НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ
лекарственных средств и медицинских изделий

ISSN 2310-6115

ФАРМАЦИЯ КАЗАХСТАНА

#4 АВГУСТ 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 - д.м.н., профессор,
академик НАН РК, академик Академии профилактической медицины Казахстана. Академик Академии клинической и фундаментальной медицины.

Редакционная коллегия

Н.Т. Алдиярова - доктор медицинских наук, ассоциированный профессор.
А.Е. Гуляев - доктор медицинских наук, профессор
П.Н. Дерябин - доктор медицинских наук, профессор
М.И. Дурманова - Президент Ассоциации
А.Т. Кабденова - к.фарм.н.
Ж.А. Сатыбалдиева - д.м.н. профессор
З.Б. Сакипова - д.фарм.н., профессор
Е.Л. Степкина - к.фарм.н.
А.У. Тулегенова - д.фарм.н.

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 (MAKMAX), 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

№4 август 2023 г. Издается с 2001 г.

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ

Ж.Ж. АБУОВА, М.А. БУЛЕШОВ, А.М. ЖАҚСЫБЕРГЕНОВ, С.А. ТУКТИБАЕВА, Д.М. БУЛЕШОВ. Экологиясы нашар аумақта перинатальдық гипоксияны басынан өткерген нәрестелердің жүрек соғысы ырғағының бұзылуын салыстырмалы бағалау нәтижелері.....6

Е.Н. АККАЛИЕВ, М.А. КАМАЛИЕВ, Ж.К. БУРИБАЕВА, М.М. САХИПОВ. Общая характеристика объемов абдоминальной хирургии в Казахстане в динамике за 2017-2020 гг. 12

Қ.С.АЛИМБАЕВ, М.А.АРИПОВ, Б.А.АЙНАБЕКОВА, А.Ю.ГОНЧАРОВ, А.А.МУСАЕВ. Эффективность и безопасность применения биодеградируемых стентов для лечения пациентов с ишемической болезнью сердца.....20

Н.Н. БЕКЕНОВ, К.С. КЕМЕЛЬБЕКОВ, Г.М. ДАТКАЕВА, Ж.К. ЖУМАБЕКОВ, М.Б. МАҚСҰТ, М.А. ОСПАНБЕКОВА, П.Е. КАЛМЕНОВА. Бірінші типті қант диабетімен ауыратын балалардағы ультрақысқа препаратпен инсулин терапиясы.....27

А.М. БОРАН, НУРГАЛЫМ А.Е., С.Ш. ИСЕНОВА. Комплексная оценка плацентарных нарушений у беременных после вспомагательных репродуктивных технологии.....33

С.К.КУРАМЫС, С.ДЖОШИБАЕВ, Ж.ШЕЙШЕНОВ, Б. БОЛАТБЕКОВ. Қарыншааралық перде ақауын хирургиялық түзету: литературалық шолу.....42

С.А. МҰСАБЕКОВА, К.Э. МХИТАРЯН, Х.Р. АБДИКАДИРОВА, Р.М. ДУСМАИЛОВ. Мишық қыртысының жасқа байланысты өзгерістерінің сот-медициналық маңызы.....49

Г.Н. НУРЛАНОВА, А.Н. ИСКАКОВА, А.Р. АСТРАХАНОВ, М.С. КУРМАНГАЗИН, Г.Д. ЖУМАГАЛИЕВА. Роль полиморфизма вариантов гена TLR3 в клинике HBV инфекции.....54

НУРЛАНОВА ГУЛЖАНАТ НУРЛАНОВНА, ИСКАКОВА АЙГЕРИМ НАБИЕВНА, АСТРАХАНОВ ӘКЕЖАН РҮСТЕМҰЛЫ, КУРМАНГАЗИН МЕЙРАМБЕК САГНАЕВИЧ, ЖУМАГАЛИЕВА ГАЛИНА ДАУТОВНА. Предикторы быстрого прогрессирования фиброза печени при хронических вирусных гепатитах.....59

Л. И. НҰРЛЫБАЙ, Г. Т. ТАШЕНОВА, Қ.Н. ТАЖИЕВА, Г. Е. СӘРСЕНБАЕВА. Клиникалық-диагностикалық сипаттамасы балалардағы өкпе гипертензиясы (әдебиеттік шолу).....67

С.С. КУРМАНГАЛИЕВА, С.Т. УРАЗАЕВА, З.А. ЖАКСЫБАЙ, Н.А. Д.Т. БЕГАЛИНА, К.Б. КУРМАНГАЛИЕВ, Б.С. УРЕКЕШОВ. Особенности гуморального поствакцинального иммунного ответа у больных с постковидным синдромом: обзор литературы.....74

Л.Ш.ГАРАЖАЕВА, А. Э. ГАИПОВ, А.А. КАУЫШЕВА. Хроническая болезнь почек и COVID-19: систематический обзор литературы.....83

R.P. SUATBAYEVA, R. A. BAYALIEVA, A.K. KHASENOVA, A.S. ALIMBEK, A.M. MAKHAMBETKARIM. Testing of a speech audiometry test in the kazakh language to facilitate hearing aid assessments.....92

