеріне жүргізілген зерттеу әдістері мен зерттеу жұмысының нәтижелері ұсынылған.*
Зерттеудің мақсаты: *Жатаған сүттіген (Euphorbia humifusa Willd.) шөбінің вегетативті мүшелерінің макро- және микроскопиялық құрылымын және диагностикалық ерекшеліктерін зерттеу.*
Зерттеу әдістері: *Зерттеу жұмысында 2022 жылдың тамыз-қыркүйек айларында өсімдіктің гүлдену кезеңінде жиналған Жатаған сүттіген (Euphorbia humifusa Willd.) шөбі қолданылды. Өсімдіктің тірі және 70%-тік спиртте Страсбургер-Флемминг әдісі (спирт, глицерин, су, 1:1:1) бойынша фиксацияланған шикізаты зерттелді. Өсімдіктің жапырағы мен гүлінің макроскопиялық белгілері көзбен және лупаның көмегімен (х10 үлкейтілген) зерттелсе, микроскопиялық зерттеулер фотоқондырғылы МБИ-6 микроскопымен жүргізілді (ұлғайтылуы 63; 280 есе) және диагностикалық белгілері суретке түсірілді. Анатомиялық зерттеу кезінде сызықтық өлшеуге арналған окулярлы микрометр МОВ 1- (ұлғайтуы -15,4 есе, объектив х 8) пайдаланылды.*
Статистикалық өңдеу арнайы компьютерлік бағдарлама «STATISTICA» арқылы жасалынды.
Қорытынды. *Зерттеу нәтижесінде алғаш рет Қазақстан аумағында өсетін Жатаған сүттіген (Euphorbia humifusa Willd.) шөбінің вегетативті мүшелерінің анатомиялық құрылымының ерекшеліктері анықталып, олардың диагностикалық белгілері анықталады. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2021 жылғы 16 ақпандағы № ҚР ДСМ-20 «Дәрілік заттарды өндіруші әзірлеген және дәрілік заттарға сараптама кезінде дәрілік заттардың сапасы жөніндегі нормативтік құжатты мемлекеттік сараптама ұйымымен келісу қағидаларын бекіту туралы» бұйрығының 3-қосымшасына сай дәрілік өсімдік шикізатының идентификациясына (сәйкестендіру) қойылатын талаптар: А. Макроскопия; В. Микроскопиялық талдау бойынша зерттеулер жүргізілді.*
Түйінді сөздер: *Euphorbia humifusa Willd., Жатаған сүттігені, идентификация, макроскопия, микроскопия, фиксация, гербарий, морфология.*

Г.М. Гани[1], А.Т. Мамурова[2], К.С. Жакипбеков[2], С.Е. Момбеков[2], У.М. Датхаев[2], З.А. Датхаева[2]
[1]Казахский Национальный университет им. аль-Фараби, г. Алматы, Республика Казахстан
[2]Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан

МАКРО - И МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТРАВЫ EUPHORBIA HUMIFUSA WILLD

Резюме: В научной статье представлены фармакогностические исследования Euphorbia humifusa Willd., т.е. методы иссле-

G.M. Gani[1], A.T. Mamurova[2], K.S. Zhakipbekov[2], S.E. Mombekov[2], U.M. Datkhaev[2], Z.A. Datkhaeva[2]
[1]Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Republic of Kazakhstan
[2]Asfendiyarov Kazakh National medical university, Almaty, Republic of Kazakhstan

«MACRO- AND MICROSCOPIC SIGNS AND DIAGNOSTIC FEATURES OF THE HERB EUPHORBIA HUMIFUSA WILLD.»

Resume: This scientific article presents the pharmacognostic studies of Euphorbia humifusa Willd., i.e. the research methods and results of macro- and microscopic traits and diagnostic features of the

дования и результаты исследования макро- и микроскопических признаков и диагностических признаков растения, принадлежащего к семейству Euphorbiaceae.

Цель исследования: Изучение макро- и микроскопического строения и диагностические признаки вегетативных органов Euphorbia humifusa Willd.

Методы исследования: В исследованиях использовали травы Euphorbia humifusa Willd., собранные в период цветения растения в августе-сентябре 2022 г. Изучали неизмельченное, свежее или фиксированное смесью этанол-глицерин-вода (1:1:1) сырье. Макроскопические признаки цветков и листьев молочая приземистого изучали невооруженным глазом и с помощью лупы (увеличение х10), микроскопическое исследование проводили с помощью микроскопа МБИ-6 и диагностические признаки фиксировали с помошью фотокамерой. Статистическую обработку проводили с помощью специальной компьютерной программы «STATISTICA».

Заключение. В результате исследования впервые установлены особенности анатомического строения вегетативных органов Euphorbia humifusa Willd., произрастающих на территории Казахстана, и определены их диагностические признаки.

Ключевые слова: Euphorbia humifusa Willd., макро- и микроскопические исследования, диагностические признаки, морфологические и анатомические особенности.

plant belonging to the family Euphorbiaceae.

Study objective: Study of the macro- and microscopic structure and diagnostic features of the vegetative organs of Euphorbia humifusa Willd.

Research methods: Herbs of Euphorbia humifusa Willd. collected during flowering in august-september 2022 were used in the study. Raw material was studied unground, fresh or fixed by ethanol-glycerol-water mixture (1:1:1). Macroscopic signs of flowers and leaves of Euphorbia humifusa Willd. were studied with the naked eye and magnifying glass (x10 magnification), microscopic examination was carried out with a microscope MBI-6 and diagnostic signs were fixed with a camera. Statistical processing was carried out using a special computer programme "STATISTICA".

Conclusion. As a result of research peculiarities of anatomical structure of vegetative organs of Euphorbia humifusa Willd. growing in territory of Kazakhstan are established and their diagnostic attributes are defined.

Keywords: Euphorbia humifusa Willd., macro- and microscopic studies, diagnostic features, morphological and anatomical features.

Кіріспе. Жатаған сүттігені – Euphorbiaceae тұқымдасына жататын біржылдық шөптесін өсімдік. Таралуы бойынша Кавказдан Азияның батысына дейінгі ареалды қамтиды. Құрамы өте құнды химиялық элементтерге бай болуымен ерекшеленеді. E. humifusa халық медицинасында гепатитті, бактериялық дизентерияны, терідегі сүйелдерді емдеуде мыңдаған жылдар бойы қолданылып келеді [1].

E. humifusa Willd. құрамы флавондар, тритерпеноидтар мен фенолдарға бай. Құрамында флавонолдардан: кемпферол мен кварцетин, галл қышқылы тәрізді фенол қышқылдары кездеседі. Галл қышқылы бұл өсімдіктегі фенолды байланыстар, антиоксидантты, қабынуға қарсы, ісікке қарсы, микробқа қарсы фармакологиялық қасиеттер көрсетеді. Кварцетин ісікке қарсы, қант диабетіне қарсы, антиоксидантты қасиеттерге ие [2]. Кемпферол табиғи полифенол, бұл қосылыс жүректі ишемиялық зақымданулардан қорғау қызметін атқарады және қабынуға қарсы әсерге ие [3]. Өсімдіктің осындай құнды химиялық қосылыстарға бай болуы зерттеу нәтижелерінің практикалық маңызға ие болатынын көрсетеді.

Қазіргі таңда биологиялық белсенді заттардың көзі ретінде өсімдіктердің ішінен дәрілік түрлерін іздеу және оның негізінде өсімдік фармацевтикалық субстанция әзірлеу өзекті болып табылады. Осы тұрғыда, еліміздің аумағында өсетін Жатаған сүттіген (Euphorbia humifusa Willd.) шөбінен өсімдіктекті фармацевтикалық субстанция алуда зерттеу жұмыстарын бастау үшін өсімдіктің идентификациясы, макро- және микроскопиялық белгілерін анықтаудың маңызы зор.

Зерттеудің мақсаты: Жатаған сүттіген (Euphorbia humifusa Willd.) шөбінің вегетативті мүшелерінің макро- және микроскопиялық құрылымын және диагностикалық ерекшеліктерін зерттеу.

Зерттеу әдістері: Euphorbia humifusa Willd өсімдігін зерттеу В. Н. Веховтың [4] және М.Н. Прозинаның [5] әдістемелік нұсқауларына сәйкес жүргізілді. Құрғақ өсімдіктердің тіршілік күйлері мен морфологиялық сипаттамаларын анықтау үшін Т.А. Работнов [6], И.Г. Серебряков [7-8], А.А. Урановтың [9] әдістемелері қолданылды. Гербарий жинау және оларды өңдеу жұмыстарына жалпыға бірдей А.К. Скворцов әдісі пайдаланылды [10].

Түрлерді морфологиялық зерттеу үшін олардың жемістері, гүлшоғыры, вегетативтік мүшелері жиналып, фиксация және гербарий жасалынды.

Өсімдік шикізаты 70%-тік спиртте Страсбургер-Флемминг әдісі (спирт, глицерин, су, 1:1:1) бойынша фиксацияланды. Зерттеуге алынатын түрлердің жапырағының морфологиялық және анатомиялық ерекшеліктерін анықтау үшін толық дамыған, зақымданбаған өркеннің орта деңгейіндегі жапырақтар іріктеліп алынды. Бұл жағдайда өсімдіктердің дәрілік шикізат алынатын толық гүлдеу кезеңі қамтылды. Тамыр кесінділері негізгі тамырдан басталған 1 ретті жанама тамырдың ортаңғы бөліктерінен алынды. Анатомиялық кесінділер қолмен және тоңазытқыш микротомда (ТОС-2) даярланды.

Кесінді қалыңдығы 10-15 мкм. Фотосуреттер арна-

йы фотоқондырғылы МБИ-6 микроскопымен түсірілді (ұлғайтылуы 63; 280 есе). Анатомиялық зерттеу кезінде сызықтық өлшеуге арналған окулярлы микрометр МОВ 1- (ұлғайтуы -15,4 есе, объектив х 8) пайдаланылды. Өсімдіктер өркендерінің, жапырақтарының морфологиялық және анатомиялық құрылысын сипаттауда әдістемелік [11-14] еңбектер қолданылды. Өсімдік түрлері [15] бойынша тексерілді. Анатомиялық зерттеулер толық гүлдеу кезеңінде жиналған өсімдіктер сабағының ортаңғы бөлігіне және сабақтың ортаңғы бөлігіндегі жапырақтарға жүргізілді. Жалпы өсімдіктің вегетативтік мүшелерінен 1500-2000 кесінділер даярланып, сарапталып суретке түсірілді. Өсімдіктер өркендерінің морфологиялық [16-17] және анатомиялық құрылысын сипаттауда белгілі мамандардың еңбектері пайдаланылды.

Эксперименттік жұмыс нәтижелерін математикалық өңдеуде [18] еңбектері қолданылды. Статистикалық өңдеу арнайы компьютерлік бағдарлама «STATISTICA» арқылы жасалынды.

Зерттеу нысаны мен нәтижелері: Зерттеу нысаны - Алматы қаласы, «Бас ботаникалық бақ» аумағында орналасқан Жапон бағынан өсімдіктің гүлдену кезеңінде (тамыз-қыркүйек 2022 ж.) жиналған - Жатаған сүттіген (Euphorbia humifusa Willd.) шөбі.

Тұқымдас - Euphorbiaceae

Туыс - Euphorbia

Түр - Euphorbia humifusa Willd. (Молочай приземистый) Жатаған сүттіген.

Өсімдік шикізатының идентификациясы Қазақстан Республикасының Экология, геология және табиғи ресурстар министрлігі Орман шаруашылығы және жануарлар дүниесі комитетінің "Ботаника және фитоинтродукция институты" шаруашылық жүргізу құқығындағы республикалық мемлекеттік кәсіпорнында жүргізілді. Анықтама тіркеу нөмірі № 01-05/490.

Жатаған сүттіген - Euphorbiaceae тұқымдасына жататын бір жылдық өсімдіктер туысы. Азия мен Солтүстік Американың қоңыржай аймақтарында кездесетін 6 – 7 түрі белгілі. Қазақстанның құмды, саз топырақты жерлерінде өсетін екі түрі (сор жатаған, орыс жатағаны) бар.

Euphorbia humifusa Willd. - бір жылдық шөптесін өсімдік. Өркені тармақталған, ұзындығы 4-15 (30) см. Жапырақтары қарама-қарсы, сопақша дөңгелек тәрізді. Жапырақ қолтықтарында немесе қысқа бұтақтардың ұштарында, жапырақ тәрізді қосымшалары бар 4 тар эллиптикалық буынаралықтары бар. Тұқымдары сопақша жұмыртқа тәрізді.

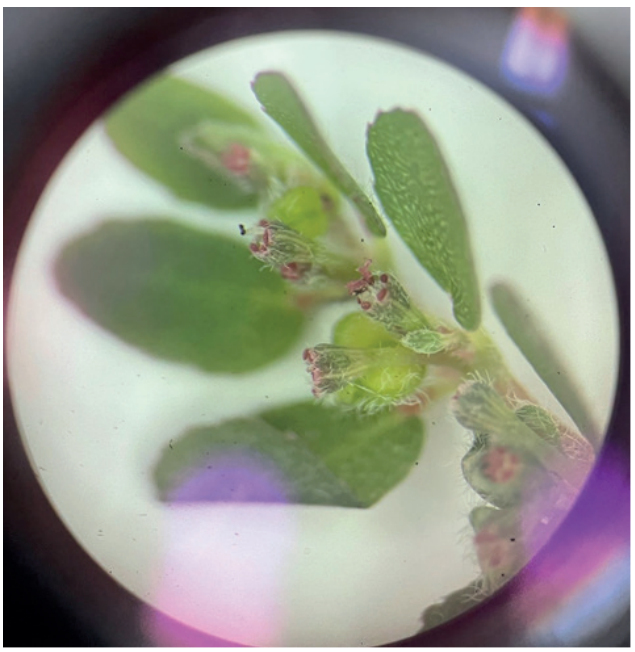
Биіктігі 12 – 18 (25) см. Сабақтары жерге төселіп не жер бауырлап тырбиып өседі. Қысқарған өркендері бар. Жұмыртқа немесе бүйрек тәрізді жапырақтары сабағының түбінен шығады (Сурет 1).

Гүлдері ашық күлгін түсті, ұсақ гүлдері ұзын сағағының ұшында жетіледі. Тостағанша жапырағы – бесеу, күлте жапырақшалары 5 – 12-ге дейін болады. Маусым – тамыз айларында гүлдейді. Жемісі жаңғақша. Жатағанды құмды, сай-салалардың жиегін бекітуге қолданылады.

Euphorbia humifusa Willd. Жатаған сүттіген жапырағының микроскопиялық құрылымы

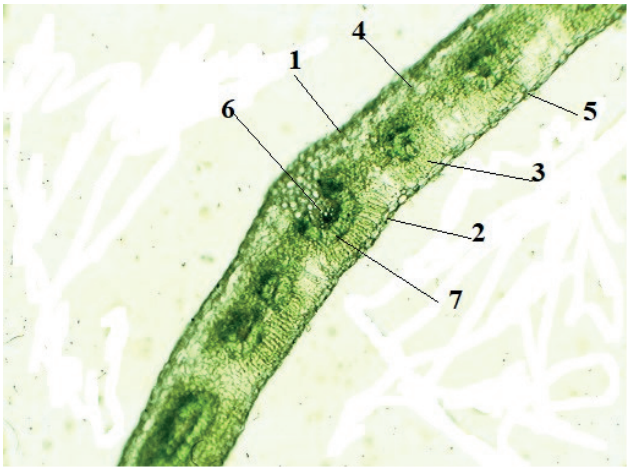
Жапырақ тақтасының анатомиялық көлденең кесіндісі. Көлденең кесіндісінде жоғарғы эпидермис жеткілікті үлкен жасушалардан тұрады, дөңгелек-сопақша пішінді; жапырақтың төменгі жағында эпидермис жасушалары борпылдақ орналасқан және контуры бұралған (Сурет 2, 3).

Сабағы

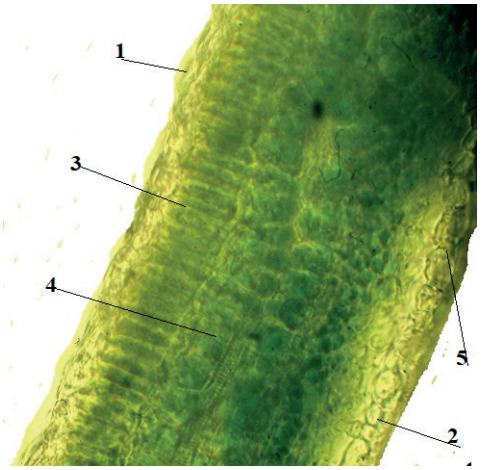


Гүлі

Сурет 1 - Euphorbia humifusa Willd. өсімдігінің сабағы мен гүлінің макроскопиялық ерекшеліктері



Сурет 2 - Euphorbia humifusa Willd. өсімдігінің жапырақ тақтасының анатомиялық көлденең кесіндісі: 1–жоғарғы эпидермис; 2 – төменгі эпидермис; 3 – бағаналы мезофилл; 4 – борпылдақ мезофилл, 6 – ксилема; 7 – флоэма. Жапырақ – х180

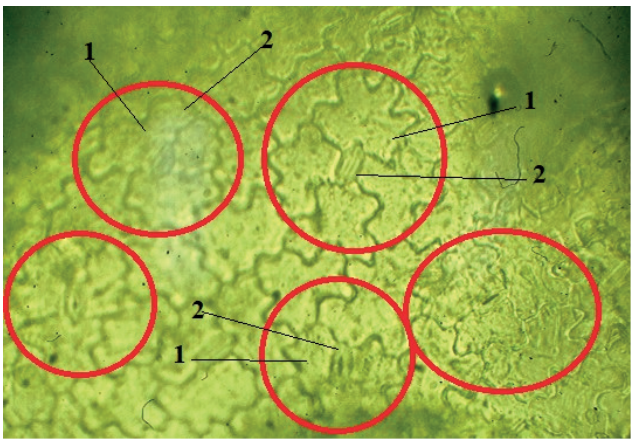


Сурет 3 - Euphorbia humifusa Willd. өсімдігінің жапырағының микроскопиялық ерекшеліктері: 1 – жоғарғы эпидермис; 2- төменгі эпидермис; 3 – Бағаналы мезофилл; 4 – паренхима, 5 – лептесік (устьица) Жапырақ – х720

Төменгі эпидермис жасушаларының арасында эфир майы бездері бар. Жапырақ тақтасы сыртынан кутикуланың жұқа қабатымен жабылған. Жапырақтың бүкіл бетінде эпидермис түктері кездеседі; олардың барлығы екі жасушалы және түбінде (базальды) қысқа бөшке тәрізді жасушадан және біріншісіне тік бұрышпен қосылған ұзын терминал (терминал) жасушадан тұрады, сондықтан түктер жапырақ бетіне басылады. Олар эпидермистің кішкентай, дөңгелек жасушасына бекітіледі, ол көбінесе жапырақта базальды жасушасы сияқты қалыңдайды. Жоғарғы эпидермистің қалыңдығы шамамен 0,51±0,03мкм (Сурет 4).

Устьица - устьицалардың ашықтық дәрежесін реттейтін жабу деп аталатын мамандандырылған жасушалардың жұптарынан тұрады, олардың арасында саңылау бар. Жабылатын жасушалардың қабырғалары біркелкі емес: қалың қабырғаларға жасалған, саңылаудан жасалған. Транспирация мен газ алмасуды реттейді. Euphorbia humifusa Willd. өсімдігінің Устьица типі-анизоцитті. Жұлдыздарға ұқсайтын радиалды 3-жанама жасушалардан тұрады.

Euphorbia humifusa Willd. өсімдігінің сабағының микроскопиялық құрылымы. Сабақтың көлденең кесінісінде сабақтың сыртында бір-екі қабатты эпидермис қабатымен жабылған, оның бетінде кутикула жұқа қабаттан тұрады. Сабақтың қалыңдығы 45,93±1,8 мкм. Эпидермистің астында қабырғалары қалыңдатылған ұсақ жасушалар қабаты орналасқан. Колленхима сабақтың қырлы бөліктерінде орналасқан - бұрыштық. Паренхи-

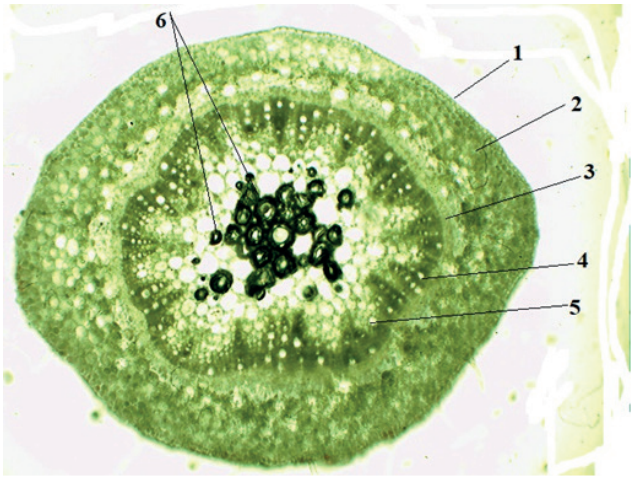


1- Устьица саңылауы, 2-түйістіргіш клеткалар (анизоцитті)
Сурет 4 - Euphorbia humifusa Willd. өсімдігінің жапырағының төменгі эпидермисі

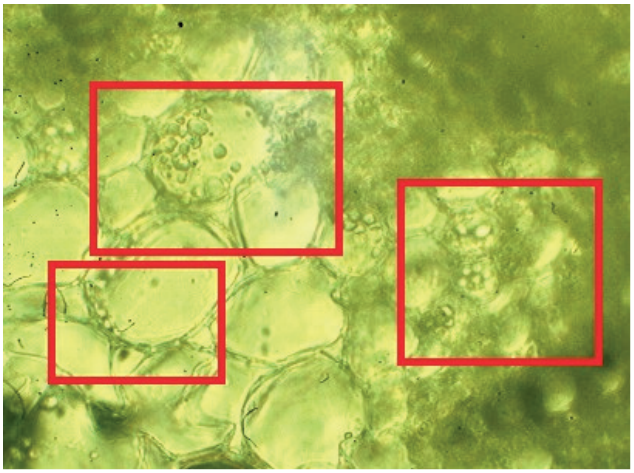
маның ең төменгі қабаты кішірек жасушалардан тұрады. Бастапқы қыртыс негізгі паренхиманың жасушаларымен ұсынылған. Бастапқы қабықтың қалыңдығы 2,52±0,2 мкм. Бастапқы кортекс пен орталық цилиндр арасындағы шекарада эндодерма жасушаларының қабаты орналасқан. Өткізгіш шоқтары ашық. Флоэма оны қоршаған паренхимадан кішірек жасушалармен ерекшеленеді. Өткізгіш сәулелердегі флоэманың қалыңдығы 1,81±0,03 мкм, ал ксилеманың қалыңдығы 1,86±0,05 мкм. Шоқтар бастапқы өзек сәулелерімен бө-

Кесте 1 - Euphorbia humifusa Willd. өсімдігінің микроскопиялық өлшемдері

Жапырақ қалыңдығы, мкм	Жапырақтың қалыңдығы (өткізгіш шоқсыз) мкм	Бағаналы мезофилл, 2 қатар, мкм	Борпылдақ мезофилл, 2 қатар, мкм	Өткізгіш шоқтар, мкм	Эпидермис қалыңдығы, мкм
6,08±0,3	5,88±0,2	3,35±0,4	3,18±0,3	4,51±0,3	0,51±0,03



Сурет 5 - Euphorbia humifusa Willd. өсімдігінің сабағының анатомиялық ерекшеліктері
1 – эпидерма; 2 – алғашқы қабық;
3 – эндодерма; 4 – склеренхима; 5 – флоэма;
6 – ксилема; 7 – өзек Сабақ – х180



Алғашқы қабық; Сабақ – х180

Сурет 6 - Euphorbia humifusa Willd. өсімдігінің сабағының анатомиялық ерекшеліктері

лінеді. Сабақтың ортасында өзекті құрайтын паренхиманың үлкен бөлігі орналасқан. Өзек жасушалары қалыңдығы 1,28±0,2 мкм болатын сақтау паренхимасымен ұсынылған. Өзек жасушалары үлкен қалыңдығы 1,28±0,2 мкм дейін. Euphorbia humifusa Willd. өсімдігінің сабағының анатомиялық ерекшеліктері 5,6 – суреттерде көрсетілген.

Қорытынды. Зерттеу нәтижесінде алғаш рет Қазақстан аумағында өсетін Жатаған сүттіген (Euphorbia humifusa Willd.) шөбінің вегетативті мүшелерінің анатомиялық құрылымы мен диагностикалық ерекшеліктері анықталды.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1 Wang T.T. Mechanisms of vasorelaxation induced by total flavonoids of Euphorbia humifusa in rat aorta / T.T. Wang, Z.Q. Zhou, S. Wang, et al. // Journal of Physiology and Pharmacology. 2017. Vol. 68. № 4. P. 619-628. PMID: 29151079
2 Tian Y. Anti-HBV active flavone glucosides from Euphorbia humifusa Willd / Y. Tian, L.M. Sun, X.Q. Liu et al. // Fitoterapia. 2010. Vol. 81. № 7. P. 799–802. DOI:10.1016/j.fitote.2010.04.012
3 Luyen B.T. Anti-inflammatory components of Euphorbia humifusa Willd. / B.T. Luyen, B.H. Tai, N.P. Thao et al. // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. – 2014. - Vol. 24. - № 8. - P. 1895-1900. DOI: 10.1016/j.bmcl.2014.03.014
4 Быков Б.А. Геоботаника / – Алма–Ата, 1957. -С. 22–23.
5 Работнов Т.А. Основные вопросы и методы изучения жизненного цикла многолетних травянистых растений и состава их популяций / Т.А.Работнов // Научно-метод. зап. гл. упр. по заповедникам РСФСР. М., 1949. – Вып.12. – С. 41–48.
6 Работнов Т.А. Жизненный цикл многолетних растений в луговых ценозах / Т.А.Работнов // Тр. БИН АНСССР. Санкт – Петербург, 1950б. – Вып. 6. – С. 7–204.
7 Серебрякова Т.И. Жизненные формы и модели побегообразования наземноползучих многолетних трав / Т.И.Серебрякова // Жизненные формы: структура, спектры и эволю-
8 ция. – М.: Наука, 1981. – С. 161–179.
9 Серебрякова Т.И. Типы большого жизненного цикла и структура наземных побегов у цветковых растений / Т.И.Серебрякова // Бюл. МОИП. Отд. биол.: МГУ. – 1971 б. –Вып. 1. – С. 105–119.
10 Уранов А.А. Онтогенез и возрастной состав популяций (вместо предисловия) / А.А.Уранов // Онтогенез и возрастной состав популяций цветковых растений. – М., 1967. –С. 3–8.
11 Скворцов А.К. Гербарий. Пособие по методике и технике // - М.: Наука, 1977. -С.199.
12 Эзау. Анатомия семенных растений. - М.: Мир, 1980. - Т. 1, 2. – С. 2-558.
13 Н.М. Мухитдинов., Ә.Б. Бегенов., С.С. Айдосова Өсімдіктер морфологиясы және анатомиясы. - Алматы: Қазақ Университеті, 2001. – 274 б.
14 Барыкина Р.П. Справочник по ботанической микротехнике. Основы и методы. – М.: М ГУ, 2004. - С. 312.
15 Прозина М.Н. Ботаническая микротехника. – М.: Высшая школа, 1960. – С. 208.
16 Павлов Н.В. Основные закономерности в растительном покрове Казахстан. – Алматы: Наука, 1949. - С. 264.
17 Работнов Г.А. Жизненный цикл многолетних травянистых растений В леговых ценозах // Труды Бот. инс. АН СССР. - 1950. - № 2. - С. 204-208.
18 Серебряков И.Г. Морфология вегетативных органов высших растений. – М.: Советская наука, 1952. – С. 391
19 Уранов А.А. Онтогенез и возрастной состав популяции цветковых растений. - М.: Наука, 1967. – С. 3-8.
20 Зайцев Г.Н. Методика биометрических расчетов. – М.: Наука, 1973. - С. 250.

REFERENCES

1 Wang T.T. Mechanisms of vasorelaxation induced by total flavonoids of Euphorbia humifusa in rat aorta / T.T. Wang, Z.Q. Zhou, S. Wang, et al. // Journal of Physiology and Pharmacology. 2017. Vol. 68. № 4. P. 619-628. PMID: 29151079
2 Tian Y. Anti-HBV active flavone glucosides from Euphorbia humifusa Willd / Y. Tian, L.M. Sun, X.Q. Liu et al. // Fitoterapia. 2010. Vol. 81. № 7. P. 799–802. DOI:10.1016/j.fitote.2010.04.012
3 Luyen B.T. Anti-inflammatory components of Euphorbia humifusa Willd. / B.T. Luyen, B.H. Tai, N.P. Thao et al. // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. – 2014. - Vol. 24. - № 8. - P. 1895-1900. DOI: 10.1016/j.bmcl.2014.03.014

4 Bykov B.A. Geobotanika / – Alma–Ata, 1957. -S. 22–23.
5 Rabotnov T.A. Osnovnye voprosy i metody izuchenija zhiznennogo cikla mnogoletnih travjanistyh rastenij i sostava ih populjacij / T.A.Rabotnov // Nauchno-metod. zap. gl. upr. po zapovednikam RSFSR. M., 1949. – Vyp.12. – S. 41–48.
6 Rabotnov T.A. Zhiznennyj cikl mnogoletnih rastenij v lugovyh cenozah / T.A.Rabotnov // Tr. BIN ANSSSR. Sankt – Peterburg, 1950b. – Vyp. 6. – S. 7–204.
7 Serebrjakova T.I. Zhiznennye formy i modeli pobegoobrazovanija nazemnopolzuchih mnogoletnih trav / T.I.Serebrjakova // Zhiznennye formy: struktura, spektry i jevolju-
8 cija. – M.: Nauka, 1981. – S. 161–179.
9 Serebrjakova T.I. Tipy bol'shogo zhiznennogo cikla i struktura nazemnyh pobegov u cvetkovyh rastenij / T.I.Serebrjakova // Bjul. MOIP. Otd. biol.: MGU. – 1971 b. –Vyp. 1. – S. 105–119.
10 Uranov A.A. Ontogenez i vozrastnoj sostav populjacij (vmesto predislovija) / A.A.Uranov // Ontogenez i vozrastnoj sostav populjacij cvetkovyh rastenij. – M., 1967. –S. 3–8.
11 Skvorcov A.K. Gerbarij. Posobie po metodike i tehnike // - M.: Nauka, 1977. -S.199.
12 Jezau. Anatomija semennyh rastenij. - M.: Mir, 1980. - T. 1, 2. – S. 2-558.
13 N.M. Muhitdinov., Ə.B. Begenov., S.S. Ajdosova Өsimdikter morfologijasy zhəne anatomijasy. - Almaty: Қazaқ Universiteti, 2001. – 274 b.
14 Barykina R.P. Spravochnik po botanicheskoj mikrotehnike. Osnovy i metody. – M.: M GU, 2004. - S. 312.
15 Prozina M.N. Botanicheskaja mikrotehnika. – M.: Vysshaja shkola, 1960. – S. 208.
16 Pavlov N.V. Osnovnye zakonomernosti v rastitel'nom pokrove Kazahstan. – Almaty: Nauka, 1949. - S. 264.
17 Rabotnov G.A. Zhiznennyj cikl mnogoletnih travjanistyh rastenij V legovyh cenozah // Trudy Bot. ins. AN SSSR. - 1950. - № 2. - S. 204-208.
18 Serebrjakov I.G. Morfologija vegetativnyh organov vysshih rastenij. – M.: Sovetskaja nauka, 1952. – S. 391
19 Uranov A.A. Ontogenez i vozrastnoj sostav populjacii cvetkovyh rastenij. - M.: Nauka, 1967. – S. 3-8.
20 Zajcev G.N. Metodika biometricheskih raschetov. – M.: Nauka, 1973. - S. 250.

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.

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.

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:
Ғани Гүлфариза Мұратбекқызы, 8D10102 – «Фармация» мамандығының 2 курс докторанты, «С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы, flower_fariza@inbox.ru orcid id: 0000-0001-6474-3186
Мамурова Асем Тлеужановна, PhD, қауымд.профессор, Биология және биотехнология факультеті, «Биоалуантүрлілік және биоресурстар кафедрасы» «Әл-Фараби атындағы ҚазҰУ» Алматы, Қазақстан Республикасы, amamurova81@mail.ru
Жакипбеков Кайрат Сапарханович, PhD, қауымд.профессор, Фармация мектебі «Фармацияның ұйымдастырылуы, басқарылуы және экономикасы және клиникалық фармация» кафедрасының меңгерушісі, «С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы, kairat_phd@mail.ru orcid id: 0000-0001-6758-5929
Момбеков Сержан Есимбаевич, PhD, Фармация мектебі, «Инженерлік пәндер және тиісті практикалар» кафедрасының доценті, «С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы, mse_09.09.91@mail.ru orcid id: 0000-0001-8805-9880
Датхаев Убайдилла Махамбетович, фарм.ғ.д., профессор, стратегиялық және корпоративтік даму бойынша проректор, «С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы, u.datxaev@mail.ru orcid id: 0000-0002-2322-220X
Датхаева Зауре Ахановна, м.ғ.к., Жалпы медицина мектебі, «№2 Жалпы дәрігерлік тәжірибе» кафедрасының доценті, «С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы, ferizat2008@mail.ru orcid id: 0000-0001-5313-5695

Получена: 07 февраля 2023 / Принята: 16 марта 2023 / Опубликована online: 30 апреля 2023 г.
УДК 615.322
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.61.40.038

Н.Б.Жумадильда[1], А.О. Сапиева[2], Н.Г. Гемеджиева[3], Ж.Ж. Каржаубекова[3], А.М. Габбасова[2], Ш.А. Мадиева[2], Н.А. Султанова[1]
[1]НАО «Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева», г. Астана, Республика Казахстан
[2]НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан
[3]РГП на ПХВ «Институт ботаники и фитоинтродукции» КЛХЖМ МЭГПР РК, г. Алматы, Республика Казахстан

ФЕНОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ НАДЗЕМНОЙ МАССЫ HEDYSARUM SONGORICUM BONG. И ИХ АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ

Резюме: *В данной статье приведены результаты исследования фенольного компонентного состава водно-спиртовых экстрактов надземной части (листья, стебли, цветки) копеечника джунгарского (Hedysarum songoricum Bong.), собранного в фазу цветения на территории Жамбылской области. Методом двумерной плоскостной хроматографией с использованием специфических реагентов (УФ-свет, диазотированный п-нитроанилин, пары аммиака, 2%-ный водно-этиловый раствор хлористый алюминий, «лактонная проба») и различных систем органических растворителей (н-бутанол – уксусная кислота – вода, 40:12,5:29 и 6%-ная уксусная кислота) выявили что, основными фенольными соединениями водно-спиртовых экстрактов являются флавоноиды, кумарины, фенолокислоты и ксантоны. На основании хроматографических коэффициентов подвижности флавоноиды отнесли к агликонам и их гликозидированным формам. Спектрофотометрическим и титриметрическим методами анализа определили количественное содержание фенольных соединений. Отмечается высокое содержание флавоноидов – 14,37%, фенолокислот – 5,90% и кумаринов – 3,02% соответственно. В наименьшем количестве содержатся ксантоны (0,59%). Исследовали антиоксидантную активность водно-спиртовых экстрактов H. songoricum методом FRAP (ferric reducing/antioxidant power). В результате исследуемые экстракты показали увеличение поглощающей способности с увеличением концентрации. Наиболее высокую активность превышающую стандарт – аскорбиновую кислоту показал 50%-ный водно-этиловый экстракт при концентрациях 0,75 мг/моль (2,7628±0,27) и 1 мг/моль (2,3955±0,51) соответственно. Достаточно высокую абсорбционную способность также выявили у 90%-ного водно-этилового экстракта при концентрации 0,75 мг/моль (2,0103±0,15).*

Ключевые слова: *Hedysarum songoricum Bong., флавоноиды, кумарины, фенолокислоты, ксантоны, антиоксидантная активность (метод FRAP).*

Н.Б.Жұмаділда[1], А.О. Сәпиева[2], Н.Г.Гемеджиева[3], Ж.Ж. Қаржаубекова[3], А.М. Ғаббасова[2], Ш.А. Мәдиева[2], Н.А. Сұлтанова[1]
[1]«Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті» КЕАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы
[2]«Астана медицина университеті» КЕАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы
[3]ҚР ЭГТРМ ОШЖДК «Ботаника және фитоинтродукция институты» РМК Алматы қ., Қазақстан Республикасы

HEDYSARUM SONGORICUM BONG. ӨСІМДІГІ ЖЕР ҮСТІ БӨЛІГІНІҢ ФЕНОЛДЫҚ ҚОСЫЛАСТАРЫ ЖӘНЕ ОЛАРДЫҢ АНТИОКСИДАНТТЫҚ ҚЫЗМЕТІ

Түйін: Бұл мақалада Жамбыл аймағында гүлдену кезеңінде жиналған Hedysarum songoricum Bong. өсімдігінің жер үсті бөлікте-

N.B. Zhumadilda[1], A.O. Sapieva[2], N.G. Gemejiyeva[3], Zh.Zh. Karzhaubekova[3], A.M. Gabbasova[2], Sh.A. Madiyeva[2], N.A. Sultanova[1]
[1]NJSC «L.N. Gumilyov Eurasian National University», Astana, Republic of Kazakhstan
[2]NJSC «Astana Medical University», Astana, Republic of Kazakhstan
[3]RSE on the REM «Institute of Botany and Phytointroduction» FWC of the Ministry of Ecology, geology and natural resources of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Kazakhstan

PHENOLIC COMPOUNDS OF HEDYSARUM SONGORICUM BONG. AND THEIR ANTIOXIDANT ACTIVITY

Resume: In this article, the phenolic component composition of aqueous-ethanol extracts of the aerial parts (leaves, stems, flowers) of the Hedysarum songoricum Bong., collected in the flowering phase

рінің (жапырақтары, сабақтары, гүлдері) сулы-спирт сығындыларының фенолдық құрамы зерттелді. Екі өлшемді жазық хроматография әдісімен арнайы реагенттер (УК сәулесі, диазотталған п-нитроанилин, аммиак буы, алюминий хлоридінің 2%-дық сулы-этил ерітіндісі, «лактон сынағы») және органикалық еріткіштердің әртүрлі жүйелері (н-бутанол – сірке қышқылы – су, 40:12,5:29 және 6%-дық сірке қышқылы) сулы-спирт сығындыларындағы негізгі фенолды қосылыстар флавоноидтар, кумариндер, фенол қышқылдары және ксантондар болатыны анықталды. Хроматограммадағы қозғалғыштық коэффициенттеріне сүйене отырып, флавоноидтар агликондар және олардың гликозидтелген түрлері ретінде берілген. Олардың сандық құрамы спектрофотометриялық және титриметриялық талдау әдістерімен анықталды. Флавоноидтардың жоғары мөлшері – 14,37%, сонымен қатар фенол қышқылдары – 5,90%, кумариндер – 3,02% сәйкесінше ең көп мөлшерде табылды. Ең аз мөлшерде ксантондар (0,59%) болды. H. songoricum сулы-спирт сығындыларының антиоксиданттық белсенділігі FRAP (темірдің тотықсыздануы/антиоксиданттық күш) әдісімен зерттелді. Нәтижесінде сығындылар концентрацияның жоғарылауымен сіңіргіштіктің жоғарылауын көрсетті. Аскорбин қышқылынан асатын ең жоғары белсенділікті тиісінше 0,75 мг/моль (2,7628±0,27) және 1 мг/моль (2,3955±0,51) концентрацияларында 50%-дық этил сығындысы көрсетті. Жоғары сіңіру қабілеті 0,75 мг/моль (2,0103±0,15) концентрациясында 90%-дық сулы-этил сығындысы да көрсетті.

Түйінді сөздер: Hedysarum songoricum Bong., флавоноидтар, кумариндер, фенол қышқылдары, ксантондар, антиоксиданттық белсенділік (FRAP әдісі).

in the Zhambyl region is investigated. By the method of two-dimensional chromatography using specific reagents (UV light, diazo p-nitroaniline, ammonia vapor, 2% aqueous-ethyl solution of aluminum chloride, «lactone test») and various systems of organic solvents (n-butanol - acetic acid - water, 40:12,5:29 and 6% acetic acid) revealed that the main phenolic compounds in aqueous-ethyl extracts are flavonoids, coumarins, phenolic acids and xanthones. It should be noted that, based on the mobility coefficients on the chromatogram, flavonoids were classified as aglycones and their glycosidated forms. Their quantitative content was determined by spectrophotometric and titrimetric methods of analysis. There is a high content of flavonoids – 14,37%, also phenolic acids – 5,90%, coumarins – 3,02%, respectively, were found in the largest amount. The smallest amount contained xanthones (0,59%). The antioxidant activity of extracts of H. songoricum was studied by the FRAP (ferric reducing/antioxidant power) method. As a result, the extracts showed an increase in absorbency with increasing concentration. The highest activity exceeding ascorbic acid was shown by 50% aqueous-ethyl extract at concentrations of 0,75 mg/mol (2,7628±0,27) and 1 mg/mol (2,3955±0,51), respectively. Sufficiently high absorption capacity was also found in a 90% aqueous-ethyl extract at a concentration of 0,75 mg/mol (2,0103±0,15).

Keywords: Hedysarum songoricum Bong., flavonoids, coumarins, phenolic acids, xanthones, antioxidant activity (FRAP method).

Введение. Фенольным соединениям уделяется значительное внимание из-за широко спектра фармакологической активности, включая антиоксидантную активность. Данная группа природных метаболитов во многих случаях участвует в защитных механизмах растений для противодействия активным формам кислорода, наряду с этим имеется значительное число научных работ, авторы которых склонны объяснять широкий спектр лечебно-профилактической активности растительных средств с антиоксидантными свойствами фенольных соединений, входящих в их состав [1, 2].

В настоящее время является актуальным получение на основе лекарственных растений, произрастающих на территории Республики Казахстан, фитопрепаратов, обладающих ярко выраженным антиоксидантным действием. Это связано с общемировой тенденцией отказа от искусственно синтезированных соединений и поиска их аналогов из местной флоры. Как свидетельствуют результаты многочисленных исследований отечественных и зарубежных ученых, лекарственные растения, ранее применявшиеся в народной медицине, обладают определенными лечебными свойствами и входят в арсенал препаратов, используемых в медицине. Они обладают существенным преимуществом перед синтетическими препаратами характеризуясь мягким и более широким спектром терапевтического действия. С целью обеспечения фармацевтической промышленности стабильной сырьевой базой для создания отечественных фитопрепаратов в Институте ботаники и фитоинтродукции свыше 60 лет проводятся исследования лекарственных растений мировой и природной флоры Казахстана, посвященные оценке их ресурсного, интродукционного и фитохимического потенциала, разработке научных основ их сохранения и сбалансированного использования. К перспективным источникам лекарственного растительного сырья относятся малоизученные в этом отношении растения рода Hedysarum L. из семейства Fabaceae, химический состав которых весьма разнообразен и уникален. Род насчитывает более 200 видов, подавляющее большинство которых произрастает в горных системах Средней Азии, из них во флоре Казахстана указано 37 видов, в том числе, 12 эндемичных [3].

Среди казахстанских представителей рода лекарственные свойства известны для 4-х видов, из них в официальной медицине применяется только один вид: Hedysarum alpinum L., корни которого содержат углеводы, сапонины, и он используется как сердечное, отхаркивающее, седативное средство. Два других вида Hedysarum flavescens Regel et Schmalh. (надземная часть) и Hedysarum neglectum Ledeb. (все растение), применяемые в народной медицине, характеризуются

отхаркивающими, общеукрепляющими, стимулирующими, антивирусными, протистотическими свойствами [4]. Hedysarum theinum Krasnob., известный под названием «красный корень», также обладает широким спектром действия и используется в народной медицине как антиоксидантное, иммуностимулирующее, омолаживающее, общеукрепляющее и тонизирующее средство [5].

Химический состав и биологическая активность некоторых видов рода Hedysarum L. исследована ранее многими авторами. Так, из эндемичного вида родом из Турции Hedysarum aucheri Boiss. получен бутанольный экстракт, который наиболее богат фенольными соединениями. Антиоксидантную активность оценивали по способности, снижающей содержание ионов меди (CUPRAC), и способности ABTS (2,2'азинобис-3-этилбензтиазолино-6-сульфоновой кислоты) поглощать радикалы [6]. Из H. alpinum L. и H. theinum Krasnob. выделен ксантон мангиферин, который наряду с иммуностимулирующей, кардио- и радиопротекторной, в том числе, обладает и антиоксидантной активностью [7–9]. Несмотря на достаточно обширный литературный материал, посвященный изучению химического состава растений рода Hedysarum L., и учитывая огромный потенциал биологической активности и фармакологическую важность, наше исследование сосредоточено на изучении фенольных соединений и их антиоксидантной активности вида Hedysarum songoricum Bong., местами образующего на подгорной равнине значительные по площади заросли.

Материалы и методы. Объектом исследования являются экстракты, полученные из надземной части (листья, стебли, цветки) Hedysarum songoricum, собранного на территории Жамбылской области. Сырье собирали в июле в фазу цветения, сушили методом воздушно-теневой сушки в хорошо проветриваемых помещениях при температуре 22–24°С, измельчали и просеивали через сито с диаметром отверстий 2 мм. В работе использовали 50% и 90%-ные водно-спиртовые экстракты полученные методом традиционного настаивания. Полученные экстракты исследовали методом двумерной бумажной хроматографии в системах: н-бутанол – уксусная кислота – вода (40:12,5:29), 6%-ная уксусная кислота. Хроматограмму обрабатывали специфическими реагентами: диазотированный п-нитроанилин (ДзПНА/ Na2CO3), пары аммиака, AlCl3 (2%-ный водно-этиловый раствор), а также использовали реактив «лактонная проба» и УФ-свет [10].

Количественное содержание флавоноидов проводили по методике ГФ СССР XI [11]. Около 1 г (точная навеска) сырья помещали в колбу со шлифом вместимостью 150 мл, прибавляли 30 мл 90%-ного спирта, содержащего 1%-ной концентрированной хлористоводородной кислоты, колбу присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на кипящей водяной бане в течение 30 мин. Затем колбу охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 100 мл. Экстракцию повторяли дважды. Извлечения фильтровали через фильтр в мерную колбу, промывали фильтр 90%-ным спиртом и доводили объем фильтрата 90%-ным спиртом до метки (раствор А). В мерную колбу вместимостью 25 мл помещали 2 мл раствора А, прибавляли 1 мл 1%-ного раствора алюминия хлорида в 95%-ном спирте и доводили объем раствора 95%-ным спиртом до метки. Через 20 мин измеряли оптическую плотность раствора на спектрофотометре при длине волны 430 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали раствор, состоящий из 2 мл раствора А, доведенного 95%-ным спиртом до метки в мерной колбе вместимостью 25 мл. Содержание суммы флавоноидов вычисляли в пересчете на кверцетин.

Для количественного определения фенолокислот к 200 мг измельченного в порошок сырья прибавляли 190 мл 50% этанола и нагревали на водяной бане с обратным холодильником в течение 30 мин, охлаждали и фильтровали в мерную колбу вместимостью 200 мл. Фильтр промывали 10 мл 50% этанола. Объем полученного фильтрата доводили тем же растворителем до 200 мл (раствор А). К 1 мл раствора А прибавляли 2 мл 0,5 М кислоты хлороводородной, 2 мл раствора 100 г/л натрия нитрита и 100 г/л натрия молибдата, 2 мл раствора 100 г/л натрия гидроксида и доводили объем раствора водой до 10 мл. Для сравнительного раствора к 1 мл раствора А прибавляли 2 мл 0,5 М кислоты хлороводородной, 2 мл раствора 100 г/л натрия гидроксида и доводили объем раствора водой до 10 мл. Измеряли оптическую плотность испытуемого раствора при длине волны 505 нм. Содержание фенолокислот рассчитывали в пересчете на розмариновую кислоту [12].

Количественное определение кумаринов проводили методом нейтрализации [10]. Около 15 г (с погрешностью не более 0,01 г) измельченного сырья (сито с размером отверстий 1 мм) помещали в колбу вместимостью 250 мл, заливали 150 мл 95%-ного этилового спирта и оставляли при периодическом встряхивании на сутки. 100 мл спиртового извлечения, соответствующее навеске сырья 10 г, отфильтровывали и отгоняли досуха в присутствии 1 г CaCO3. Остаток в колбе извлекали порциями этилового эфира по 25 мл 4-5 раз при слабом нагревании с обратным холодильником. Эфирные извлечения сливали в делительную воронку вместимостью 250 мл и обрабатывали 5 %-ным КОН 3 раза по 5 мин порциями по 25 мл. Объединенные эфирные извлечения промывали один раз 25 мл воды, сушили безводным сульфатом натрия, отфильтровывали и отгоняли досуха. Остаток растворяли в 20 мл 95 %-ного этилового спирта (на холоду, при интенсивном перемешивании), добавляли 20 мл 0,1 н раствора NaOH и смесь оставляли при комнатной температуре на 20 мин. К щелочному раствору добавляли 5-6 капель 0,1%-ного спиртового раство-

ра тимолового синего, 10 мл хлороформа. Смесь взбалтывали, отделяли хлороформный слой (2-3 мин) и избыток щелочи оттитровывавали 0,1 н H2SO4 (до желтого окрашивания).

Определение суммы ксантонов проводили по методике, разработанной российскими учеными [13]. Аналитическую пробу сырья измельчали до размера 2 мм. Около 1 г (точная навеска) измельченного сырья помещали в коническую колбу со шлифом вместимостью 100 мл, прибавляли 40 мл 70%-ного спирта этилового и нагревали на водяной бане с обратным холодильником в течение 30 мин. Охлаждали до комнатной температуры и выдерживали в течение 30 мин. Водно-спиртовое извлечение декантировали и фильтровали через вату в колбу для отгонки вместимостью 250 мл. Экстракцию повторяли дважды. Полученное водно-спиртовое извлечение упаривавали на роторном испарителе под вакуумом при температуре 80–85°С до водного остатка объемом около 50 мл, который, не охлаждая, количественно с помощью 50 мл воды очищенной переносили в делительную воронку вместимостью 250 мл и охлаждали до комнатной температуры. Содержимое делительной воронки обрабатывали хлороформом 3 раза порциями по 30 мл. Хлороформные извлечения отбрасывали. Водную фазу обрабатывали этилацетатом 4 раза порциями по 20 мл. Этилацетатные извлечения последовательно фильтровали через фильтр «красная лента» с 2 г натрия сульфата безводного в колбу для отгонки вместимостью 250 мл, фильтр ополаскивали 10 мл этилацетата. Извлечение упаривали на роторном испарителе под вакуумом при температуре 80–85°С до полного удаления органического растворителя. Остаток смешивали с 30 мл 70%-ного спирта этилового и количественно с помощью того же спирта переносили в мерную колбу вместимостью 50 мл. Объем раствора доводили до метки 70%-ным спиртом этиловым (раствор А). 3 мл раствора А помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 0,5 мл 30%-ной уксусной кислоты разведенной, объем раствора доводили 70%-ным спиртом этиловым до метки и перемешивали (раствор Б). Измеряли оптическую плотность раствора Б на спектрофотометре при длине волны 365±2 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали 70%-ный спирт этиловый.

Антиоксидантную активность определяли методом FRAP (ferric reducing/antioxidant power), которая основана на восстановлении железа. В результате перехода Fe (III) в Fe (II) при низких значениях pH, комплекс железа с реагентом окрашивается. Для этого используют вспомогательные вещества, которые образовывают окрашенные комплексы с этими ионами. В качестве стандарта сравнения использовали аскорбиновую кислоту [14].

Результаты и обсуждения. По результатам двумерного хроматографирования исследуемых водно-спиртовых экстрактов в следующих органических системах растворителей: н-бутанол – уксусная кислота – вода (40:12,5:29), 6%-ная уксусная кислота и дальнейшим использованием специфических проявителей установили наличие фенольных соединений. Вещества 1-6 относятся к агликонам и гликозидированным формам флавоноидов, 7 и 8 –фенолокислотам, 9 и 10 –кумаринам. Вещества 11’ и 12’ обнаружили только в 90%-ном водно-спиртовом экстракте, которые отнесли к ксантонам. Кроме того, для подтверждения наличия кума-

Таблица 1 – Сводная двумерная хроматограмма водно-спиртовых экстрактов Hedysarum songoricum

Вещества	Реагенты				Значение Rf	
	УФ-свет	Пары аммиака	ДзПНА/ Na2CO3	2%-ный водно-этиловый раствор AlCl3	н-бутанол – уксусная кислота – вода (40:12,5:29)	6%-ная уксусная кислота
1	темное	желтое	желтое	желтое	0,23	0
2	темное	желтое	желтое	желтое	0,18	0,25
3	темное	желтое	желтое	желтое	0,18	0,40
4	темное	желтое	желтое	желтое	0,18	0,54
5	темное	желтое	желтое	желтое	0,19	0,73
6	темное	желтое	желтое	желтое	0,28	0,86
7	фиолетовое	-	фиолетовое	-	0,72	0,36
8	темное	-	фиолетовое	-	0,81	0,79
9	голубое	желтое	светло-коричневое	-	0,96	0,75
10	фиолетовое	желтое	светло-коричневое	-	0,46	0,86
11’	оранжевое	желтое	желтое	-	0,98	0
12’	оранжевое	желтое	желтое	-	0,97	0,12

ринов в экстрактах провели реакцию «лактонная проба», наблюдалось образование белого осадка. Сводные данные по исследованию химического состава фенольных соединений методом двумерной хроматографии исследуемых экстрактов приведены в таблице 1. По известным стандартным и разработанным ранее методикам определили количественное содержание обнаруженных веществ. Определение фенольных соединений проводились с использованием спектрофотометрических и титриметрических методов анализа. Данные количественного содержания фенольных соединений приведены на рисунке 1.

Из полученных данных следует, что в Hedysarum songoricum в наибольшем количестве содержатся флавоноиды (14,37%). Ранее Высочиной Г.И. с сотрудниками также отмечено высокое содержание флавоноидов (15,0%) в листьях Hedysarum flavescens, собранного в лесостепной зоне Западной Сибири [15]. Содержание фенолокислот составило 5,90%, а кумаринов – 3,02% соответственно. В наименьшем количестве содержатся ксантоны (0,59%).

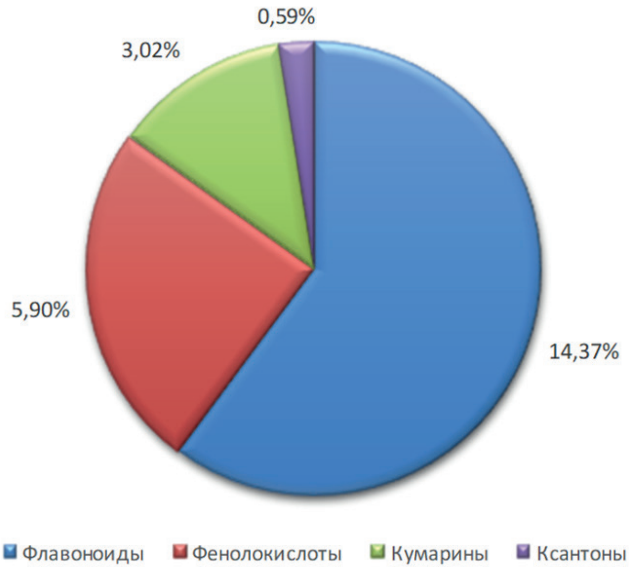


Рисунок 1 – Количественное содержание фенольных соединений надземной массы Hedysarum songoricum

Таблица 2 – Количественное значение абсорбционной способности водно-спиртовых экстрактов Hedysarum songoricum

1	HS-50% EtOH			
	0,25	0,5	0,75	1
	1,3230±0,70	1,1274±0,49	2,7628±0,27	2,3955±0,51
2	HS-EtOH			
	0,25	0,5	0,75	1
	0,5705±0,66	1,0103±0,59	2,0103±0,15	1,6434±0,03
3	Аскорбиновая кислота			
	0,25	0,5	0,75	1
	1,925	2,284	2,257	2,316

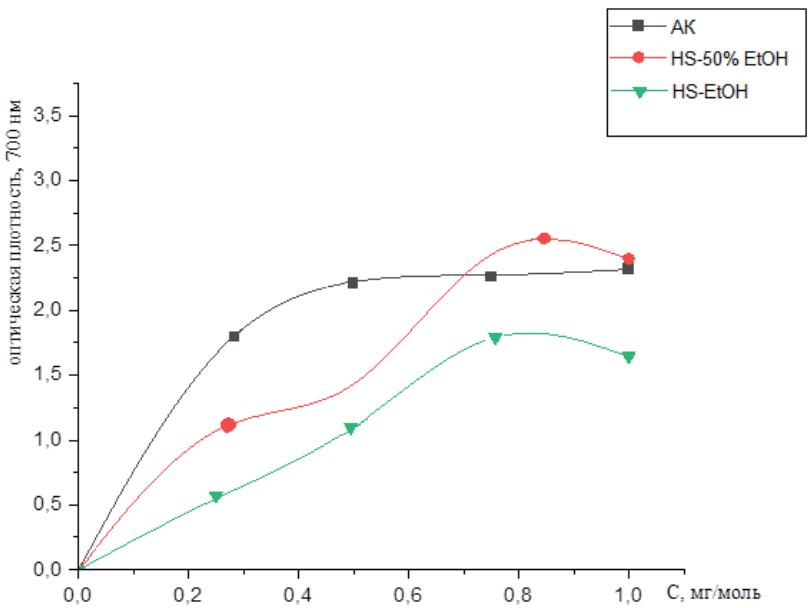


Рисунок 2 – График зависимости оптической плотности от концентрации водно-спиртовых экстрактов

Антиоксидантную активность экстрактов H. songoricum определяли методом FRAP.

В анализе FRAP более высокая абсорбционная способность указывает на более высокую антиоксидантную активность. Этот метод позволяет определять низкомолекулярные антиоксиданты. Преимущества метода заключается в том, что он отличается простотой, быстротой и небольшими затратами для проведения анализа. Контроль за процессом ведут по убыли ионов Fe (III) или по возрастанию ионов Fe (II).

В результате водно-спиртовые экстракты H. songoricum показали увеличение поглощающей способности с увеличением концентрации. Для этого приготовили различные концентрации растворов и стандарта сравнения: 0,25; 0,5; 0,75 и 1 мг/моль. Наиболее высокую активность превышающую аскорбиновую кислоту показал 50%-ный этиловый экстракт при концентрациях 0,75 мг/моль (2,7628±0,27) и 1 мг/моль (2,3955±0,51) соответственно. Достаточно высокую абсорбционную способность также выявили у 90%-ного водно-этилового экстракта при концентрации 0,75 мг/моль (2,0103±0,15). Восстановительная способность 50%-ного водно-этилового экстракта преобладает по сравнению с 90%-ным водно-этиловым экстрактом. В таблице 2 и на рисунке 2 приведены результаты исследования антиоксидантой активности.

Заключение. Исследовали фенольный компонентный состав водно-спиртовых экстрактов надземной части (листья, стебли, цветки) Hedysarum songoricum, собранного в фазу цветения на территории Жамбылской области. Методом двумерной плоскостной хроматографией с использованием специфических реагентов и различных систем органических растворителей выявили что, основными фенольными соединениями в водно-спиртовых экстрактах являются флаваноиды, кумарины, фенолокислоты и ксантоны. Количественное содержание фенольных соединений определили спектрофотометрическим и титриметрическим методами анализа. Отмечается высокое содержание флавоноидов – 14,37%, фенолокислот – 5,90%, кумаринов – 3,02% соответственно и наименьшее - ксантонов (0,59%). Исследовали антиоксидантную активность водно-спиртовых экстрактов H. songoricum методом FRAP. В результате экстракты показали увеличение поглощающей способности с увеличением концентрации. Наиболее высокую активность превышающую аскорбиновую кислоту показал 50%-ный этиловый экстракт при концентрациях 0,75 мг/моль (2,7628±0,27) и 1 мг/моль (2,3955±0,51) соответственно. Достаточно высокую абсорбционную способность также выявили у 90%-ного водно-этилового экстракта при концентрации 0,75 мг/моль (2,0103±0,15).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Яшин Я.И., Рыжнев В.Ю., Яшин А.Я. Черноусова Н.И. Природные антиоксиданты – надежная защита человека от опасных болезней и старения. М.: Транслит 2009;124
2 Хасанова С.Р. Сравнительное изучение антиоксидантной активности растительных сборов. Вестник ВГУ. Сер. Химия. Биология. Фармация. 2007;1:163–166.
3 Байтенов М.С. Флора Казахстана. Алматы: Гылым. 2001;2:124.
4 Аннотированный список лекарственных растений Казахстана: Справочное издание. Л.М. Грудзинская, Н.Г. Гемеджиева, Н.В. Нелина, Ж.Ж. Каржаубекова. Алматы. 2014:97.
5 Федорова Ю.С. Сравнительное фитохимическое исследование некоторых видов растений рода Hedysarum: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандата фармацевтических наук. Самара. 2011:24
6 Zafer Uyar, Ömer Koz, Ebru Uyar, Ülkü Arslan, Ismail Koyuncu, Ayşe Nalbantsoy. Total Phenolic, Flavonoid, Fatty Acid Contents and Cytotoxic, Antioxidant, and Antimicrobial Activities of Hedysarum aucheri. Journal of Pharmaceutical Research International. 2017;19(3): 1-13
7 Федорова Ю.С., Карелина О.А. Влияние фитопрепаратов копеечников (H. neglectum, H. theinum, H. alpinum) на картину периферической крови. Вестник ПГФА. 2010;7:208-209
8 Федорова Ю.С., Мелентьева Ю.В. О феномене антитоксического эффекта водно-спиртовых экстрактов некоторых растений рода Hedysarum. Тез. докл. межрегиональной научно-практической конференции «Проблемы медицины и биологии». 2010;1:211
9 Федорова Ю.С., Суслов Н.И., Кульпин П.В., Мелентьева Ю.В., Косенко К.К. Сравнительный анализ биологически активных веществ Hedysarum alpinum L. и Hedysarum theinum Krasnob. методом тонкослойной хроматографии. Вестник науки и образования. 2018;16(52)
10 Гринкевич Н.И.,Сафронич Л.Н. Химический анализ лекарственных растений. Москва. 1983;176
11 Государственная фармакопея СССР. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. Москва «Медицина». 1990;11(2)
12 Государственная фармакопея Республики Казахстана. Алматы: Издательский дом «Жибек жолы». 2014;3(1)
13 Имачуева Д.Р., Серебряная Ф.К., Зилфикаров И.Н. Количественное определение суммы ксантонов в пересчете на мангиферин в надземных органах видов рода копеечник (Hedysarum L.) методом УФ-спектрофотометрии. Химия растительного сырья. 2020;3:179–186. DOI: 10.14258/jcprm.2020034553
14 Хасанов В.В., Рыжова Г.Л., Мальцева Е.В. Методы исследования антиоксидантов. Химия растительного сырья. 2004;3:63–75
15 Высочина Г.И., Кукушкина Т.А. Биологочески активные вещества некоторых видов рода Hedysarum L. Химия растительного сырья. 2011;4:251-258

REFERENCES

1 Jashin Ja.I., Ryzhnev V.Ju., Jashin A.Ja. Chernousova N.I. Prirodnye antioksidanty – nadezhnaja zashhita cheloveka ot opasnyh boleznej i starenija. M.: Translit. 2009;124
2 Hasanova S.R. Sravnitel'noe izuchenie antioksidantnoj aktivnosti rastitel'nyh sborov. Vestnik VGU. Ser. Himija. Biologija. Farmacija. 2007;1:163–166.
3 Bajtenov M.S. Flora Kazahstana. Almaty: Gylym. 2001;2:124.
4 Annotirovannyj spisok lekarstvennyh rastenij Kazahstana: Spravochnoe izdanie. L.M. Grudzinskaja, N.G. Gemedzhieva, N.V. Nelina, Zh.Zh. Karzhaubekova. Almaty. 2014:97.
5 Fedorova Ju.S. Sravnitel'noe fitohimicheskoe issledovanie nekotoryh vidov rastenij roda Hedysarum: avtoreferat dissertacii na soiskanie uchenoj stepeni kandata farmacevticheskih nauk. Samara. 2011:24
6 Zafer Uyar, Ömer Koz, Ebru Uyar, Ülkü Arslan, Ismail Koyuncu, Ayşe Nalbantsoy. Total Phenolic, Flavonoid, Fatty Acid Contents and Cytotoxic, Antioxidant, and Antimicrobial Activities of Hedysarum aucheri. Journal of Pharmaceutical Research International. 2017;19(3): 1-13

7 Fedorova Ju.S., Karelina O.A. Vlijanie fitopreparatov kopeechnikov (H. neglectum, H. theinum, H. alpinum) na kartinu perifericheskoj krovi. Vestnik PGFA. 2010;7:208-209
8 Fedorova Ju.S., Melent'eva Ju.V. O fenomene antitoksicheskogo jeffekta vodno-spirtovyh jekstraktov nekotoryh rastenij roda Hedysarum. Tez. dokl. mezhregional'noj nauchno-prakticheskoj konferencii «Problemy mediciny i biologii». 2010;1:211
9 Fedorova Ju.S., Suslov N.I., Kul'pin P.V., Melent'eva Ju.V., Kosenko K.K. Sravnitel'nyj analiz biologicheski aktivnyh veshhestv Hedysarum Alpinum L. i Hedysarum Theinum Krasnob. metodom tonkoslojnoj hromatografii. Vestnik nauki i obrazovanija. 2018;16(52)
10 Grinkevich N.I.,Safronich L.N. Himicheskij analiz lekarstvennyh rastenij. Moskva. 1983;176
11 Gosudarstvennaja farmakopeja SSSR. Obshhie metody analiza. Lekarstvennoe rastitel'noe syr'e. Moskva «Medicina». 1990;11(2)
12 Gosudarstvennaja farmakopeja Respubliki Kazahstana. Almaty: Izdatel'skij dom «Zhibek zholy». 2014;3(1)
13 Imachueva D.R., Serebrjanaja F.K., Zilfikarov I.N. Kolichestvennoe opredelenie summy ksantonov v pereschete na mangiferin v nadzemnyh organah vidov roda kopeechnik (Hedysarum L.) metodom UF-spektrofotometrii. Himija rastitel'nogo syr'ja. 2020;3:179–186. DOI: 10.14258/jcprm.2020034553
14 Hasanov V.V., Ryzhova G.L., Mal'ceva E.V. Metody issledovanija antioksidantov. Himija rastitel'nogo syr'ja. 2004;3:63–75
15 Vysochina G.I., Kukushkina T.A. Biologocheski aktivnye veshhestva nekotoryh vidov roda Hedysarum L. Himija rastitel'nogo syr'ja. 2011;4:251-258

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.

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.

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:
Жумадильда Наргиз Балтабаевна – PhD докторант, Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева. Астана, Республика Казахстан. Тел.: +7(701)1175711, e-mail: nargiz.zhumadilda@mail.ru ORCID ID: https://orcid.org/0000000320091168
Сапиева Ардак Оналбековна – кандидат химических наук, НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Республика Казахстан. Тел.: +7(701)9227296, e-mail: ardaksapieva73@mail.ru ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-7038-1740
Гемеджиева Надежда Геннадьевна – доктор биологических наук, зав. лаб. растительных ресурсов РГП на ПХВ «Институт ботаники и фитоинтродукции» КЛХЖМ МЭГПР РК. Алматы, Республика Казахстан. Тел.: +7(705)1810149, e-mail: ngemed58@mail.ru. ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7317-2685
Габбасова Анар Мейрамовна - кандидат химических наук, НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Республика Казахстан. +7(701)3790145, gabbasova.a@amu.kz ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-0185-6287
Мадиева Шарапат Абдиганиевна – магистр агрохимии и почвоведения, НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Республика Казахстан. Тел.: +7(700)5101085, e-mail: sharapat.828486@gmail.com ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-3194-1295
Каржаубекова Жанат Жумабековна – кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник лаб. растительных ресурсов РГП на ПХВ «Институт ботаники и фитоинтродукции» КЛХЖМ МЭГПР РК. Алматы, Республика Казахстан. Тел.: +7(775)0931277, e-mail: zhanna1322@mail.ru ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4750-0884
Султанова Нургул Адайбаевна – доктор химических наук, Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева. Астана, Республика Казахстан. Тел.: +7(777)2751273, e-mail: nureu@mail.ru ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7970-9105

Алынды: 26 қаңтар 2023 / Қабылданды: 17 наурыз 2023 / Онлайн жарияланды: 30 сәуір 2023 ж.
ӘОЖ: 614.2/616-07
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.83.67.039

А.Т. Мамурова[1], Л.Н. Киекбаева[2], Н.З. Ахтаева[1], А.Б. Ахметова[1], Қ.М. Мусина[1], О.Б.Тлеуберлина[1]
[1] Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Республика Казахстан
[2] С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медициналық Унивеситеті, Алматы, Республика Казахстан

LINARIA VULGARIS MILL. ПЕРСПЕКТІВТІ ДӘРІЛІК ӨСІМДІК ШИКІЗАТЫ ТҮРІНІҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ ЖӘНЕ ТАРАЛУЫ

Түйін: *Қазақстан Республикасы денсаулық сақтау саласының маңызды міндеттерінің бірі халықтың тиімділігі жоғары емдік және емдік-профилактикалық препараттарға қажеттілігін қамтамасыз ету болып табылады. Бүгінгі таңда дәрілік өсімдіктердің түрлерін толықтырып отыру фармацевтика саласында маңызды мәселелердің бірі. Өндірістік фармацевтикалық өндірісте және жалпы ғылым саласына қатысты дәрілік өсімдіктерге сұраныс күн сайын артып келеді. Бірқатар жоғары сатыдағы өсімдіктердің құрамы дәрілік қасиеттерге ие. Сондай өсімдіктердің бірі ретінде кәдімгі сиякөк (Linaria vulgaris Mill) өсімдігін атауға болады.*
Біз зерттеп отырған өсімдік, шетелдік мәліметтерге сүйенетін болсақ, ерекше фармакологиялық қасиеттерге ие. Бұл өсімдік түрі Қазақстанда кең таралған болса да, бірақ жүйелі түрде зерттелмеген. Осыған байланысты бұл өсімдік практикада қолдану үшін биологиялық белсенді заттардың көзі ретінде ғылыми зерттеулерге қызығушылық тудырады.
Зерттеу жұмысының ерекшеліктеріне қарай, алға қойылған мақсат - Linaria vulgaris Mill. перспективті дәрілік түрінің ботаникалық, фитоценотикалық ерекшеліктерін және таралу ареалын жүйелі зерттеу, биологиялық белсенді заттарын анықтау болып табылады.
Бұл мақалада Linaria vulgaris Mill. перспективті дәрілік түрінің биологиялық және морфологиялық ерекшеліктерін сипатталып, Linaria vulgaris Mill өсімдігіне таксономиясына, таралу аймағына, құрылымдық ерекшеліктеріне, ботаникалық белгілеріне сипаттама берілді,
Зерттеу жұмысы әл-Фраби атындағы Қазақ Ұлттық Университеті биология және биотехнология факультетінің «Биоалуантүрлілік және биоресурстар» кафедрасы, Химия факультетінің «Органикалық химия және табиғи қосылыстар химиясы» кафедрасында жасалынды.
Зерттеу процесінде классикалық ботаникалық әдістер, қағазды хроматография әдісі және шикізаттағы биологиялық белсенді заттарды сандық анықтау әдісі, ҚРМФ жалпы қабылданған әдістер қолданылды.
Өткізілген жұмыстың нәтижеде кәдімгі сиякөкті өсірудегі мәліметтері бойынша барлық тіршілік күйлері бір вегетациялық периодта өтетіні анықталды. Алайда көпжылдық өсімдік болса да келесі жылында ол толық осы вегетациялық фазаны қайталап қалыптасады (бүрлеу, гүлдеу, жеміс беру). Кәдімгі сиякөк (Linaria Vulgaris Mill) дәрілік өсімдігінің жалпы онтогенезі 120-146 күнге созылды. Құрамындағы биологиялық белсенді заттар экстрактивті заттар-15,3%, амин қышқылдар-1,37%, флавоноидтар -1,06%, тері илегіш заттар-0,5%, көмірсулар -1,14%, органикалық қышқылдар- 2,05% анықталды.

Түйінді сөздер: *Linaria vulgaris Mill, дәрілік өсімдіктер, биоалуантүрлілік. фитоценология, ботаника*

А.Т. Мамурова[1], Л.Н. Киекбаева[2], Н.З. Ахтаева[1],
А.Б. Ахметова[1], Қ.М. Мусина[1], О.Б.Тлеуберлина[1]
[1] Казахский Национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Қазақстан
[2] Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Қазақстан

ОСОБЕННОСТИ И РАСПРОСТРАНЕНИЕ ПЕРСПЕКТИВНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ ВИДА LINARIA VULGARIS MILL.

A.T. Mamurova[1], L.N. Kiekbaeva[2], N.Z. Akhtaeva[1],
A.B. Akhmetova[1], K.M. Musina[1], O.B. Tleuberlina[1]
[1]al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan
[2]S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

FEATURES AND DISTRIBUTION OF THE PROMISING MEDICINAL TYPE LINARIA VULGARIS MILL.

Резюме: Одной из важных задач здравоохранения Республики Казахстан является удовлетворение потребностей населения в высокоэффективных лечебных и лечебно-профилактических препаратах. На сегодняшний день пополнение фонда лекарственных растений является одним из важнейших вопросов в области фармацевтики. С каждым днем в промышленной фармацевтической индустрии и в области науки в целом растет спрос на лекарственные растения. Многие растения обладают лечебными свойствами и одним из них является льнянка обыкновенная (Linaria vulgaris Mill.), перспективный вид для практического использования в научной медицине.

По зарубежным данным, данное растение является источником ценных биологически активных веществ и обладает особыми фармакологическими свойствами. В Казахстане Linaria vulgaris Mill. широко распространен, но систематически данный вид не был изучен. В этой связи целью данной работы является систематическое изучение ботанических, фитоценотических особенностей и ареалов распространения перспективного лекарственного вида Linaria vulgaris Mill., а также изучение состава основных биологических активных веществ.

В статье определены таксономия, ареал распространения, особенности морфологического строения, ботаническое описание и состав основных биологических активных веществ растения Linaria vulgaris Mill.

Научно-исследовательская работа выполнена на кафедре «Биоразнообразие и биоресурсы» факультета биологии и биотехнологии КазНУ им. аль-Фраби, кафедре «Органическая химия и химия природных соединений» химического факультета.

В процессе исследования были использованы общепринятые методы, классические ботанические методы, метод бумажной хроматографии и метод количественного определения биологически активных веществ в сырье, соответствующие по требованиям ГФРК.

В результате проведенной работы установлено, что общий онтогенез лекарственного растения Linaria vulgaris Mill длится 120-146 дней. По итогам выращивания выявлено, что все жизненные состояния льнянки обыкновенной приходятся на один вегетационный период. Однако, даже если это многолетнее растение, в следующем году оно полностью повторит эту фазу вегетации (цветение, цветение, плодоношение). Биологически активные вещества составляют: экстрактивные вещества - 15,3 %, аминокислоты - 1,37 %, флавоноиды - 1,06 %, дубильные вещества - 0,5 %, углеводы - 1,14 %, органические кислоты - 2,05 %.

Ключевые слова: Linaria vulgaris Mill., лекарственные растения, биоразнообразие, фитоценология, ботаника

Resume: One of the important tasks of health care of the Republic of Kazakhstan is to meet the needs of the population in highly effective therapeutic and therapeutic-prophylactic drugs. Today, replenishing the background of medicinal plants is one of the most important issues in the field of pharmaceuticals. Every day in the industrial pharmaceutical industry and in the field of science in general, the demand for medicinal plants is growing. Many plants have medicinal properties, and one of them is common linseed (Linaria vulgaris Mill.), a promising species for practical use in scientific medicine. According to foreign data, this plant is a source of valuable biologically active substances and has special pharmacological properties. In Kazakhstan, Linaria vulgaris Mill. It is widespread, but this species has not been studied systematically. In this regard, the aim of this work is the systematic study of botanical, phytocenotic features and distribution areas of the promising medicinal species Linaria vulgaris Mill., as well as the study of the composition of the main biologically active substances.

The article defines the taxonomy, distribution area, features of the morphological structure, botanical description and composition of the main biologically active substances of the plant Linaria vulgaris Mill.

Research work is carried out at the Department "Biodiversity and Bioresources", Faculty of Biology and Biotechnology of KazNU. Al-Frabi, Department of "Organic Chemistry and Chemistry of Natural Compounds", Faculty of Chemistry.

In the process of research, generally accepted methods, classical botanical methods, paper chromatography method and method of quantitative determination of biologically active substances in raw materials, which meet the requirements of GFRK, were used.

As a result of the work, it was established that the general ontogenesis of the medicinal plant Linaria vulgaris Mill. lasts 120-146 days. According to the results of the cultivation, it was revealed that all the life states of common linseed occur in one growing season. However, even if this is a perennial plant, next year it will completely repeat this phase of vegetation (flowering, flowering, fruiting). Biologically active substances are: extractive substances - 15.3%, amino acids - 1.37%, flavonoids - 1.06%, tannins- 0.5%, carbohydrates - 1.14%, organic acids - 2.05% .

Keywords: Linaria vulgaris Mill., medicinal plant, biodiversity, phytocenology, botany

Кіріспе. Бүгінгі таңда дәрілік өсімдіктердің құрамын толықтырып отыру маңызды мәселелердің бірі. Емдік қасиеті бар өсімдіктерге күннен-күнге сұраныс артуда. Бірқатар жоғары сатыдағы өсімдіктердің құрамы дәрілік қасиеттерге ие болып табылады. Сондай өсімдіктердің бірі ретінді Linaria vulgaris Mill. өсімдігін атауға болады. Біз зерттеп отырған өсімдік шетелдік мәліметтерге сүйенетін болсақ ерекше дәрілік қасиеттерге ие. Мақалада Linaria vulgaris Mill. өсімдігіне таксономиясына, таралу аймағына, құрылымдық ерекшеліктеріне, ботаникалық белгілеріне, құрамындағы биологиялық белсенді заттарға сипаттама берілді.

Қазақстан-Еуразияның орталығында орналасқан орасан зор ел.Ол 2 млн 715 мың км2 аумақты алып жатыр, батыстан шығысқа қарай 3000 км және солтүстіктен оңтүстікке қарай 1600 км дейін созылады. Егерде Қазақстанды солтүстіктен оңтүстікке қарай кесіп өтуді шешсеңіз, онда өз жолыңызда үш жазық табиғи-климаттық аймақты – орманды дала, дала және шөлді кездестіресіз. Оңтүстік пен Шығыста біздің мемле-

кетіміздің аумағы биік таулармен шектеседі. Әр түрлі табиғи-климаттық жағдайлардың, ендік және биіктік зоналылығының бұл үйлесімі елдің өсімдіктер мен жануарлар әлемінің алуан түрлілігін түсіндіреді. Әр ландшафттың пайда болуы, ең алдымен, барлық тіршіліктің негізі - жасыл өсімдіктермен анықталады. Қазақстанда, соңғы мәліметтер бойынша, жоғары тамырлы өсімдіктердің 5754 түрі бар. Алайда, бұл көрсеткіш нақты емес, қазақстандық ботаниктер оны үнемі толықтырып, жаңа түрлерді ашуда. Біздің еліміздің бай өсімдіктер әлемі ежелден адамға қызмет етіп келеді. Ежелден-ақ еліміздің тұрғындары өсімдіктердің пайдалы қасиеттерін күнделікті өмірде пайдаланады. Мысалы, отын, тамақ көзі ретінде,медицинада, кілем тоқу, былғары бұйымдарын жасау, бояу алу және, әрине, өсімдіктердің емдік қасиеттері бұрыннан белгілі. Қазіргі кезде дәрілік өсімдіктердің құрамын анықтап, олардың санын арттыру өзекті мәселелердің бірі болып есептеледі, өйткені олар бірқатар ауруларға ем екені белгілі және осы себепті дәрілік өсімдіктерге сұраныс та артуда [1].

З**ерттеу жұмысының әдіснамасы мен әдістері.** Зерттеу процесінде классикалық ботаникалық (бағыт-бағдарлық; эколого-систематикалық; эколого-географиялық) әдістер пайдаланылды. Жұмыс процесінде Ботаника және фитоинтродукция институтының коллекционды қорының (АА) гербарий материалдары зерттелді. Гербарий жинау Скворцов А.К. (1977) әдісі бойынша жүзеге асады. Жиналған материалдарды сәйкестендіру үшін фундаменталды есептер пайдаланылды: «Флора Казахстана» (1956-1966), «Иллюстрированный определитель растений Казахстана» (1969; 1972), «Определитель Средней Азии и Казахстана» (1968-1993). Өсімдіктер түрлерін атау С.К. Черепанов (1995) мәліметімен жүргізілді [3-4]. Қазақстан территориясы аумағында таралған түрлерді көрсету үшін флористикалық аудандастырудың жаңа сызбасы қабылданды. Өсімдіктер дәстүрлі геоботаникалық зерттеулер әдістерін пайдалану арқылы зерттелді [5]. Жұмыста әртүрлі фармакопеялық, фармакопеялық емес, физика-химиялық талдау әдістері қағазды хромаиография ҚР МФ I, 2.2.26, және техникалық нормтивтік құжаттағы арнайы әдістер қолданылды. [6].

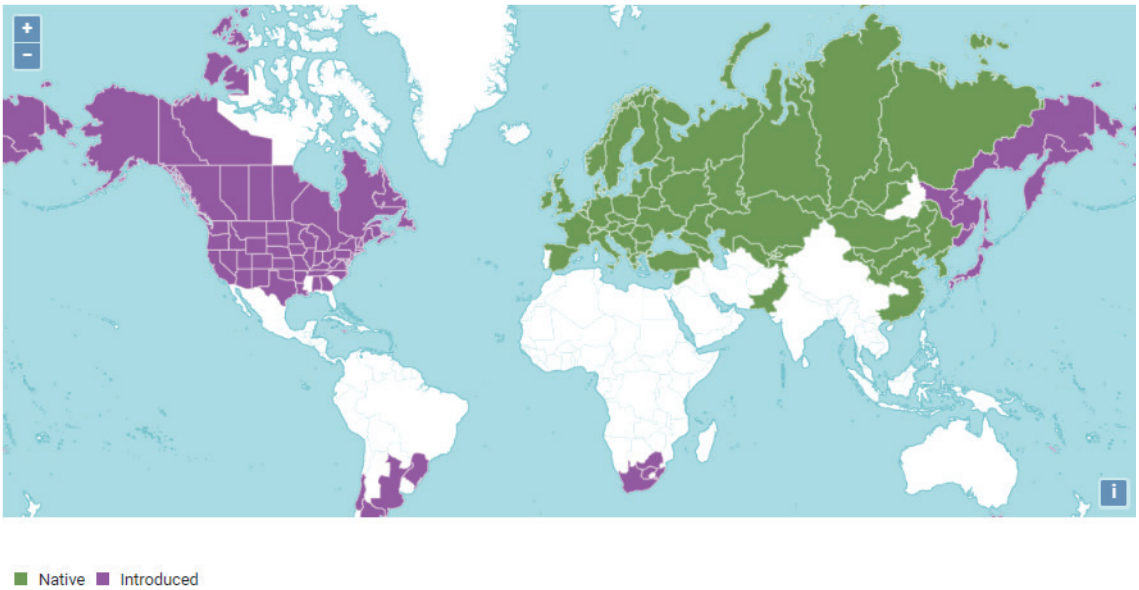
Зерттеу нәтижелері және талқылаулар. Еліміздің флоралық әлемі түрлі өсімдіктерге бай және соның ішінде дәрілік өсімдіктердің рөлі ерекше. Көптеген препараттардың 40-50 % дәрілік өсімдіктердің негізінде жасалатыны белгілі. Еліміздің аумағындағы 500 тарта түрлері дәрілік өсімдіктер есебінде. Соның ішінде дәрілік қасиеттерге ерекше ие Linaria vulgaris Mill өсімдігін атап көрсетуге болады. Linaria vulgaris Mill дәрілік өсімдігі жабық тұқымдылар бөлімі (Magnoliophyta), қос жарнақтылар класы (Dicomyledoneae), астра тәрізділер класс тармағы (Asteridae), сабынкөк гүлдер қатары (Scrophulariales), сабынкөктер тұқымдасы (Scrophulariaceae Juss), Linaria туысына жататын түр. Linaria vulgaris - көпжылдық шөптесін өсімдік. Биіктігі 30-70 см көпжылдық өсімдік, тамыры тармақталған, жіп тәрізді. Сабағының биіктігі 30-60 (90) см, тік, қарапайым немесе тармақталған. Жапырақтары ланцентті немесе сызықты ланцентті, ұзындығы 2-6 см., ені 1-1, 5 мм. Жай гүлшоғы, гүлдері сабақтың жоғарғы жағына тығыз гүлшоғына жинақталған. Тостағаншасы мен гүл табаны безді түктермен жабылған. Гүл сағағы қысқа, ұзындығы 2-8 мм. Тостағаншасының ұзындығы 3 мм., кең ланцет тәрізді немесе жұмыртқа тәрізді жіңішке ұшты лобтарға, жалаңаш немесе сирек безді түктерге бөлінеді. Күлте жапырақшаланың ұзындығы 15-18 мм., сары, қызғылт-сары түсті, астыңғы ерні дөңес, кішірек, үстіңгі төмендегісінен үлкенірек, 12-15 мм, жоғарылаған сайын дөңес болып келеді, гүлдің ұшы қанық сары түсті болып келеді. Қорапшасы ұзын элипс тәрізді, ұзындығы 9-11 мм. Тұқымдары жалпақ, эллипс тәрізді, ортасында бұдырлы, кең қабықшалы. Маусым - тамыз айларында гүлдейді, шілде - тамыз айларында жеміс береді. Суыққа төзімді (-34-қа дейін шыдайды). Ол құмды далада, құмды саздақтарда, орман шеттерінде, ормандарда, таулардың шалғынды және тасты беткейлерінде, өзен аңғарларында, егістіктер мен егістіктердегі арамшөптер сияқты өседі.

Сурет 1 Linaria vulgaris Mill өсімдігі

Қазақстанда таралуы: Тобыл-Есіл ойпатында, Ертіс өңірі мен Семей орманында, Ақтөбе, Торғай және Көкшетау өңірлерінде, Каспий маңы, Ұлытау, Қарқара, Зайсан, Балқаш маңында, Алтай мен Тарбағатайда, Жоңғар, Теріскей Алатауында кездеседі. Ареалы: Арктика, бұрынғы КСРО-ның Еуропалық бөлігі, Орта Азия, Батыс Сібір, Қиыр Шығыс, Скандинавия, Атлант және Орта Еуропа [7].

Қолдану аясы: дәрілік, гүл шірнесінде бал жинақтайды, бояу алынады (сары түс). Тіркелген мәліметтерге сүйенетін болсақ, кәдімгі сиякөктен жылқыларының

Сурет 2 Солдан оңға қарай: Linaria vulgaris Mill өсімдігінің жапырағы, гүлшоғыры,гүлі



Сурет 3 Linaria vulgaris Mill өсімдігінің жершары бойынша таралуы

улану жағдайлары тіркелген екен. Жаңа піскен шөптің инсектицидтік қасиеттері бар [8].

Картаның жасыл түсімен аталмыш өсімдік өсетін жергілікті жерлер көрсетілген. Нақтырақ айтса, Албания, Алтай, Австрия, Балтия елдері, Беларусь, Бельгия, Болгария, Бурятия, солтүстік және оңтүстік-шығыс Қытай, Корс, Чехия, Словакия, Дания, Ресейдің шығыс еуропа бөлігі, Финляндия, Франция, Германия, Великобритания, Греция, Венгрия, Моңғолия, Ирландия, Иркутск, Италия, Қазақстан, Қыргызстан, оңтүстік Корея, Красноярск, Қырым, Ливан,Сирия, Маньчжурия, Нидерланды, солтүстік Кавказ, Норвегия, Пәкістан, Польша, Румыния, Сицилия, Испания, Швеция, Швейцария, Тәжікстан, Закавказье, Турция, Тува, Украина, Өзбекстан, батыс Сібір, Якутия, Югославия.

Ал көк түспен жерсіндірілген аймақтар көрсетіледі: Алабама, Аляска, Альберта, Амур, оңтүстік және солтүстік-шығыс, Аргентина, Аризона, Арканзас, оңтүстік Бразилия, Британдық Колумбия, Калифорния, Кап провинциясы, Чилидің орталық бөлігі, Колорадо, Коннектикут, Делавэр, Колумбия округі, Джорджия, Айдахо, Иллинойс, Индиана, Айова, Ямайка, Япония, Камчатка, Канзас, Кентукки, Хабаровск, Квазулу-Натал, Лабрадор, Луизиана, Магадан, Мэн, Манитоба, Мэриленд, Массачусетс, Мичиган, Миннесота, Миссури, Монтана, Небраска, Невада, Нью-Брансуик, жаңа Каледония, Нью-Гэмпшир, Нью-Джерси, Нью-Мексико, Нью-Йорк, Ньюфаундленд, солтүстік Каролина, солтүстік Дакота, Шотландия, Огайо, Оклахома, Онтарио, Орегон, Пенсильвания, Приморье, Принц Эдуард I., Квебек, Сахалин, Саскачеван, оңтүстік Дакота, Тасмания, Теннесси, Техас, Юта, Вермонт, Вирджиния, Вашингтон, Висконсин, Вайоминг, Юкон.

Кәдімгі сиякөк ежелгі заманнан бері көптеген ауруларды емдеу үшін қолданылған, бірақ оның емдік қасиеттері әлі толық зерттелмеген. Ежелден бері емшілер осы өсімдіктен көз ауруларын, ас қорыту жүйесінің ауруларын, қан қысымының төмендеуі кезінде, тері ауруларына ем ретінде қолданған. Онымен қоса қуық аурулары, геморрой, іш қату, зәр ұстай алмау сияқты дерттерді шешуде ерекше маңызға ие болды [11]. Мәселен, кәдімгі сиякөк Ресей Федерациясының мемле-

кеттік фармакопеясына кірмейді және қазіргі заманғы ресми медицина да мойындамайды, дегенмен ғылым өсімдіктің емдік қасиеттерін назар аударуға тұрарлық деп санайды, ал кейбіреулері тіпті эксперименталды түрде дәлелдеді. Кәдімгі сиякөк химиялық құрамының негізі: алкалоид пеганин, флавоноидты гликозидтер (ацетилпектолинарин және линарин, линаризин, неолинарин, пектолинарин). Сонымен қатар: сиякөк шөптерінен: фитостеролдар, триакантин, органикалық қышқылдар (лимон, құмырсқа, фолий, алма және сірке), сапониндер, пектин және таниндер, С дәрумені, каротин. Linaria vulgaris Mill тұқымында шамамен 32-35% май бар. Гидролиз кезінде гликозидтер парафиндер мен гидроциан қышқылын шығарады [12].
Классикалық медицина өкілдерінен айырмашылығы, дәстүрлі емшілер мен гомеопаттар кәдімгі сиякөк құрамының байлығын бағалады және оны терапевтік мақсатта белсенді қолданады. Linaria vulgaris Mill өсімдігінің құрамындағы биологиялық белсенді заттарға тоқталатын болсақ:
- алкалоид пеганин-ағзаны тазартады, қан қысымын төмендетеді, жүрек-қантамыр жүйесін ретке келтіреді, жатыр мен ішектің бұлшықеттерін босаңсытады;
- аскорбин қышқылы (С дәрумені) – темірді сіңіруге көмектеседі, иммунитетті нығайтады, коллаген мен шеміршек тінінің синтезіне қатысады, эмоционалды жағдайды жақсартады, қабынуды жояды;
- холин (В4 дәрумені) – орталық жүйке жүйесінің бұзылуының алдын алады, өт тастарының пайда болуына жол бермейді, зақымдалған тіндерді қалпына келтіреді, қандағы холестеринді төмендетеді, гепатопротекторлық әсерге ие;
- флавоноидтар-ағзаны токсиндер мен шлактардан тазартады, бүйрек үсті бездерінің жұмысын жақсартады, жаралардың пайда болуын болдырмайды, тамырларды варикоздан қорғайды, бұлшықеттерге спазмолитикалық әсер етеді, қан тамырларының қабырғаларын нығайтады, катарактаның пайда болуына жол бермейді, қандағы холестерин деңгейін төмендетеді, өт құрамын қалыпқа келтіреді, қандағы қант деңгейін реттейді;
- пектиндер-ішек қозғалғыштығын жақсартады, токсиндерді ағзадан шығарады, холестерин мен қандағы қантты төмендетеді, бактериялармен күреседі, метаболизмді реттейді;
- каротиндер-иммундық жүйені нығайтады, ағзаның қартаюын баяулатады, жұқпалы аурулардың қаупін азайтады, тер бездерінің жұмысын реттейді;
- сапониндер-тұтқырлықты азайтуға және тыныс алу жолдарының қабырғаларынан қақырықты шығаруға ықпал етеді, онкологиялық аурулардың дамуына жол бермейді, су-тұз алмасуын реттейді, қабынуды жеңілдетеді, кортикостероидтардың синтезін жақсартады;
- таниндік қосылыстар-асқазан мен ішектің жұмысын реттейді, асқазан-ішек жолдарының жұмысының бұзылысынан сақтайды, тіндердің қалпына келуін тездетеді, патогендік микрофлораның әсерін тежейді;
- шайырлар-жараларды дезинфекциялайды, сұйықтықтардың ағзадан шығарылуын тездетеді, дененің жалпы қорғанысын арттырады, бактериялар мен микробтарды бейтараптандырады;
- шырыш-қабыну ошақтарын жояды, емдеуді тездетеді, қақырықты кетіреді;
- май майлары-жасушалар мен тіндердің регенерациясын жақсартады, жараларды емдеу процестерін жеделдетеді, иммунитетті арттырады, денеден артық холестеринді кетіреді, ерте қартаюды болдырмайды, жүрек-қан тамырлары ауруларының дамуын болдырмайды, эндокриндік жүйе мен жыныс бездерінің жұмысын қалыпқа келтіреді, метаболизмді белсендіреді, теріні, шашты, тырнақты нығайтады;
- фитостеролдар-холестеринді төмендетеді, рак клеткаларының өсуін баяулатады, иммунитетті нығайтады, инсулин өндірісін ынталандырады, қандағы қант деңгейін қалыпқа келтіреді, метаболизмді жақсартады, қандағы тестостерон мөлшерін арттырады;
- метан қышқылы (муравьиная кислота) - ыдырау және шіру процестерін баяулатады, жасуша метаболизмін белсендіреді, теріні дезинфекциялайды, қабыну мен ісінуді жеңілдетеді, ауырсынуды азайтады, тіндердің ретке келуін қадағалайды, тамырларды кеңейтеді;
- алма қышқылы-ішектің қозғалғыштығын жақсартады, бауырды тазартады, тәбетті арттырады, метаболизмді қалыпқа келтіреді, жүрек-тамыр жүйесінің жұмысын реттейді;
- фолий қышқылы (РР дәрумені) – иммунитетті нығайтады, гемопоэзді ынталандырады, жүрек-қан тамырлары қызметін реттейдіас қорыту жүйесінің жұмысын қалыпқа келтіреді.
Қорытынды. Қорытындылай келе өсімдік ресурстарын рациональды қолдану және сақтау мемлекетаралық деңгейдегі басты мәселелерге жатады. Өткізілген жұмыстың нәтижеде кәдімгі сиякөкті өсірудегі мәліметтері бойынша барлық тіршілік күйлері бір вегетациялық периодта өтетіні анықталды. Алайда көпжылдық өсімдік болса да келесі жылында ол толық осы вегетациялық фазаны қайталап қалыптасады (бүрлеу, гүлдеу, жеміс беру). Кәдімгі сиякөк (Linaria Vulgaris Mill) дәрілік өсімдігінің жалпы онтогенезі 120-146 күнге созылды. Кәдімгі сиякөк (Linaria Vulgaris Mill) дәрілік өсімдігінің құамында ББЗ-дан: Экстрактивті заттар15,3%, Амин қышқылдар1,37%, Флавоноидтар 1,06%, Тері илегіш заттар 0,5%, Көмірсулар 1,14%, Органикалық қышқылдар 2,05% болатыны анықталды. Өсімдік шикізаттарын дәрілік препараттарды алуға қолданғанда пайдалы түрлерін интродукциялау тұрақты шикізат базасын қалыптастырудың маңызды сатысы болып саналады. Сондықтан Республикамыздағы денсаулық сақтаудың ең маңызды міндеттерінің бірі - Ұлттық дәрі-дәрмек саясатын іске асыру, халықты жаңа, эффективті, зиянсыз, бағасы қолжетімді дәрілік препараттармен қамтамасыз ету, импортқа тәуелділікті төмендету, отандық фармацевтиканы жандандыру және олардың негізінде дәрілік препараттарды қолданысқа енгізу аса маңызды болып табылады.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ
1 Иващенко А.А. Растительный мир Казахстана. – Научно-популярное издание. – Алматы: Алматы кітап баспасы, 2009. – 176 с.
2 Байтенов М.С. Флора Казахстана. – Алматы, 2001. - Т. 2. – 280 с.
3 Флора Казахстана. – Алма-Ата: Изд-во Академии Наук Казахской ССР, 1961. –
4 Т. 9. – С. 179-220.
5 Определитель растений Средней Азии. – Т. 1-10. –Ташкент, 1968-1993.
6 Карамышева З.В., Рачковская Е.И. Опыт крупномасштабного геоботанического картографирования (на примере растительности юго-западной части Центрально-Казахстанского мелкосопочника) //Принципы и методы геоботанического картографирования. – М. – Л., 1962. - 6 с.
7 Сочава В.Б. Геоботаническое картографирование // Классификация растительности как иерархия динамических систем. - Ленинград,1972. - С.3–38.
8 Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – Алматы: Издательский дом «Жибек жолы», 2014. - Т.1. – 562 с.
9 Shtephan G. Wild medical plants in the phytocenoses of the northern Kazakhstan // Med. Heal. Sci. Journal. – 2012. – Vol. 13. – P. 128–133.
10 Antirrhinum tortuosum Bosc ex Vent. Published in: Bosc ex Vent. (1797). In: Encycl. [Lam. & al.] 4(1): 365.
11 Baig, M.N., K.N. Harker, and A.L. Darwent. 1994. Tillage enhances yellow toadflax (Linaria vulgaris Mill.) control with glyphosate. Weed Science Society of America. Abstr. 34:16.
12 Butler, M.D. and L.C. Burrill. 1994. Yellow Toadflaxand Dalmatian Toadflax. A Pacific Northwest Extension Publication PNW135. Available at http://weeds.nmsu.edu/pdfs/yellow_toadflax_ factsheet_11-06-05.pdf (accessed May 2010).
13 Saner M.A., Clements D. R., Hall M. R., Doohan D. J. and Crompton C.W. 1995, The biology of Canadian weeds. 105. Linaria vulgaris Mill. Can. J. Plant Sci. 75:525-537.
14 Льнянка обыкновенная (Linaria vulgaris Mill.) - lektrava.ru [Electronic resource]. URL: https://lektrava.ru/encyclopedia/lnyanka-obyknovennaya.
15 Bakshi, T. S. and Conpland, R. T. 1960. Vegetative propagation in Linaria vulgaris. Can. J. Bot. 3E: 243-249.
16 Charlton, W. A. f 966. The root system of Linaria vulgaris Mill. Morphology and anatomy. Can. J. Bu.4: llll-ll16.
17 Creti, M., Ciampolini, F. and Kapil, R. N. 2005. Further data on A and B type transfer cells from the leaves of Lirnria. J. Submicrosc. Cytol. 15: 761-772.
18 Nadeau, L., Dale, M. R. T. and King, J. R. 2010. The development of spatial pattern in shoots of Lilnria vulgaris (Scrophulariaceae) growing on fallow land or in a barley crop. Can.J. Bot. 69: 2539-254.
19 Sudo H., Ide T., Otsuka H., Hirata E., Takushi A., Shinzato T., Takeda Y., Chem. Pharm. Bull., 48, 542—546 (2010).

REFERENCES
1 Ivashhenko A.A. Rastitel'nyj mir Kazahstana. – Nauchno-populjarnoe izdanie. – Almaty: Almaty kitap baspasy, 2009. – 176 s.
2 Bajtenov M.S. Flora Kazahstana. – Almaty, 2001. - T. 2. – 280 s.
3 Flora Kazahstana. – Alma-Ata: Izd-vo Akademii Nauk Kazahskoj SSR, 1961. –
4 T. 9. – S. 179-220.
5 Opredelitel' rastenij Srednej Azii. – T. 1-10. –Tashkent, 1968-1993.
6 Karamysheva Z.V., Rachkovskaja E.I. Opyt krupnomasshtabnogo geobotanicheskogo kartografirovanija (na primere rastitel'nosti jugo-zapadnoj chasti Central'no-Kazahstanskogo melkosopochnika) //Principy i metody geobotanicheskogo kartografirovanija. – M. – L., 1962. - 6 s.
7 Sochava V.B. Geobotanicheskoe kartografirovanie // Klassifikacija rastitel'nosti kak ierarhija dinamicheskih sistem. - Leningrad,1972. - S.3–38.
8 Gosudarstvennaja Farmakopeja Respubliki Kazahstan. – Almaty: Izdatel'skij dom «Zhibek zholy», 2014. - T.1. – 562 s.
9 Shtephan G. Wild medical plants in the phytocenoses of the northern Kazakhstan // Med. Heal. Sci. Journal. – 2012. – Vol. 13. – P. 128–133.
10 Antirrhinum tortuosum Bosc ex Vent. Published in: Bosc ex Vent. (1797). In: Encycl. [Lam. & al.] 4(1): 365.
11 Baig, M.N., K.N. Harker, and A.L. Darwent. 1994. Tillage enhances yellow toadflax (Linaria vulgaris Mill.) control with glyphosate. Weed Science Society of America. Abstr. 34:16.
12 Butler, M.D. and L.C. Burrill. 1994. Yellow Toadflaxand Dalmatian Toadflax. A Pacific Northwest Extension Publication PNW135. Available at http://weeds.nmsu.edu/pdfs/yellow_toadflax_ factsheet_11-06-05.pdf (accessed May 2010).
13 Saner M.A., Clements D. R., Hall M. R., Doohan D. J. and Crompton C.W. 1995, The biology of Canadian weeds. 105. Linaria vulgaris Mill. Can. J. Plant Sci. 75:525-537.
14 L'njanka obyknovennaja (Linaria vulgaris Mill.) - lektrava.ru [Electronic resource]. URL: https://lektrava.ru/encyclopedia/lnyanka-obyknovennaya.
15 Bakshi, T. S. and Conpland, R. T. 1960. Vegetative propagation in Linaria vulgaris. Can. J. Bot. 3E: 243-249.
16 Charlton, W. A. f 966. The root system of Linaria vulgaris Mill. Morphology and anatomy. Can. J. Bu.4: llll-ll16.
17 Creti, M., Ciampolini, F. and Kapil, R. N. 2005. Further data on A and B type transfer cells from the leaves of Lirnria. J. Submicrosc. Cytol. 15: 761-772.
18 Nadeau, L., Dale, M. R. T. and King, J. R. 2010. The development of spatial pattern in shoots of Lilnria vulgaris (Scrophulariaceae) growing on fallow land or in a barley crop. Can.J. Bot. 69: 2539-254.
20 Sudo H., Ide T., Otsuka H., Hirata E., Takushi A., Shinzato T., Takeda Y., Chem. Pharm. Bull., 48, 542—546 (2010).

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.

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.

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:
Мамурова А.Т. – әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университетінің биология және биотехнология факультетінің биоалуантүрлілік және биоресурстар кафедрасының қауымдастырылған профессоры;
https://orcid.org/0000-0002-4676-9443
Ахтаева Н.З. - әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университетінің биология және биотехнология факультетінің биоалуантүрлілік және биоресурстар кафедрасының қауымдастырылған профессоры;
Киекбаева Л.Н. - С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медициналық Унивеситеті, фармация мектебі, фармацетикалық технология кафедрасының доценті.
https://orcid.org/0000-0001-9827-0129
Ахметова А.Б. - әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университетінің биология және биотехнология факультетінің биофизика, биомедицина және нейроғылым кафедрасының қауымдастырылған профессоры;
https://orcid.org/0000-0001-6120-6836
Мусина Қ.М. - әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университетінің биология және биотехнология факультетінің биоалуантүрлілік және биоресурстар кафедрасының 2 курс магистранты;
Тлеуберлина О.Б. - әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университетінің биология және биотехнология факультетінің биоалуантүрлілік және биоресурстар кафедрасының 3 курс Phd;

Алынды: 06 ақпан 2023 / Қабылданды: 17 наурыз 2023 / Онлайн жарияланды: 30 сәуір 2023 ж.
ӘОК: 615.03:581.192
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.85.51.040

Б.Б.Скакова, А.Б.Шукирбекова, А.Атимтайқызы, Н.С.Істілеу, Н.Р.Рахым, Н.С.Тойшубекова
«Астана медицина университеті» КеАҚ

PULSATILLA ТҮРІНІҢ БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІ ЗАТТАРЫ ЖӘНЕ ОЛАРДЫҢ ХАЛЫҚ МЕДИЦИНАСЫНДА ҚОЛДАНЫЛУЫ

Түйін: *Бұл әдебиеттік шолудың мақсаты – сирек кездесетін өсімдік түрлері – Pulsatilla биологиялық белсенді метаболиттері және олардың халық медицинасында қолданылуы туралы ақпарат жинау болып табылады.*
Бұл мақалада әдебиет деректері негізінде Pulsatilla көптеген түрлерінің құрамы сипатталған. Қолданылуы халықтық медицинада өте кең, гомеопатиялық препараттар да белгілі. Бұл өз кезегінде Қазақстандағы бұл өсімдікті зерттеуге, шикізатты стандарттауға, сондай-ақ Pulsatilla flavescens негізіндегі шөптік препараттарды енгізуге, оларды ресми медицинада қолдану мүмкіндігіне серпін береді.
Пульсатилла гомеопатияда шамамен екі жүз жыл бойы, доктор Ханнеман оны емдік мақсатта алғаш рет қолданғаннан бері қолданылған. Өсімдіктің басқа атаулары - ұйқы шөптері, құндызшөп немесе бәрімізге таныс бәйшешек. Өсімдік Ranunculaceae тұқымдасына жатады.
Алдыңғы зерттеулердің материалдарын зерделеу барысында Pulsatilla сапониндері ісікке қарсы, нейроактивті, нейропротекторлық, иммуномодуляциялық, когнитивті күшейтетін, антиоксиданттық, микробқа қарсы және цитотоксикалық агенттер сияқты кең ауқымда жоғары биологиялық белсенділікті көрсететіні анықталды.
Пульсатилла тұқымдасына жататын өсімдіктердің құрамында ранункулин, анемонин, протоанемонин, тритерпендер және сапониндер (9%), негізінен олеан және лупан типтері болатыны әдебиеттерден белгілі. Сонымен қатар, композицияда С дәрумені, органикалық қышқылдар, таниндер және флавоноидтар бар.
Түйінді сөздер: *Пульсатилла гүлінің түр тармағы, олеан типті тритерпеноидтар, дәстүрлі медицина, цитотоксикалық агент, анемонин, протоанемонин, тритерпеноидты сапониндер.*

Б.Б.Скакова, А.Б.Шукирбекова, А.Атимтайқызы, Н.С.Істілеу, Н.Р.Рахым, Н.С.Тойшубекова
НАО «Медицинский университет Астана»

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА ВИДОВ PULSATILLA И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В НАРОДНОЙ МЕДИЦИНЕ

Резюме: Целью настоящего литературного обзора является сбор информаций биологически активных метаболитов из редких видов растений - Pulsatilla и их применение в народной медицине. В данной статье описано состав многих видов Pulsatilla, на основе литературных данных. Применение которых очень широка в народной медицине, известны так же гомеопатические препараты. Что свою очередь дает сдвиг для изучение данного растения в Казахстане, стандартизацию сырья, так же возможность внедрение фитопрепаратов на основе Pulsatilla flavescens, при-

B.B.Skakova, A.B.Shukirbekova, A.Atimtaykyzy, N.S.Iztileu, N.R.Rakhym, N.S.Toishubekova
NJSC "Astana Medical University"

BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES OF PULSATILLA SPECIES AND THEIR USE IN FOLK MEDICINE

Resume: The purpose of this literature review is to collect information on biologically active metabolites from rare plant species - Pulsatilla and their use in folk medicine.
This article describes the composition of many species of Pulsatilla, based on literature data. The use of which is very wide in folk medicine, homeopathic preparations are also known. Which in turn gives a shift for the study of this plant in Kazakhstan, the standardization of raw materials, as well as the possibility of introducing herbal remedies based on Pulsatilla flavescens, their use in official medicine.

менение их в официальной медицине.
Пульсатилла используется в гомеопатии уже около двухсот лет, с тех пор, как доктор Ганеман впервые применил его в лечебных целях. Другие названия растения - сон-трава, прострел или всем знакомые подснежники. Растение относится к семейству лютиковых.
В ходе изучение материалов ранее проводимых исследование были выявлены, что сапонины Pulsatilla проявляют высокую биологическую активность в широком диапазоне в качестве противоопухолевых, нейроактивных, нейропротекторных, иммуномодулирующих, улучшающих когнитивные функции, антиоксидантных, противомикробных и цитотоксических агентов.
Из данных литературы известно, что растения рода Pulsatilla содержат ранункулин, анемонин, протоанемонин, тритерпены и сапонины (9%), в основном олеананового и люпанового типа. Кроме того, в составе содержится витамин С, органические кислоты, дубильные вещества и флавоноиды.
Ключевые слова: Подвид цветков Pulsatilla, тритерпеноидные олеанового типа, народная медицина, цитотоксичность, анемонин, протоанемонин, тритерпеноидные сапонины.

Pulsatilla has been used in homeopathy for about two hundred years, ever since Dr. Hahnemann first used it for medicinal purposes. Other names of the plant are sleep-grass, backache, or the familiar snowdrops. The plant belongs to the buttercup family.
In the course of studying the materials of previous studies, it was revealed that Pulsatilla saponins exhibit high biological activity in a wide range as antitumor, neuroactive, neuroprotective, immunomodulatory, cognitive enhancing, antioxidant, antimicrobial and cytotoxic agents.
It is known from the literature that plants of the genus Pulsatilla contain ranunculin, anemonin, protoanemonin, triterpenes and saponins (9%), mainly of the oleanan and lupan type. In addition, the composition contains vitamin C, organic acids, tannins and flavonoids.
Keywords: Pulsatilla flower subspecies, olean-type triterpenoids, traditional medicine, cytotoxicity, anemonin, protoanemonin, triterpenoid saponins.

Кіріспе. Pulsatilla flavescens (Zucc.) Juz. - Шығыс-Сібір құндызшөбі, сарғылт құндызшөп, сарғайған құндызшөп және Pulsatilla patens - Солтүстік Қазақстанда өсетін ашық құндызшөп, аспалы құндызшөп, кең жапырақты құндызшөп, 2014 жылдан Қазақстан Республикасының Қызыл кітабына енгізілген.
Pulsatilla тұқымдас өсімдіктер екі жүз жылдан астам уақыт бойы халықтық медицинада қолданылады. P. patens subsp. - дан шыққан multifida тамырлары өзінің ісікке қарсы, безгекке қарсы және бактерияға қарсы қасиеттері үшін дәстүрлі қытай медицинасында тарихи түрде қолданылған.
Өсімдіктер әртүрлі биологиялық белсенді заттарды, соның ішінде екіншілік метаболиттерді бөліп шығаратыны белгілі. Pulsatilla тұқымдасының өсімдіктерінде ранункулин, анемонин, протоанемонин, тритерпендер және сапониндер (9%), негізінен олеанан және лупан типі бар [1,2]. Бұл метаболиттер полифенолды қосылыстардың, флавоноидтардың және антоцианидиндердің құрамын анықтау үшін де талданған [3,4]. Тритерпенді сапониндер P. chinensis (Bunge) Regel [5], P. koreana Nakai [6], P. cernua (Thunb.) Bercht-тен және Opiz., [7], P. dahurica (Fisch. ex DC.) Spreng. [8], P. turczaninovii Kryl. және Serg. [9], P. nigricans Storck [10], P. pratensis (L.) Mill. [11] және P. patens subsp. multifida (G. A. Pritzel) Zämelis [12] бөлініп алынды. Флавоноидтар мен антоцианидиндер сияқты полифенолды қосылыстар P. montana subsp. balcana (Velen.) Zämelis & Paegle, P. halleri subsp. rhodopaea (Stoj. et Stef.) K. Krause және P. slaviankae (Zimmer.) Jordanov & Kožuharov [13] түрлерінен анықталған екен. Pulsatilla түрлері өндіретін сапониндер ісікке қарсы [14], нейроактивті [15], нейропротекторлық [16], иммуномодуляциялық [17], когнитивтік функцияларды жақсартатын [18], антиоксидант [19], микробқа қарсы [20] және цитотоксикалық агенттер [21] сияқты кең ауқымда жоғары биологиялық белсенділікті көрсетеді.
Пульсатилла түрлері жиі токсикологиялық мәнге ие, өйткені олар орташа қауіпті, мутагенді және құрамында жасушалық уы бар [22]. Жаңа жиналған өсімдік материалының белсенді ингредиенті, ранункулин деп аталатын терпеноидты гликозид протоанемонинге дейін ыдырайды [23]. Протоанемонин экзоциклді метилен тобы бар реактивті қосылыс болып табылады және мутагенді, өйткені ол белоктардың SH тобымен және ДНҚ-мен байланыса алады. Протоанемонин - тітіркендіргіш лактон, ол адам терісінде аллергиялық дерматит [24] және дене ішінде орталық жүйке жүйесінің салдануын және асқазан-ішек жолдарының бұзылуын тудырады [25]. Өсімдік кептірілгенде протоанемонин димерленеді, егер ол белоктарды алкилдендірмеген болса, азырақ уытты анемонин түзеді.
Пульсатилла - улы өсімдік. Дұрыс пайдаланбау диареяға, құсуға және конвульсияға [26], гипотензияға және комаға әкелуі мүмкін [27]. Жергілікті американдықтар pulsatilla-ны ғасырлар бойы дәрі ретінде қолданды. Үнділер жүкті әйелдерге түсік жасату немесе босану үшін берді. Пульсатилланы жүктілік және лактация кезінде қабылдауға болмайды [28].
Pulsatilla тұқымдас өсімдіктер ресми медицинада қолданылмайды.
Pulsatilla түрлерінің ықтимал уыттылығына қарамастан, олардың табиғи өнімдері көптеген аурулар мен ауруларды емдеу үшін ғасырлар бойы дәстүрлі қытай және корей медицинасында қолданылған. Олар көз ауруларын, құлақ ауруын, стрессті, алаңдаушылықты, кернеуді, тері бөртпелерін, ревматизмді, бас ауруларды, невралгияны, ұйқысыздықты, гиперактивтілікті, бакте-

риялық тері инфекцияларын, септицемияны, бронхитті, жөтелді және астманы емдеу үшін қолданылатын шөптік препараттар ретінде белгілі [29].

Дәстүрлі медицина тәжірибесі жаңа дәрілік өсімдіктердің көзі болып қала береді. Атап айтқанда, халықтық медицинада екі жүз жылдан астам уақыттан бері Pulsatilla тұқымдасының әртүрлі түрлері қабынуға қарсы және микробқа қарсы әсері бар, тыныштандыратын әсері бар, қан қысымын төмендететін, тыныс алуды және тамыр соғуын баяулататын дәрі ретінде қолданылып келеді, эндокриндік жүйе ауруларында қолданылады [30]. P. patens subsp-дан шыққан multifida тамырлары өзінің ісікке қарсы, безгекке қарсы және бактерияға қарсы қасиеттері үшін дәстүрлі қытай медицинасында [31] тарихи түрде қолданылған. Қазіргі уақытта құлақ аурулары, экзантема, ревматизм, бронхит, жөтел, демікпе үшін гомеопатиялық ем ретінде, сондай-ақ стресс пен мазасыздықты басатын құрал ретінде қолданылады [32].

Pulsatilla saponin D (C47H76O17) сияқты тритерпеноидты сапониндер зеңге қарсы, микробқа қарсы және цитотоксикалық белсенділікті қоса, әртүрлі биологиялық қасиеттерді көрсетті. Бұл қосылыстар сонымен қатар P. koreana [1], P. chinensis [33] және P. cernua [34] сияқты бірнеше Pulsatilla түрлерінің тамырынан алынады. Атап айтқанда, Pulsatilla сапонин D ісік жасушаларына қарсы жоғары цитотоксикалық белсенділікті көрсетеді. P. koreana түбірінен оқшауланған Pulsatilla saponin D Lewis өкпе карциномасы (LLC) жасушалары бар BDF1 тышқандарында 6,4 мг/кг дозада ісік өсуінің күшті тежелу жылдамдығын (ИК, 82%) көрсетті [1]. Бұл қосылыс Альцгеймер ауруын емдеу үшін де перспективасы бар деп атап айтуға болады [15].

P. cernua сығындыларында антоцианидиндер, сонымен қатар тритерпенді сапониндер мен фитостероидар бар екені анықталды [35]. P. cernua-дан бөлінген табиғи бояғыштар аллергияға қарсы, зеңге қарсы, ісікке қарсы және жараға қарсы белсенділікті көрсетеді. Сонымен қатар, олар коронарлық артериялардағы қан ағымын жақсартады және қан қысымын төмендетеді, сондықтан олар атеросклерозды емдеуге арналған тартымды заттар болып табылады. Сығындылардан бөлініп алынған антоцианидиндер медицинада тер шығаруды ынталандырушы ретінде, суық тиюді емдеуде, асқазан мен ішектің қабынуын емдеуде қолданылған.

P. nigricans метанол сығындысынан бөлінген флавоноидтар мен таниндер айтарлықтай тыныштандыратын әсер көрсетеді [36]. Pulsatilla nigricans - дәстүрлі медицинада жүйке шаршау мен мазасыздықты емдеу үшін қолданылатын түрлердің бірі. Сондықтан олардың жоғары белсенділігі оларды депрессияны емдеуде қолдануға мүмкіндік береді. P. nigricans сығындыларын саңырауқұлақтарға қарсы және дене әлсіздігін жеңілдету үшін де қолдануға болатындығын көрсетеді. P. montana subsp.balcana, P. halleri subsp. rhodopaea және P.slavyanka сығындыларының фитохимиялық зерттеулері полифенолды қосылыстарды, флавоноидтарды және антоцианидиндерді көрсетті [13]. Бұл заттардың ең көп мөлшері P. montana subsp. balcana және P. halleri subsp.rhodopaea сығындыларында табылды. P.slavyanka-ның антиоксиданттық қасиеті осы түрдің жер үсті өркендерінде астрагалин, изокерцитрин, кверцетин, кемпферол, кофеин қышқылы және изохамнетиннің болуына байланысты болды [37]. Бұл түрден бөлініп алынған табиғи биологиялық белсенді заттар адамдарды сүт безі обырынан, тоқ ішек обырынан, қуық асты безі обыры мен лейкоздан қорғауда маңызды рөл атқаруы мүмкін. P. montana subsp. balcana түрінің өсімдік материалының фитохимиялық зерттеулері сонымен қатар кофеин қышқылының, хлороген қышқылының, галл қышқылының, метилгал қышқылының, ферул қышқылының және эллаг қышқылының болуын анықтады [38]. Осы полифенолдық қосылыстардың болуымен байланысты емдік әсерлер қан тамырларының диастоласын қамтиды және жүрек ауруы мен гипертониясы бар науқастарда қан қысымын тұрақтандыруға көмектеседі.

Сарғылт құндызшөпте өте құнды емдік қасиеттерге ие. Дәрілік мақсаттарда бұл өсімдіктің бүршігі мен шөбін пайдалану ұсынылады. Шөп ұғымына гүл, сабақ, жапырақты жатқызамыз. Мұндай құнды емдік қасиеттер осы өсімдіктің жерүсті мүшелерінде алкалоидтардың, стероидтердің және флавоноидтардың болуымен түсіндіріледі. Гүлдер мен жер асты мүшелерінің құрамында гемолитикалық белсенді сапониндер мен флавоноидтар кездеседі. Жапырақтары мен гүлдерінде флавоноидтар бар екендігі туралы мәліметтер Д. Н. Андросовой «Прострел желтеющий (Pulsatilla flavescens) в условиях природы и интродукции на территории Якутского ботанического сада» ғылыми мақаласында келтірілген [39,40].

Pulsatilla flavescens құрамында биологиялық белсенді заттардың болуына байланысты ол халық медицинасында кеңінен қолданылады. Халықтық медицинада радикулит ауруына қарсы P.flavescens шөбінің тұнбалары ұсынылады. Ұнтақталған күйде өсімдіктің жапырақтары қышыма үшін қолданылады - бұл жапырақтардың бактерицидтік қасиеттері бар екенін дәлелдейді. Бүршік негізінде дайындалған тұнба ревматизмге кеңінен қолданылады [41].

Буындар мен бұлшықеттер ауруларында сарғылт құндызшөп қолданылады: өсімдіктің ашылмаған гүлдерінен тұнбалар дайындалады. Сарғылт құндызшөп жүйке жүйесін тыныштандыратын күшті құрал болып саналады.

Әдістері мен материалдары: Зерттеу объектісі – Ranunculaceae тұқымдасының Pulsatilla түрінің өкілі. Әдебиет деректерін талдау іздеу жүйелерін, мәліметтер базасын және ғылыми әлеуметтік желілерді пайдалана отырып жүргізілді.

Нәтижелер мен талқылау: Дүние жүзінде Pulsatillaның 40-тан астам түрі белгілі [42].

Pulsatilla patens subsp. patens Еуропада, Ресейде, Моң-

ғолияда, Қытайда, Кореяда, Канадада және АҚШ-та таралған [43,44].

Pulsatilla patens subsp.patens – Германияның [46], Швецияның [47], Литваның, Латвияның [48] және Словакияның [49], Финляндия мен Эстонияның қызыл кітаптарына енгізілген Чехияда [45] жойылып кету қаупі төнген өсімдік. [50]. Польшада P. patens subsp.patens 1958 жылдан бастап қатаң қорғалады және Pulsatilla түрлерін белсенді қорғауды қажет етеді [51]. Ол Ресей облыстарының: Санкт-Петербург пен Калининградтың [52], Свердловск, Түмен облыстарының Ханты-Мансийск автономиялық округінің, сондай-ақ Башқұртстан Республикасының [39] қызыл кітаптарына енгізілген.

Қазақстанда пульсатилла тұқымдасының 2 түрі өседі: Pulsatilla flavescens (Zucc.) Juz.- Сарғылт құндызшөп, сарғыш ұйқы шөп және Pulsatilla patens - Ашық құндызшөп. Таралуы: Тобыл-Есіл орманды даласы, Ертіс өңірі, Семей орманы, Көкшетау облысы, Каспий маңы, Шығыс шағын шоқылары , Зайсан, Алтай және Тарбағатай [53].

Бұл 2 Pulsatilla түрі 2014 жылдан бастап Қазақстанның Қызыл кітабына енгізілген [54]. Қазіргі уақытта оларды қорғау, жерсіну, өсіру жұмыстары жүргізілуде [53].

Пульсатилла тұқымдасына жататын өсімдіктердің құрамында ранункулин, анемонин, протоанемонин, тритерпендер және сапониндер (9%), негізінен олеан және лупан типтері болатыны әдебиеттерден белгілі [1,2]. Сонымен қатар, композицияда С витамині, органикалық қышқылдар, таниндер және флавоноидтар бар [55].

Тритерпен қышқылы өкпенің қатерлі ісік жасушаларына қарсы жоғары цитотоксикалық белсенділікті көрсетеді. Тритерпен сапониндері қабынуға қарсы және жоғары протозойға қарсы [57,58], бактерияға қарсы [59], паразиттерге қарсы [60], зеңге қарсы [61] және моллюсцидтік [62] белсенділікке ие. Бұл сапониндер ас қорытуды, етеккір алдындағы шиеленіс синдромын және психосоматикалық бұзылыстарды емдеу үшін де қолданылған [63].

P. koreana тамырының сығындысынан бөлінген биологиялық белсенді қосылыстар ісікке қарсы [64], қабынуға қарсы [65], паразитке қарсы [66] және бактерияға қарсы [67] белсенділікті көрсетеді.

Құндызшөптер ресми медицинада қолданылмайды. Дегенмен, гомеопатияда етеккір циклінің бұзылуы, жамбас қабыну процестері, жатырдан қан кету және эндокриндік жүйенің аурулары үшін қабылданатын Пульсатилланы өндіру үшін қажет. Препарат негізінде Pulsatilla pratensis алынды [30].

Пульсатилла жақпа ретінде де қол жетімді. Қосымша ингредиент - желатин. Бұған қоса, ол Pulsatilla pratensis С6 сияқты түйіршіктер түрінде де қол жетімді. Ондағы доза әртүрлі [28]. Мұндай препараттың нысаны сахароза көмегімен алынады. Дәрілік өсімдіктің негізгі белсенді ингредиенті - ранункулин, анемонин және эфир майы. Сонымен қатар, композицияда С витамині, органикалық қышқылдар, таниндер және флавоноидтар бар [28].

Жоғарыда сипатталған ингредиенттер Pulsatilla 100 [28] құрамында да бар. Осының арқасында препарат адамның иммундық және гормоналды жүйесіне ынталандырушы әсер етеді. Гомеопатиялық құралдың негізгі қасиеттері - седативті, микробқа қарсы. Препарат қан қысымын төмендетеді, жүрек соғу жиілігін баяулатады. С200 Pulsatilla-ға келетін болсақ, сарапшылар Pulsatilla-ның бұл түрі қан кетудің қарқындылығын төмендетуге қабілетті екеніне сенімді емес, өйткені белсенді зат веноздық қан ағымын жылдамдатады [28]. Бұл жағдайды тек нашарлатады. Ресми медицинада препарат өте сирек қолданылады. Ол негізінен дәстүрлі емес гомеопатиялық тәсіл ретінде қолданылады [28].

Пульсатилла сығындылары сонымен қатар предменструальдық синдром және эпидидимит сияқты репродуктивті проблемаларды емдеу үшін, сондай-ақ қосымша седативті және жөтелді емдеу үшін қолданылған [68].

Қорытынды: Жиналған мәліметтерге сүйене отырып, Қазақстан Республикасының аумағында өсетін Ranunculaceae туысының өкілдері Сарғылт құндызшөп және Ашық құндызшөп түрлерінің химиялық құрамы көптеген құнды биологиялық белсенді заттарға толы деген қорытындыға келе аламыз. Халық медицинасында қолданылуының кеңдігі осы өсімдіктердің көрсететін қасиеттеріне байланысты дей отырып, алдағы уақытта ресми медицинада қолдануға әрекет жасалады деген сенімдеміз. Сарғылт құндызшөпті ДӨШ ретінде химиялық құрамын одан әрі зерттеу бізге ресми медицинада кеңінен қолдануға болатын дәрі-дәрмектерді шығаруға мүмкіндік береді деп айта аламыз.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1 Kim Y, Bang SC, Lee JH, Ahn BZ. Pulsatilla saponin D: the antitumor principle from Pulsatilla koreana. Arch Pharm Res. 2004;27(9):915–918. https://doi.org/10.1007/BF02975843

2 Bang SC, Kim Y, Lee JH, Ahn BZ. Triterpenoid saponins from the roots of Pulsatilla koreana. J Nat Prod. 2005;68(2):268–272. https://doi.org/10.1021/np049813

3 Seo KH, Jung JW, Thi NN, Lee YH, Baek NI. Flavonoid glycosides from the flowers of Pulsatilla koreana Nakai. Natural Product Sciences. 2016;22(1):41–45. https://doi.org/10.20307/nps.2016.22.1.41

4 Шумова Г.С., Савельева Е.В., Владимирова В.Н., Тишакова Т.С. Композиция фенольных соединений травы Pulsatilla pratensis (L.) Mill. Мировая наука. 2017;12(28):35-38.

5 Shu Z, Chen Z, Liu YL, Zhu WF, Feng YL, Xu QM, et al. A new oleanane-type triterpenoidal saponin from Pulsatilla chinensis. Nat Prod Res. 2013;27(23):2196–2201. https://doi.org/10.1080/14786419.2013.814052

6 Yang H, Cho YW, Kim SH, Kim YC, Sung SH. Triterpenoidal saponins of Pulsatilla koreana roots. Phytochemistry. 2010;71(16):1892–1899. https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2010.07.013

7 Fan W, Liu J, Gong Y, Ma J, Zhou N, Xu Y. A new triterpenoid saponin from Pulsatilla cernua. Natural Product Sciences. 2013;19(2):150–154.

8 Sun H, Wang Y, Zhang XQ, Zhao SX, Ye WC. Chemical constituents of Pulsatilla dahurica. Chem Nat Compd. 2009;45(5):764–765. https://doi.org/10.1007/s10600-009-9454-3
9 Xu HJ, Shi XW, Ji X, Du YF, Zhu H, Zhang LT. A rapid method for simultaneous determination of triterpenoid saponins in Pulsatilla turczaninovii using microwave-assisted extraction and high performance liquid chromatographytandem mass spectrometry. Food Chem. 2012;135(1):251–258. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.04.081
10 Samadder A, Das J, Das S, Khuda-Bukhsh AR. Dihydroxy-isosteviol-methyl-ester, an active biological component of Pulsatilla nigricans, reduces arsenic induced cellular dysfunction in testis of male mice. Environ Toxicol Pharmacol. 2012;34(3):743–752.
11 Рольский С., Пшиборовский Л. Фармацевтические диссертации. 1961; 13:349-355.
12 Ye WC, Ji NN, Zhao SX, Che CT. A new cytotoxic saponin from Pulsatilla patens var. multifida. Pharm Biol. 2001;39(1):7–10. https://doi.org/10.1076/phbi.39.1.7.5951
13 Данова К, Бертоли А, Пистелли Л, Димитров Д, Пистелли Л. Культивирование in vitro балканских эндемичных и редких видов Pulsatilla в целях сохранения и получения вторичных метаболитов. Бот Серб. 2009;33(2):157-162.
14 Xu QM, Shu Z, He WJ, Chen LY, Yang SL, Yang G, et al. Antitumor activity of Pulsatilla chinensis (Bunge) Regel saponins in human liver tumor 7402 cells in vitro and in vivo. Phytomedicine. 2012;19(3–4):293–300. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2011.08.066
15 Yoo HH, Lee SK, Lim SY, Kim Y, Kang MJ, Kim EJ, et al. LC-MS/MS method for determination of hederacolchiside E, a neuroactive saponin from Pulsatilla koreana extract in rat plasma for pharmacokinetic study. J Pharm Biomed Anal. 2008;48(5):1425– 1429. https://doi.org/10.1016/j.jpba.2008.09.012
16 Liu JY, Guan YL, Zou LB, Gong YX, Hua HM, Xu YN, et al. Saponins with neuroprotective effects from the roots of Pulsatilla cernua. Molecules. 2012;17:5520– 5531. https://doi.org/10.3390/molecules17055520
17 Dai L, Wang H, Chen Y. The immune-enhancing effect of PcG-A-a glycoprotein isolated from dried root of Pulsatilla chinensis (Bunge) Regel. Chinese Journal of Biochemical Pharmaceutics. 2000;21:230–231.
18 Seo JS, Yun JH, Baek IS, Leem YH, Kang HW, Cho HK, et al. Oriental medicine Jangwonhwan reduces Aβ(1–42) level and β-amyloid deposition in the brain of TgAPPswe/PS1dE9 mouse model of Alzheimer disease. J Ethnopharmacol. 2010;128:206– 212. https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.01.014
19 Li HB, Wong CC, Cheng KW, Chen F. Antioxidant properties in vitro and total phenolic contents in methanol extracts from medicinal plants. LWT – Food Science and Technology. 2008;41:385–390. https://doi.org/10.1016/j.lwt.2007.03.011
20 Lee HS, Beon MS, Kim MK. Selective growth inhibitor toward human intestinal bacteria derived from Pulsatilla cernua root. J Agric Food Chem. 2001;49:4656–4661. https://doi.org/10.1021/jf010609z
21 Xu K, Shu Z, Xu QM, Liu YL, Li XR, Wang YL, et al. Cytotoxic activity of Pulsatilla chinensis saponins and their structure-activity relationship. J Asian Nat Prod Res. 2013;15(6):680–686. https://doi.org/10.1080/10286020.2013.790901
22 Нельсон Л.С., Ши Р.Д., Балик М.Дж. Справочник по ядовитым и вредным растениям. Нью-Йорк, Нью-Йорк: Нью-Йоркский ботанический сад; 2007.
23 Винк М., ван Вик БЕ. Изменяющие сознание и ядовитые растения мира. Научно точное руководство по 1200 ядовитым и опьяняющим растениям. Портленд, Орегон: Timber Press; 2008.
24 Вэнс Дж.К. Токсичные растения Миннесоты: кожная токсичность степного крокуса (Anemone patens L.). Миннесота, мед. 1982;65:149–151.
25 Тернер Н.Дж. Противовоспалительное и другое лекарственное применение растений семейства Ranunculaceae коренными народами Британской Колумбии и соседних районов. J Этнофармакол. 1984; 11: 181-200.
26 Fowler, Alys. «Pulsatilla» Horticulture Week; Teddington. 20. ProQuest 225454561. 8. March 2005
27 Yarnell E. and Abascal K. Botanical Treatments for Depression: Part 2 - Herbal Corrections for Mood Imbalances. // Article in Alternative and Complementary Therapies • June 2001 p.138-143
28 Vaughan, John Griffith; Patricia Ann Judd; David Bellamy (2003). The Oxford Book of Health Foods. Oxford University Press. p. 127
29 Encyclopedia of Chinese materia medica. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press; 1977.
30 Всё о лекарственных растениях на ваших грядках // Под ред. Раделова С. Ю.. — СПб: ООО «СЗКЭО», 2010. — С. 214. — 224 с.
31 Encyclopedia of Chinese materia medica. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press; 1977.
32 Laska G, Sienkiewicz A, Stocki M, Zjawiony JK, Sharma V, Bajguz A, et al. Phytochemical screening of Pulsatilla species and investigation of their biological activities. Acta Soc Bot Pol. 2019;88(1):3613.
33 Zhang Y, Bao J, Wang K, Jia X, Zhang C, Huang B, et al. Pulsatilla saponin D inhibits autophagic flux and synergistically enhances the anticancer activity of chemotherapeutic agents against HeLa cells. Am J Chin Med. 2015;43(8):1657–1670. https://doi.org/10.1142/S0192415X15500949
34 Zhang QW, Ye WC, Che CT, Zhao SX. Triterpene saponins from Pulsatilla cernua. Acta Pharmaceutica Sinica. 2000;35(10):756–759.
35 Xu HJ, Shi XW, Ji X, Du YF, Zhu H, Zhang LT. Qualitative and quantitative determination of nine main active constituents in Pulsatilla cernua by high-performance liquid chromatography coupled to electrospray ionization tandem mass spectrometry. J Sep Sci. 2011;34:308–316. https://doi.org/10.1002/jssc.201000660
36 Goyal S, Kumar S. Anti-anxiety activity studies of various extracts of Pulsatilla nigricans Stoerck. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research. 2010;2(4):291–293.
37 Николова М., А. Асенов Поверхность флавоноид агликон у недавно изученных видов растений. Nat Prod RES. 2006;20:103-106. 3
38 Arcus M, Lilios G, Schröder V, Taralunga GH, Stoicescu RM, Dumitru IM. Natural compounds with benefits regarding the cardiovascular diseases. Journal of Environmental Protection and Ecology. 2015;16(1):333–339.
39 Д.Н. Андросованың «Прострел желтеющий (Pulsatilla flavescens) в условиях природы и интродукции на территории Якутского ботанического сада» Вестник КрасГАУ. 2015. №4
40 Данилова Н.С., Борисова С.З. Онтогенез Pulsatilla flavescens (Ranunculceae) в условиях интродукции в Центральной Якутии // Растительные ресурсы. – 2010. – Т. 46, Вып. 2. – С. 13–17.
41 Кандидат медицинских наук Ивановна А.Т., Лекарственные растения Казахстана, занесенные в Красную книгу от 19 марта 2018.
42 "Pulsatilla". Plants of the World Online. Royal Botanic Gardens, Kew. Retrieved 13 March 2022.
43 Meusel H., Jäger E., Weinert E. Vergleichende Chorologie der Zentraleuropäischen Flora. 1. Karten. Jena: G. Fischer Verl.; 1965.
44 Den virtuella foran – Naturhistoriska riksmuseet [Internet]. 1996 [cited 2017 Aug 1]. Available from: http://linnaeus.nrm.se/fora/di
45 Holub J., Procházka F. Red list of vascular plants of the Czech Republic – 2000. Preslia. 2000;72:187–230
46 Röder D., Kiehl K. Population structure and population dynamic of Pulsatilla patens (L.) Mill. in relation to vegetation characteristics. Flora. 2006;201:499–507.
47 Gärdenfors U. Population viability analysis in the classifcation of threatened species: problems and potentials. Ecol Bull. 2000;48:181–190.
48 European Nature Information System. Species factsheet for Pulsatilla patens. 2005; Available from: https://eunis.eea.europa.eu/
49 Průša D., Eliáš MLP, Dítě D., Čačko L., Krása P., Podešva Z., et al. Chránené rastliny Českej a Slovenskej republiky. Brno: Computer Press; 2005.
50 Rassi P., Alanen A., Kanerva T., Mannerkoski I., editors. Te 2000 red list of Finnish species. Helsinki: Te II Committee for the Monitoring of Treatened Species in Finland, the Ministry of the Environment; 2001.
51 Rozporządzenie Ministra Środowiska z dnia 9 października 2014 r. w sprawie ochrony gatunkowej roślin. Journal of Laws of the Republic of Poland (Dziennik Ustaw), 2014 Oct 9, Item 1409.
52 Носков Г.А. Красная книга природы Ленинградской области. Растения и грибы. Санкт-Петербург: Мир. 2000.
53 Султангазина Г.Ж., Куприянов А.Н., Боронникова С. В. и др. Редкие виды растений Северного Казахстана // монография – Костанай, 2020. – 260с.
54 Красная книга Республики Казахстан, 2-том (утвержден постановлением Правительства РК от 2 июня 2012 года № 734).
55 Pulsatilla в гомеопатии: показания к применению// Материалы статьи совместно с врачом-гомеопатом Галиевым Владимиром Алексеевичем и медиа-агентством Е-Медика, 2010.

56 Dai L, Wang H, Chen Y. Te immune-enhancing efect of PcG-A-a glycoprotein isolated from dried root of Pulsatilla chinensis (Bunge) Regel. Chinese Journal of Biochemical Pharmaceutics. 2000;21:230–231.
57 Chen Z, Guan Y, Zhou L, Xu Y, Yang M, Liu H. Preparation and characterization of colon-targeted particles of Pulsatilla chinensis saponins. Nat Prod Commun. 2015;10(2):237–238.
58 Li LD, Li WC, Liu CW, Shi WJ, Gong PT, Li JH, et al. Giardia intestinalis: efects of Pulsatilla chinensis extracts on trophozoites. Parasitol Res. 2012;111(5):1929–1935. https://doi.org/10.1007/s00436-012-3035-2
59 Li WC, Shi WJ, Gu YF, Chen HL, Chen W, Zhang Y. Antibacterial efect of diferent extract of Pulsatilla chinensis (Bunge) Regel in vitro. Journal of Traditional Chinese Veterinary Medicine. 2011;2:38–40.
60 Ma C. Treatment methods of traditional Chinese medicines against intestinal protozoan infections. In: Mehlhorn H, Zhongdao W, Ye B, editors. Treatment of human parasitosis in traditional Chinese medicine. Berlin: Springer; 2014. p. 11–21. (Parasitology Research Monographs; vol 6). https://doi.org/10.1007/978-3-642-39824-7_2
61 Bi YL, Wang B, Huang BH, Zhang WT, Zhang YH. Antifungal activity of botanical extracts against Botrytis cinerea and Alternaria solani. Agricultural Science and Technology. 2011;12(6):862–864.
62 Chen YQ, Xu QM, Liu YL, Li XR, Yang SL, Zhuge HX. Laboratory evaluation of the molluscicidal activity of Pulsatilla chinensis (Bunge) Regel saponins against the snail Oncomelania hupensis. Biomed Environ Sci. 2012;25(2):224–229. https://doi.org/10.3967/0895-3988.2012.02.015
63 Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China. Beijing: People's Medical Publishing House; 2005.
64 Kim Y, Kim SB, You YJ, Ahn BZ. Deoxypodophyllotoxin; the cytotoxic and antiangiogenic komponent from Pulsatilla koreana. Planta Med. 2002;68:268–271. https://doi.org/10.1055/s-2002-23140
65 Cheon SA, Choi BK, Jeong CS, Li DW, Lee EB. Te anti-infammatory and analgesic actions of the fractions from Pulsatilla koreana root extract. Korean Journal of Clinical Pharmacy. 2000;31(2):174–184.
66 Li W, Sun YN, Yan XY, Yang SY, Lee SJ, Byun HJ, et al. Isolation of nematicidal triterpenoid saponins from Pulsatilla koreana root and their activities against Meloidogyne incognita. Molecules. 2013;18:5306–5316. © The Author(s) 2019 Published by Polish Botanical Society Acta Soc Bot Pol 88(1):3613 17 of 17 Łaska et al. / Biologically active secondary metabolites from Pulsatilla species https://doi.org/10.3390/molecules18055306
67 Chung SW, Chung CH, Lim SB, Kim JK, So EH. Te antimicrobial efect of Pulsatilla koreana extracts to oral micro-organism. Journal of the Korean Academy of Periodontology. 2000;30(3):661. https://doi.org/10.5051/jkape.2000.30.3.661
68 Пульсатилла в гомеопатии: показания к применению/ Материалы статьи совместно с врачом-гомеопатом Галиевым Владимиром Алексеевичем и медиа-агентством Е-Медика, 2010.

REFERENCES

1. Kim Y, Bang SC, Lee JH, Ahn BZ. Pulsatilla saponin D: the antitumor principle from Pulsatilla koreana. Arch Pharm Res. 2004;27(9):915–918. https://doi.org/10.1007/BF02975843
2. Bang SC, Kim Y, Lee JH, Ahn BZ. Triterpenoid saponins from the roots of Pulsatilla koreana. J Nat Prod. 2005;68(2):268–272. https://doi.org/10.1021/np049813
3. Seo KH, Jung JW, Thi NN, Lee YH, Baek NI. Flavonoid glycosides from the flowers of Pulsatilla koreana Nakai. Natural Product Sciences. 2016;22(1):41–45. https://doi.org/10.20307/nps.2016.22.1.41
4. Shumova GS, Savelieva EV, Vladymyrova IN, Tishakova TS. Phenolic compound composition of herb of Pulsatilla pratensis (L.) Mill. World Science. 2017;12(28):35–38.
5. Shu Z, Chen Z, Liu YL, Zhu WF, Feng YL, Xu QM, et al. A new oleanane-type triterpenoidal saponin from Pulsatilla chinensis. Nat Prod Res. 2013;27(23):2196–2201. https://doi.org/10.1080/14786419.2013.814052
6. Yang H, Cho YW, Kim SH, Kim YC, Sung SH. Triterpenoidal saponins of Pulsatilla koreana roots. Phytochemistry. 2010;71(16):1892–1899. https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2010.07.013
7. Fan W, Liu J, Gong Y, Ma J, Zhou N, Xu Y. A new triterpenoid saponin from Pulsatilla cernua. Natural Product Sciences. 2013;19(2):150–154.
8. Sun H, Wang Y, Zhang XQ, Zhao SX, Ye WC. Chemical constituents of Pulsatilla dahurica. Chem Nat Compd. 2009;45(5):764–765. https://doi.org/10.1007/s10600-009-9454-3
9. Xu HJ, Shi XW, Ji X, Du YF, Zhu H, Zhang LT. A rapid method for simultaneous determination of triterpenoid saponins in Pulsatilla turczaninovii using microwave-assisted extraction and high performance liquid chromatographytandem mass spectrometry. Food Chem. 2012;135(1):251–258. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.04.081
10. Samadder A, Das J, Das S, Khuda-Bukhsh AR. Dihydroxy-isosteviol-methyl-ester, an active biological component of Pulsatilla nigricans, reduces arsenic induced cellular dysfunction in testis of male mice. Environ Toxicol Pharmacol. 2012;34(3):743–752.
11. Rolski S, Przyborowski L. Dissertationes Pharmaceuticae. 1961;13:349–355.
12. Ye WC, Ji NN, Zhao SX, Che CT. A new cytotoxic saponin from Pulsatilla patens var. multifida. Pharm Biol. 2001;39(1):7–10. https://doi.org/10.1076/phbi.39.1.7.5951
13. Danova K, Bertoli A, Pistelli L, Dimitrow D, Pistelli L. In vitro culture of Balkan endemic and rare Pulsatilla species for conservational purposes and secondary metabolites production. Bot Serb. 2009;33(2):157–162.
14. Xu QM, Shu Z, He WJ, Chen LY, Yang SL, Yang G, et al. Antitumor activity of Pulsatilla chinensis (Bunge) Regel saponins in human liver tumor 7402 cells in vitro and in vivo. Phytomedicine. 2012;19(3–4):293–300. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2011.08.066
15. Yoo HH, Lee SK, Lim SY, Kim Y, Kang MJ, Kim EJ, et al. LC-MS/MS method for determination of hederacolchiside E, a neuroactive saponin from Pulsatilla koreana extract in rat plasma for pharmacokinetic study. J Pharm Biomed Anal. 2008;48(5):1425– 1429. https://doi.org/10.1016/j.jpba.2008.09.012
16. Liu JY, Guan YL, Zou LB, Gong YX, Hua HM, Xu YN, et al. Saponins with neuroprotective effects from the roots of Pulsatilla cernua. Molecules. 2012;17:5520– 5531. https://doi.org/10.3390/molecules17055520
17. Dai L, Wang H, Chen Y. The immune-enhancing effect of PcG-A-a glycoprotein isolated from dried root of Pulsatilla chinensis (Bunge) Regel. Chinese Journal of Biochemical Pharmaceutics. 2000;21:230–231.
18. Seo JS, Yun JH, Baek IS, Leem YH, Kang HW, Cho HK, et al. Oriental medicine Jangwonhwan reduces Aβ(1–42) level and β-amyloid deposition in the brain of TgAPPswe/PS1dE9 mouse model of Alzheimer disease. J Ethnopharmacol. 2010;128:206– 212. https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.01.014
19. Li HB, Wong CC, Cheng KW, Chen F. Antioxidant properties in vitro and total phenolic contents in methanol extracts from medicinal plants. LWT – Food Science and Technology. 2008;41:385–390. https://doi.org/10.1016/j.lwt.2007.03.011
20. Lee HS, Beon MS, Kim MK. Selective growth inhibitor toward human intestinal bacteria derived from Pulsatilla cernua root. J Agric Food Chem. 2001;49:4656–4661. https://doi.org/10.1021/jf010609z
21. Xu K, Shu Z, Xu QM, Liu YL, Li XR, Wang YL, et al. Cytotoxic activity of Pulsatilla chinensis saponins and their structure-activity relationship. J Asian Nat Prod Res. 2013;15(6):680–686. https://doi.org/10.1080/10286020.2013.790901
22. Nelson LS, Shih RD, Balick MJ. Handbook of poisonous and injurious plant. New York, NY: The New York Botanical Garden; 2007.
23. Wink M, van Wyk BE. Mind-altering and poisonous plants of the world. A scientifically accurate guide to 1,200 toxic and intoxicating plants. Portland, OR: Timber Press; 2008.
24. Vance JC. Toxic plants of Minnesota: skin toxicity of the Prairie Crocus (Anemone patens L.). Minn Med. 1982;65:149–151.
25. Turner NJ. Counter-irritant and other medicinal uses of plants in Ranunculaceae by native peoples in British Columbia and neighbouring areas. J Ethnopharmacol. 1984;11:181–200. https://doi.org/10.1016/0378-8741(84)90038-2
26. Fowler, Alys. «Pulsatilla» Horticulture Week; Teddington. 20. ProQuest 225454561. 8. March 2005

27. Yarnell E. and Abascal K. Botanical Treatments for Depression: Part 2 - Herbal Corrections for Mood Imbalances. // Article in Alternative and Complementary Therapies • June 2001 p.138-143
28. Vaughan, John Griffith; Patricia Ann Judd; David Bellamy (2003). The Oxford Book of Health Foods. Oxford University Press. p. 127
29. Encyclopedia of Chinese materia medica. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press; 1977.
30. Vse o lekarstvennykh rasteniyakh na vashikh gryadkakh // Pod red. Radelova S. Yu.. — SPb: OOO «SZKEO», 2010. — S. 214. — 224 s.
31. Encyclopedia of Chinese materia medica. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press; 1977.
32. Laska G, Sienkiewicz A, Stocki M, Zjawiony JK, Sharma V, Bajguz A, et al. Phytochemical screening of Pulsatilla species and investigation of their biological activities. Acta Soc Bot Pol. 2019;88(1):3613.
33. Zhang Y, Bao J, Wang K, Jia X, Zhang C, Huang B, et al. Pulsatilla saponin D inhibits autophagic flux and synergistically enhances the anticancer activity of chemotherapeutic agents against HeLa cells. Am J Chin Med. 2015;43(8):1657–1670. https://doi.org/10.1142/S0192415X15500949
34. Zhang QW, Ye WC, Che CT, Zhao SX. Triterpene saponins from Pulsatilla cernua. Acta Pharmaceutica Sinica. 2000;35(10):756–759.
35. Xu HJ, Shi XW, Ji X, Du YF, Zhu H, Zhang LT. Qualitative and quantitative determination of nine main active constituents in Pulsatilla cernua by high-performance liquid chromatography coupled to electrospray ionization tandem mass spectrometry. J Sep Sci. 2011;34:308–316. https://doi.org/10.1002/jssc.201000660
36. Goyal S, Kumar S. Anti-anxiety activity studies of various extracts of Pulsatilla nigricans Stoerck. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research. 2010;2(4):291–293.
37. Nikolova M., A. Asenov Poverkhnost' flavonoid aglikon u nedavno izuchennykh vidov rastenii. Nat Prod RES. 2006;20:103-106. 3
38. Arcus M, Lilios G, Schröder V, Taralunga GH, Stoicescu RM, Dumitru IM. Natural compounds with benefits regarding the cardiovascular diseases. Journal of Environmental Protection and Ecology. 2015;16(1):333–339.
39. D.N. Androsovanyң «Prostrel zhelteyushchii (Pulsatilla flavescens) v usloviyakh prirody i introduktsii na territorii Yakutskogo botanicheskogo sada» Vestnik KrasGAU. 2015. №4
40. Danilova N.S., Borisova S.Z. Ontogenez Pulsatilla flavescens (Ranunculceae) v usloviyakh introduktsii v Tsentral'noi Yakutii // Rastitel'nye resursy. – 2010. – T. 46, Vyp. 2. – S. 13–17.
41. Kandidat meditsinskikh nauk Ivanovna A.T., Lekarstvennye rasteniya Kazakhstana, zanesennye v Krasnuyu knigu ot 19 marta 2018.
42. "Pulsatilla". Plants of the World Online. Royal Botanic Gardens, Kew. Retrieved 13 March 2022.
43. Meusel H., Jäger E., Weinert E. Vergleichende Chorologie der Zentraleuropäischen Flora. 1. Karten. Jena: G. Fischer Verl.; 1965.
44. Den virtuella foran – Naturhistoriska riksmuseet [Internet]. 1996 [cited 2017 Aug 1]. Available from: http://linnaeus.nrm.se/fora/di
45. Holub J., Procházka F. Red list of vascular plants of the Czech Republic – 2000. Preslia. 2000;72:187–230
46. Röder D., Kiehl K. Population structure and population dynamic of Pulsatilla patens (L.) Mill. in relation to vegetation characteristics. Flora. 2006;201:499–507.
47. Gärdenfors U. Population viability analysis in the classifcation of threatened species: problems and potentials. Ecol Bull. 2000;48:181–190.
48. European Nature Information System. Species factsheet for Pulsatilla patens. 2005; Available from: https://eunis.eea.europa.eu/
49. Průša D., Eliáš MLP, Dítě D., Čačko L., Krása P., Podešva Z., et al. Chránené rastliny Českej a Slovenskej republiky. Brno: Computer Press; 2005.
50. Rassi P., Alanen A., Kanerva T., Mannerkoski I., editors. Te 2000 red list of Finnish species. Helsinki: Te II Committee for the Monitoring of Treatened Species in Finland, the Ministry of the Environment; 2001.
51. Rozporządzenie Ministra Środowiska z dnia 9 października 2014 r. w sprawie ochrony gatunkowej roślin. Journal of Laws of the Republic of Poland (Dziennik Ustaw), 2014 Oct 9, Item 1409.
52. Noskov G.A. Krasnaya kniga prirody Leningradskoi oblasti. Rasteniya i griby. Sankt-Peterburg: Mir. 2000.
53. Sultangazina G.Zh., Kupriyanov A.N., Boronnikova S. V. i dr. Redkie vidy rastenii Severnogo Kazakhstana // monografiya – Kostanai, 2020. – 260s.
54. Krasnaya kniga Respubliki Kazakhstan, 2-tom (utverzhden postanovleniem Pravitel'stva RK ot 2 iyunya 2012 goda № 734).
55. Pulsatilla v gomeopatii: pokazaniya k primeneniyu// Materialy stat'i sovmestno s vrachom-gomeopatom Galievym Vladimirom Alekseevichem i media-agentstvom E-Medika, 2010.
56. Dai L, Wang H, Chen Y. Te immune-enhancing efect of PcG-A-a glycoprotein isolated from dried root of Pulsatilla chinensis (Bunge) Regel. Chinese Journal of Biochemical Pharmaceutics. 2000;21:230–231.
57. Chen Z, Guan Y, Zhou L, Xu Y, Yang M, Liu H. Preparation and characterization of colon-targeted particles of Pulsatilla chinensis saponins. Nat Prod Commun. 2015;10(2):237–238.
58. Li LD, Li WC, Liu CW, Shi WJ, Gong PT, Li JH, et al. Giardia intestinalis: efects of Pulsatilla chinensis extracts on trophozoites. Parasitol Res. 2012;111(5):1929–1935. https://doi.org/10.1007/s00436-012-3035-2
59. Li WC, Shi WJ, Gu YF, Chen HL, Chen W, Zhang Y. Antibacterial efect of diferent extract of Pulsatilla chinensis (Bunge) Regel in vitro. Journal of Traditional Chinese Veterinary Medicine. 2011;2:38–40.
60. Ma C. Treatment methods of traditional Chinese medicines against intestinal protozoan infections. In: Mehlhorn H, Zhongdao W, Ye B, editors. Treatment of human parasitosis in traditional Chinese medicine. Berlin: Springer; 2014. p. 11–21. (Parasitology Research Monographs; vol 6). https://doi.org/10.1007/978-3-642-39824-7_2
61. Bi YL, Wang B, Huang BH, Zhang WT, Zhang YH. Antifungal activity of botanical extracts against Botrytis cinerea and Alternaria solani. Agricultural Science and Technology. 2011;12(6):862–864.
62. Chen YQ, Xu QM, Liu YL, Li XR, Yang SL, Zhuge HX. Laboratory evaluation of the molluscicidal activity of Pulsatilla chinensis (Bunge) Regel saponins against the snail Oncomelania hupensis. Biomed Environ Sci. 2012;25(2):224–229. https://doi.org/10.3967/0895-3988.2012.02.015
63. Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China. Beijing: People's Medical Publishing House; 2005.
64. Kim Y, Kim SB, You YJ, Ahn BZ. Deoxypodophyllotoxin; the cytotoxic and antiangiogenic komponent from Pulsatilla koreana. Planta Med. 2002;68:268–271. https://doi.org/10.1055/s-2002-23140
65. Cheon SA, Choi BK, Jeong CS, Li DW, Lee EB. Te anti-infammatory and analgesic actions of the fractions from Pulsatilla koreana root extract. Korean Journal of Clinical Pharmacy. 2000;31(2):174–184.
66. Li W, Sun YN, Yan XY, Yang SY, Lee SJ, Byun HJ, et al. Isolation of nematicidal triterpenoid saponins from Pulsatilla koreana root and their activities against Meloidogyne incognita. Molecules. 2013;18:5306–5316. © The Author(s) 2019 Published by Polish Botanical Society Acta Soc Bot Pol 88(1):3613 17 of 17 Łaska et al. / Biologically active secondary metabolites from Pulsatilla species https://doi.org/10.3390/molecules18055306
67. Chung SW, Chung CH, Lim SB, Kim JK, So EH. Te antimicrobial efect of Pulsatilla koreana extracts to oral micro-organism. Journal of the Korean Academy of Periodontology. 2000;30(3):661. https://doi.org/10.5051/jkape.2000.30.3.661
68. Pul'satilla v gomeopatii: pokazaniya k primeneniyu/ Materialy stat'i sovmestno s vrachom-gomeopatom Galievym Vladimirom Alekseevichem i media-agentstvom E-Medika, 2010.

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.

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.

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:
Б.Б. Скакова – соискатель на присуждение степени магистра факультета «Фармация», преподаватель кафедры Фармацевтических дисциплин, НАО «Медицинский университет Астана», г.Астана – balnur_skakova@mail.ru https://orcid.org/0000-0002-4160-7605
А.Б. Шукирбекова - д.фарм.н., профессор, декан факультета «Фармация», НАО «Медицинский университет Астана», г.Астана – shukirbekova.a@amu.kz https://orcid.org/0000-0003-3316-5584
А. Атимтайқызы – к.б.н., доцент, заведущая кафедры Фармацевтических дисциплин, НАО «Медицинский университет Астана», г.Астана – atimtaikyzy.a@amu.kz https://orcid.org/0000-0002-1428-3131
Н.С. Істілеу – преподаватель кафедры Фармацевтических дисциплин, НАО «Медицинский университет Астана», г.Астана, - iztileu.n@amu.kz https://orcid.org/0000-0002-8202-0915
Н.Р. Рахым – преподаватель кафедры Фармацевтических дисциплин, НАО «Медицинский университет Астана», г.Астана – rakhim.n@amu.kz https://orcid.org/0000-0002-4247-0030
Н.С. Тойшубекова – магистр экономических наук, старший преподаватель кафедры Фармацевтических дисциплин, НАО «Медицинский университет Астана», г.Астана – ans8881@mail.ru

Получена: 07 февраля 2023 / Принята: 17 марта 2023 / Опубликована online: 30 апреля 2023 г.
УДК: 615.1:658.7
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.36.29.041

Г.М. Жалбирова, Ж.М. Арыстанов, А.Е. Хамметова, А.М. Исенбаева
НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Казахстан

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ЛОГИСТИКА В СИСТЕМЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Резюме: *В статье представлены процессы, встречающиеся на пути движения лекарственных средств, анализ состояния, тенденций развития фармацевтической логистики и формирование фармацевтического рынка в современных условиях.*
Мировой экономический кризис, связанный с прошедшей пандемией коронавируса, закрытием заводов в Украине, конфликтные события многих стран привели к нарушению в движении цепочек поставок чем напрямую повлияло на фармацевтическую логистику. Кризис демонстрирует, как значимо чтобы способность фармацевтических компаний могли не только сокращать логистические затраты, но и находить новые инновационные решения для сохранения качества, безопасности, надежности и непрерывности логистических процессов на всех этапах жизненного цикла лекарственных средств.
Ключевые слова: *фармацевтическая логистика, дистрибьюция лекарственных средств, фармацевтическая цепочка поставок, управление цепочками поставок, централизованный закуп в системе здравоохранения.*

Г.М. Жалбирова, Ж.М. Арыстанов, А.Е. Хамметова, А.М. Исенбаева
"Астана медицина университеті" КеАҚ, Астана, Қазақстан

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ЛОГИСТИКА ДЕҢГЕЙІН ТАЛДАУ

Түйін: Осы шолу мақаласының мақсаты дәрілік заттардың қозғалысы жолында кездесетін проблемаларды зерттеу, бүгінгі таңда фармацевтикалық логистиканың даму деңгейі, әлемдегі фармацевтикалық логистиканың жай-күйі мен даму тенденцияларын талдау, олардың сипаттамалары, фармацевтикалық нарықтың қалыптасуын зерттеуге әдістемелік тәсіл болып табылады. Өткен коронавирустық пандемиямен, Украинадағы зауыттардың жабылуымен байланысты әлемдік экономикалық дағдарыс, көптеген елдердің жанжалды оқиғалары жеткізілім тізбегінің бұзылуына әкелді бұл фармацевтикалық логистикаға тікелей әсер етті. Дағдарыс фармацевтикалық компаниялардың логистикалық шығындарды азайтып қана қоймай, сонымен қатар дәрілік заттардың өмірлік циклінің барлық кезеңдерінде логистикалық процестердің сапасын, қауіпсіздігін, сенімділігі мен үздіксіздігін сақтаудың жаңа инновациялық шешімдерін табуы қаншалықты маңызды екенін көрсетеді.
Түйінді сөздер: фармацевтикалық логистика, дәрілік заттарды тарату, фармацевтикалық жеткізу тізбегі, жеткізу тізбегін басқару, тауарларды тарату, денсаулық сақтау логистикасы.

G.M. Zhalbirova, Zh.M. Arystanov, A.E. Khammetova, A.M. Isenbaeva
NJSC "Astana Medical University", Astana, Kazakhstan.

ANALYSIS OF THE LEVEL OF PHARMACEUTICAL LOGISTICS IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

Resume: The article presents the processes encountered on the way of the movement of medicines, the analysis of the state, trends in the development of pharmaceutical logistics and the formation of the pharmaceutical market in modern conditions.
The global economic crisis associated with the past coronavirus pandemic, the closure of factories in Ukraine, conflict events in many countries led to disruption in the movement of supply chains, which directly affected pharmaceutical logistics. The crisis demonstrates how important it is for pharmaceutical companies to be able not only to reduce logistics costs, but also to find new innovative solutions to preserve the quality, safety, reliability, and continuity of logistics processes at all stages of the life cycle of medicines.
Keywords: pharmaceutical logistics, distribution of medicines, pharmaceutical supply chain, supply chain management, centralized procurement in the healthcare system.

Введение. Управление запасами и сетями распределения лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники является одним из наиболее важных вопросов в системе здравоохранения. Нехватка лекарств приводит не только к финансовым потерям, но и может поставить под угрозу жизнь пациента.

В организации лекарственного обеспечения населения страны участвуют три типа бизнеса:

- фармацевтические компании, занимающиеся производством лекарственных средств;
- уполномоченные компании – дистрибьюторы, занимающиеся логистикой (доставкой и хранением) лекарственных средств и медицинских изделий внутри страны;
- аптечные сети, осуществляющие розничный и мелкооптовый отпуск лекарственных средств конечному потребителю – пациенту.

В современных условиях фармацевтическим предприятиям важно объективно оценить рыночную ситуацию и вовремя сориентироваться на новые возможности интеграции, координации, как во взаимоотношениях с партнерами в фармацевтических цепях поставок, так и во внутренних логистических бизнес-процессах. Следовательно, совершенствование логистических процессов в рамках управления цепочками поставок фармацевтической продукции для повышения доступности лекарственного обеспечения населения приобретает особую актуальность.

В настоящее время система здравоохранения сталкивается с различными вызовами, такими как: растущая конкуренция, повышения уровня обслуживания, растущее требование со стороны пациентов, высокая стоимость медицинского обслуживания, рост цен лекарственных средств и увеличение спроса на медицинское обслуживание [1].

Логистика распределения фармацевтических продуктов включает в себя управление потоками лекарственных средств как внутри, так и между фармацевтическими предприятиями. В ходе управления данного процесса используется несколько функций, включая: составление графика закупки фармацевтической продукции, планирование, контроль запасов и физическое распределение лекарственных средств [2].

К современной фармацевтической логистике присуще следующие характеристики [3]:

- для управления процессами товародвижения необходимо использовать маркетинговое обеспечение с целью анализа продукции фармацевтического рынка;
- для управления процессами движения лекарственных средств применяется мониторинг ликвидности, т.е. проведения контроля по выявлению некачественной лекарственной продукции;
- использование компьютерной информационной системы;
- для оптимизации складских и транспортных операций используют компьютерные технологии, такие как WMS,TMS, SAP и др.;
- участие компаний в системе государственных закупок с получением определенных льгот по налогам;
- проведение предварительной работы по установлению с поставщиками надежной связи;
-фармацевтическим компаниям необходимо осуществлять функционально-ценовой анализ в целях выработки по определенным критериям цены спроса на лекарственные средства;
- для реализации своих товаров на рынке оптовые фармацевтические организации должны иметь свою товаропроводящую сеть;
- движение лекарственных средств происходит и в медицинской, и в социальной среде [4];
- движение фармацевтической продукции проходит в условиях диверсификации лекарственной продукции [5];
- решающую роль играет импортная продукция, так как движение фармацевтических товаров, в основном имеет международный характер [6].

Важнейшей целью логистики медицинской дистрибуции является обеспечение безопасности пациентов путем предоставления наличия и ценовой доступности фармацевтической продукции. При этом основная задача заключается в том, что гарантировались назначения нужных фармацевтических препаратов нужному пациенту в нужное время.

Основной целью управления цепочками поставок (УЦП) в системе здравоохранения на операционном уровне является минимизация затрат на складирование и хранение в сочетании с обычными затратами путем корректировки параметров, связанных с запасами товаров. Следует также отметить, что несмотря на наличие проведенных исследований, анализирующих тенденции развития фармацевтической отрасли, мало исследования логистических аспектов функционирования цепей поставок в системе дистрибуции фармацевтической продукции.

Методы и материалы. Обзор опубликованных научных работ показывает, что фармацевтическая логистика – это инновационное направление в фармацевтической науке, возникшее в начале XXI века в связи с развитием рыночной экономики и процессами глобализации.

Информационная база исследования включает научных публикаций по логистике, статистических данных по развитию фармацевтического рынка, информационного портала Kursiv Research и международной аналитической компании IQVIA. В ходе исследования использованы методы сравнительного анализа и обобщенные статистические данные по объему фармацевтического рынка РК 2020–2021 годы и централизованному закупу организациями по дистрибуции на примере некоторых стран.

Результаты и обсуждение. Импорт медикаментов в Республику Казахстан осуществляются из 63 стран мира. На период пандемии Российская Федерация нарастила объем поставок на 64%, на Германию приходилось 16% рынка импортных препаратов, яв-

ляющимися самыми дорогими импортируемыми медикаментами.

Завоз лекарственных средств и медицинских изделий в 2020 году составлял $531млн, т.е. на 19% выше 2019 года.

Информационным порталом Kursiv Research был составлен рейтинг фармацевтических дистрибьюторов, занимающих лидирующие позиции по продажам фармацевтической продукции:

- ТОО КФК «Медсервис Плюс» по данным предоставленным с сайта СК «Фармация» предоставила государству ЛС, МИ на 14, 5 млрд. тг.;
- ТОО «Аманат» занимает второе место благодаря большой доле, высоким оборотам на розничном рынке. По данным Vi-Ortis за 2019 год компания поставила в аптечные сети 20,9 % лекарственных средств;
- ТОО «INKAR» предоставило единому дистрибьютору 7,2 млрд. тг. фармацевтическую продукцию;
- ТОО «Стофарм». По аналитическим данным 2019 года компании Vi-Ortis организация на розничном рынке имела долю 8,7%;
- ТОО «Ак Ниет» владеет сетью аптек Europharma, занимало в рейтинге крупнейших компаний РК по версии Forbes 36 место из 50;

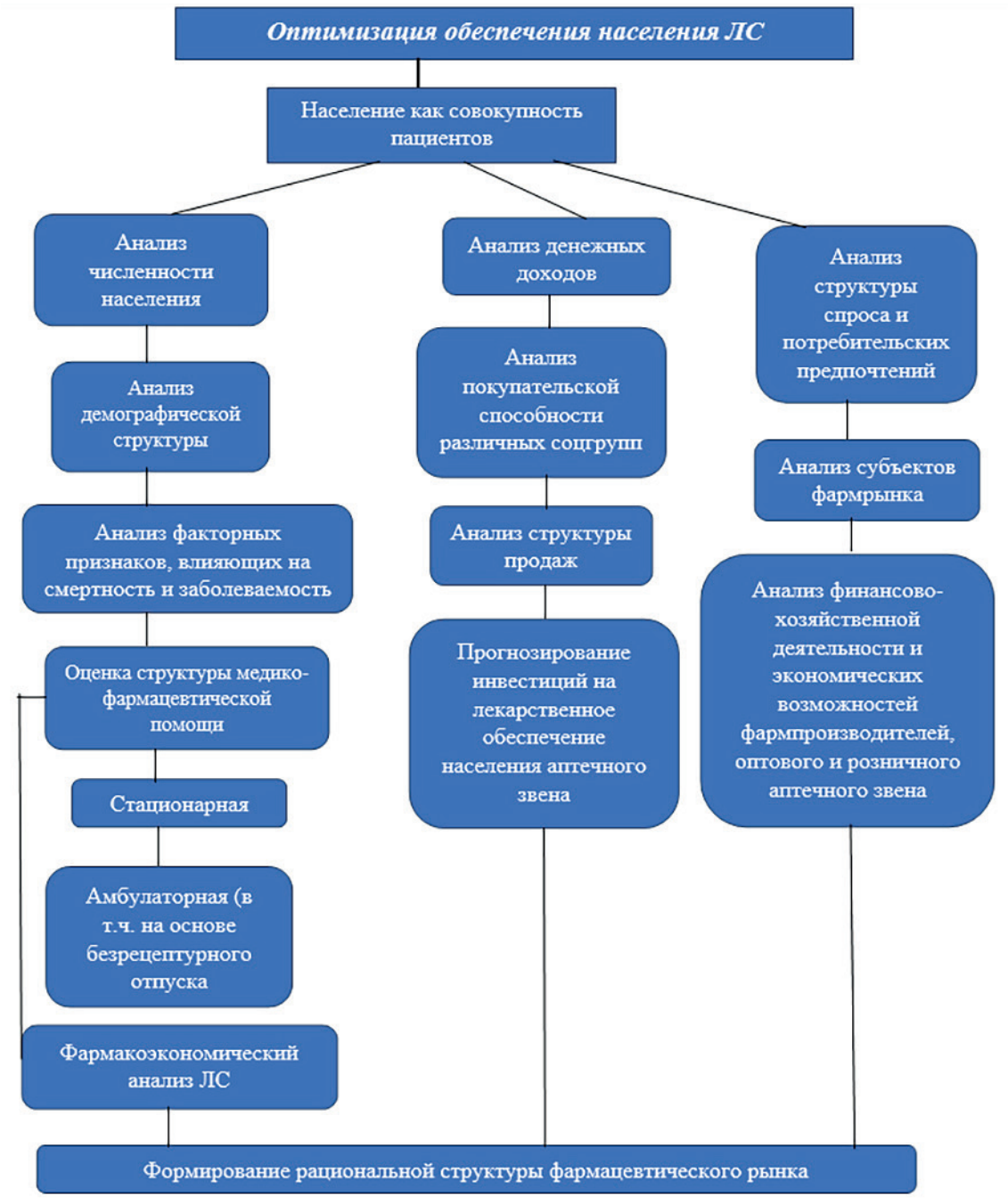


Схема 1: Схема формирования рациональной структуры фармацевтического рынка

- ТОО «Эмити Интернешнл» занимает десятую часть по данным Vi-Ortis и осуществляет продажу фармацевтической продукции от 269 зарубежных и отечественных поставщиков;
- ТОО Научно-производственное объединение «Зерде» имеет в розничном аптечном сегменте долю в 4,4% [7].

Рациональная структура фармацевтического рынка в Республике Казахстан формируется на основе оптимизации лекарственного обеспечения населения (схема 1).

По данным отчёта международной аналитической компании IQVIA объём казахстанского фармацевтического рынка (учитывая розничные продажи и закупки ГОБМП) по итогам 2021 г. составил 765,3 млрд. тг. в ценах дистрибьюторов на 14,3% выше 2020 г. (669,8 млрд. тг.), (табл.1).

Эффективное управление цепочкой поставок лекарственных средств и медицинских изделий от поставщика до потребителя все большую актуальность приобретает глобальная переориентация всей совокупности бизнес-процессов, выдвигающая новые требования ко всем участникам фармацевтического рынка с акцентом на потребностях пациента. В данной структуре процессов медицинская организация является важнейшим звеном, где больничная аптека выполняет основную функцию, обеспечивающую качество и безопасность лекарственного обеспечения пациентов. Лекарственное обеспечение медицинских организации включает в ряд взаимодействующих подразделений, работающих совместно для удовлетворения потребностей пациентов, которое включает два канала. Первый канал состоит из клинической помощи пациентам с тремя основными процессами: назначение, выдача и администрирование (схема 2). Второй канал касается цепочки поставок лекарств (схема 3). Единый дистрибьютор, созданный с целью обеспечения лекарственными средствами населения РК в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи, повышения устойчивости и конкурентоспособности фармацевтической отрасли, развития фармацевтической промышленности страны путем консолидации государственных закупок лекарственных средств.

Таблица 1. Объем фармацевтического рынка Республики Казахстан 2020-2021 годы

Сегмент рынка	2020 г.			2021 г.		
	Сумма в млрд.тг.	Кол-во ед.товара (млн.уп)	Цена за 1 ед. товара	Сумма в млрд.тг.	Кол-во ед.товара (млн.уп)	Цена за 1 ед. товара
Бюджет. Сегмент	265, 96	137, 86	1 929,12	319, 30	129, 54	2 464, 90
Стационар	129,59	109,26	1 185,80	157,25	98,21	1 601,11
АЛО	136,4	28,61	4 768,19	162,06	31,33	5 172,66
Розничный сегмент	403,8	628,41	642, 58	445,97	591,47	754,01
ИТОГО (фармрынок РК)	669,76	766,28	874,05	765,27	721,01	1 061,40

Схема 2 Цикл движения лекарственных средств по обеспечению пациентов медицинских организациях

В мировой практике централизованный закуп лекарственных средств является важной социальной деятельностью, связанный с работой различных организаций по дистрибуции в системе здравоохранения, который позволяет систематизировать затраты и снизить закупочные цены [7] (табл.2).

Систему логистики ТОО «СК-Фармация» составляет передача услуг на аутсорсинг по хранению и транспортировке лекарственных средств, медицинских изделий. Через распределительные центры (ХАБы) осуществляется перечисленные услуги. ХАБы - это скла-

ды класса А и Б, предназначенные для два- и шестимесячного хранения большого объема лекарственных средств. ХАБы находятся в гг. Шымкент, Актобе, Астана, Алматы [9] (табл.3).

Выводы. Управление закупками, хранением и распределением фармацевтических продуктов является одним из наиболее важных управленческих вопросов в системе здравоохранения, где неоценима роль и значение фармацевтической логистики. Направляющим фактором роста фармацевтического рын¬ка РК является государственная политика, осуществляемая посредством законодательных, администрати¬вных и

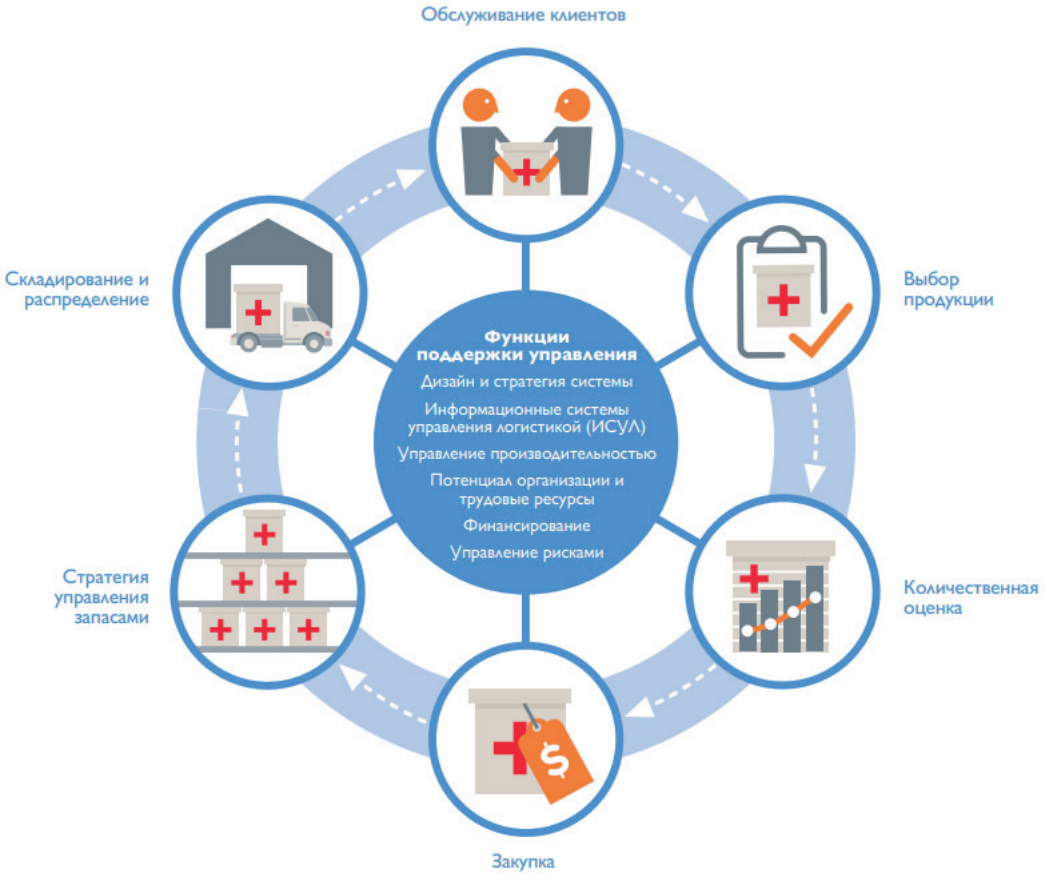


Схема 3 Управление цепями поставок лекарственных средств

Таблица 2 Осуществление централизованного закупа на примере некоторых стран организациями по дистрибуции

Страна	**Централизованный закуп**
Австралия	Агентство по Закупу, подчиняющееся Управлению здравоохранения Австралии;
США	Фармацевтические дистрибьюторы, мировые лидеры: McKesson, AmerisourceBergen и Cardinal Health
Дания, Норвегия	Агентство по Закупу, подчиняющиеся региональным органам власти;
Сербия	Национальный Фонд обязательного медицинского страхования;
Саудовская Аравия	Агентство по закупу. Финансируется за счет государственного бюджета
Республика Казахстан	Единый дистрибьютор «СК-Фармация» связан с государственными структурами

Таблица 3 Распределительные центры лекарственных средств регионального обслуживания РК

ХАБы	Регионы обслуживания
г.Шымкент	Жамбылская, Туркестанская, Кызылординская области
г.Актобе	Западно-Казахстанская, Мангистауская, Актюбинская, Атырауская области
г.Астана	Акмолинская, Павлодарская, Костанайская, Северо-Казахстанская, Карагандинская области
г.Алматы	Восточно-Казахстанская, Алматинская области

бюджетно-финансовых инструментов воздействия с учетом фармацевтических логистических подходов. Последствия неэффективного управления фармацевтической логистикой приводит либо к недостатку, либо к различного рода порче лекарственных средств, которые выходят за рамки расходов на здравоохранение, влияющие на здоровье и благополучие пациентов.

Таким образом, обеспечение наличия, доступности, безопасности лекарственных средств и медицинских изделий в аптечной сети напрямую зависит от эффективности работы фармацевтической логистики, гарантирующее своевременное качественное оказание необходимой медицинской и фармацевтической помощи населению в системе здравоохранения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Saâdia Khoukhi, Chakib Bojji, Yahya Bensouda. A review of medical distribution logistics in pharmaceutical supply chain. International Journal of Logistics Systems and Management 2019;34(3):297. DOI:10.1504/IJLSM.2019.103085.
2 Rossetti, M.D., Buyurgan, N. and Pohl, E. 'Medical supply logistics', in Hall, R. (Eds.): Handbook of Healthcare System Scheduling. International Series in Operations Research & Management Science, 2012;Vol.168, pp.245–280, Springer, Boston, MA. DOI: 10.1007/978-1-4614-1734-7_10
3 Особенности фармацевтической логистики/ Features of pharmaceutical logistics // Данилов И. Д., Малоян Е. И. - Вопросы студенческой науки декабрь 2019;№12(40), Государственный университет управления РФ, г. Москва.
4 Мнушко З.Н. Менеджмент и маркетинг в фармации. Ч.II. Маркетинг в фармации: учеб. для студентов вузов. — 2-е изд. / З.Н. Мнушко, Н.М. Дихтярева;. — Харьков: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2008. — 536 с.
5 Пустохина И. Дифференциация в логистике и управлении цепями поставок как способ эффективного обслуживания клиентов / Вестник Северного Федерального Университета. Серия «Гуманитарные и социальные науки». – 2015;№5. - с. 122-127.
6 Пустохин Д.А., Некрасова Е.С. Проблемы перевозки грузов автотранспортом в международной логистике //Актуальные проблемы управления – Материалы 23-й Международной научно-практической конференции. Государственный университет управления. – Москва. - 2019. - С. 143-146. https://1economic.ru/lib/41562#authors
7 Кто и откуда возит лекарства в Казахстан. Kursiv Media. https://kz.kursiv.media/2020-09-05/kto-i-otkuda-vozit-lekarstva-v-kazakhstan/
8 Мировой и Казахстанский опыт лекарственного обеспечения. СК-Фармация. 2021
9 https://sk-pharmacy.kz/rus/press-centr/smi_o_nas/mezhdunarodnyij-i-kazaxstanskij-opyit-edinoj-distribuczii-lekarstv
10 Система логистики Единого дистрибьютора.
11 https://sk-pharmacy.kz/rus/press-centr/smi_o_nas/sistema-logistiki-edinogo-distribyutora СК-Фармация. 2022

REFERENCES

1 Saâdia Khoukhi, Chakib Bojji, Yahya Bensouda. A review of medical distribution logistics in pharmaceutical supply chain. International Journal of Logistics Systems and Management 2019;34(3):297. DOI:10.1504/IJLSM.2019.103085.
2 Rossetti, M.D., Buyurgan, N. and Pohl, E. 'Medical supply logistics', in Hall, R. (Eds.): Handbook of Healthcare System Scheduling. International Series in Operations Research & Management Science, 2012;Vol.168, pp.245–280, Springer, Boston, MA. DOI: 10.1007/978-1-4614-1734-7_10
3 Osobennosti farmatsevticheskoi logistiki/ Features of pharmaceutical logistics // Danilov I. D., Maloyan E. I. - Voprosy studencheskoi nauki dekabr' 2019;№12(40), Gosudarstvennyi universitet upravleniya RF, g. Moskva.
4 Mnushko Z.N. Menedzhment i marketing v farmatsii. Ch.II. Marketing v farmatsii: ucheb. dlya studentov vuzov. — 2-e izd. / Z.N. Mnushko, N.M. Dikhtyareva;. — Khar'kov: Izd-vo NFaU: Zolotye stranitsy, 2008. — 536 s.
5 Pustokhina I. Differentsiatsiya v logistike i upravlenii tsepyami postavok kak sposob effektivnogo obsluzhivaniya klientov / Vestnik Severnogo Federal'nogo Universiteta. Seriya «Gumanitarnye i sotsial'nye nauki». – 2015;№5. - s. 122-127.
6 Pustokhin D.A., Nekrasova E.S. Problemy perevozki gruzov avtotransportom v mezhdunarodnoi logistike //Aktual'nye problemy upravleniya – Materialy 23-i Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii. Gosudarstvennyi universitet upravleniya. – Moskva.2019. S.143-146. https://1economic.ru/lib/41562#authors
7 Kto i otkuda vozit lekarstva v Kazakhstan. Kursiv Media. https://kz.kursiv.media/2020-09-05/kto-i-otkuda-vozit-lekarstva-v-kazakhstan/
8 Mirovoi i Kazakhstanskii opyt lekarstvennogo obespecheniya. SK-Farmatsiya. 2021 https://sk-pharmacy.kz/rus/press-centr/smi_o_nas/mezhdunarodnyij-i-kazaxstanskij-opyit-edinoj-distribuczii-lekarstv/
9 Sistema logistiki Edinogo distrib'yutora. SK-Farmatsiya. 2022 https://sk-pharmacy.kz/rus/press-centr/smi_o_nas/sistema-logistiki-edinogo-distribyutora /

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.

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.

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:
Жалбирова Гульден Муратқызы – магистрант 2 года обучения специальности 7М10104 – «Фармация», преподаватель кафедры фармацевтических дисциплин, НАО «Медицинский Университет Астана», г. Астана, e-mail: zhalbirova.g@gmail.com, тел: +7 701 351 17 67 https://orcid.org/0000-0001-9851-8091
Арыстанов Жалгаскали Мергалиевич – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтических дисциплин, НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, e-mail: tanagul@mail.ru, тел: +7 707 793 77 07 https://orcid.org/0000-0002-6187-4348
Хамметова Айнура Ерболатовна – магистр здравоохранения специальности 7М10104 – «Фармация», преподаватель кафедры фармацевтических дисциплин, НАО «Медицинский Университет Астана», г. Астана, e-mail: ainura_97-2@mail.ru, тел: +7 708 108 80 56 https://orcid.org/0000-0003-2222-0840
Исенбаева Анара Муратхановна - магистр здравоохранения специальности 7М10104 – «Фармация», преподаватель кафедры фармацевтических дисциплин, НАО «Медицинский Университет Астана», г. Астана, e-mail: isenbaeva17@mail.ru, тел: +7 707 751 20 30 https://orcid.org/0000-0002-2825-4972
Information about the authors:
Zhalbirova Gul'den Muratқyzy - 2-year master's student of specialty 7M10104 – "Pharmacy", teacher of the Department of Pharmaceutical disciplines, NJSC "Astana Medical University", Astana, e-mail: zhalbirova.g@gmail.com, tel: +7 707 793 77 07 https://orcid.org/0000-0001-9851-8091
Arystanov Zhalgaskali Mergalievich – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of the Department of Pharmaceutical Sciences, NJSC "Astana Medical University", Astana, e-mail: tanagul@mail.ru, tel: +7 707 793 77 07 https://orcid.org/0000-0002-6187-4348
Khammetova Ainura Erbolatovna - Master of Healthcare specialty 7M10104 – "Pharmacy", teacher of the Department of Pharmaceutical disciplines, NJSC "Astana Medical University", Astana, e-mail: ainura_97-2@mail.ru, tel: +7 708 108 80 56 https://orcid.org/0000-0003-2222-0840
Isenbaeva Anara Muratkhanovna - Master of Healthcare specialty 7M10104 – "Pharmacy", teacher of the Department of Pharmaceutical disciplines, NJSC "Astana Medical University", Astana, e-mail: isenbaeva17@mail.ru, tel: +7 707 751 20 30 https://orcid.org/0000-0002-2825-4972

ФАРМАКОПЕЯ

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-5№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

API
Amman Pharmaceutical Industries
شركة عمّان للصناعات الدوائية