СОДЕРЖАНИЕ

А.А. СУЛТАНБЕКОВА. Опыт применения время пролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF) для детекции вирусных патогенов, в частности короновируса. Систематический обзор.....**97**

К.С. ТРУШЕВА, Б.А. БОЛАТБЕКОВ, М.К. БАЙБОЛОВА, С.КУРАМЫС, З.С.БОЛАТБЕКОВА, Б.ЕСЕНБЕКОВ. Оценка программы кардиореабилитации с использованием теста шестиминутной ходьбы.....**106**

А.Т. ШАХАНОВА, З.К. ЖУМАДИЛОВА, А.Ш. КАСКАБАЕВА, Т.Е. ШАХАНОВ, Ж.Е. МУЗДУБАЕВА, Д.К. МУЗДУБАЕВ. Оценка распространенности фиброза печени у пациентов с язвенным колитом.....**111**

АЛЕКСАНДР Е. ГУЛЯЕВ, ЗАРИНА Т. ШУЛЬГАУ, ТАТЬЯНА Н. КРИВОРУЧКО, ЖАНЫБЕК Т. БОКЕБАЕВ, ЕРЛАН М. РАМАНКУЛОВ. Применение плеотропных эффектов антибиотиков при лечении SARS-COV-2.....**120**

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

А.К. АЯЗБЕКОВ, Р.Г. НУРХАСИМОВА, А.М. КУРМАНОВА, А.Б. АЯЗБЕКОВА, А.Т. ТЕРЛИКБАЕВА. Түркістан облысының ауылдық жерлерінде тұратын жасөспірімдер денсаулығының өзекті мәселелері.....**132**

С.А. МҰСАБЕКОВА, К.Э. МХИТАРЯН, Х.Р. АБДИКАДИРОВА, Р.М. ДУСМАИЛОВ. Патологияның кәсіби тренажерлері: жаңа педагогикалық мүмкіндіктер.....**143**

Ж.Е. НАМАЗБАЕВА, Д.С. СМАИЛОВА, С.У. УМАРОВА, М.К. КУЛЬЖАНОВ. Анализ многолетней динамики болезней органов пищеварения в Республике Казахстан.....**149**

Ф.К. РАХИМБЕКОВА, Ж.Ж. РЫСПАМБЕТОВ, Б.Б. АНАПИЯЕВ, М.Г. ОРАЗГАЛИЕВА. Роль экологических факторов во взаимодействии с генетическими маркерами в показателях здоровья.....**156**

Г.Р. САТТАРОВ, Г.У. АРЗИЕВА, С.В. ЖАРУЛЛАЕВ, С.Д. ДҮЙСЕН, П.А. МУХАМЕТОВ, В.В. КИМ, М.Ю. АЛИМКУЛОВА, А.К. АБИКУЛОВА. Алматы қаласындағы атмосфералық ауаның сапасын бағалау.....**166**

Л.А. КУЛЕМБЕКОВА, Л.К. КОШЕРБАЕВА, А.Н. ТЕЛЕШЕВА, А.Б. ТАБАРОВ, Л.Б. СЕЙДУАНОВА. Механизмы - модели вовлечения заинтересованных сторон в процесс оценки технологии здравоохранения: международный опыт.....**172**

М.И. МУРАДОВ, К.Е. КАЗАНТАЕВ, Н.С. АХМЕТОВ, А.Д. МЕРЕКЕНОВ, Я.А. ИМИРОВ, Г.Ж. СЕИЙЛХАНОВА, А.Т. АБДУКАРИМОВА, Т.М.ДЖАМАЛДИНОВ, Д.С. ДОСЫМХАНОВ. Пластикалық хирургия бағытындағы медициналық көмек көрсетуінің халықаралық тәжірибесі.....**178**

А.Б. СЫЗДЫКОВА, К.К. ТОГУЗБАЕВА, А.Б. СЫЗДЫКОВА, Д.Б. БЕККАЗИНОВА, М.Ж. АКЫЛБЕКОВ. Влияние эргономических условий труда на здоровье врачей-стоматологов.....**184**

А.Б. СЫЗДЫКОВА, К.К. ТОГУЗБАЕВА, А.Б. СЫЗДЫКОВА, Д.Б. БЕККАЗИНОВА, А.Д. АХМЕТЖАН. Алматы аймағындағы стоматологтардың өмір сапасын зерттеу.....**192**

СОДЕРЖАНИЕ

ТЕХНОЛОГИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА

N.N. ZHUMABAYEV, K.S. ZHAKIPBEKOV, N.ZH. ZHUMABAYEV, O.V. POSYLKINA, S.K. TULEMISSOV, N.YE. KONASH. Extract from white mulberry (Morus Alba L.) Fruit by ultrasound method and determination of its component composition....198

Н.А. ИБРАГИМОВА, М.Б. ЛЮ, К.А. ДЮСАМБАЕВ. Необходимость нормирования лекарственных препаратов в объектах окружающей среды для обеспечения биологической безопасности Республики Казахстан....205

А.К. КУРМАНБАЕВА, У.М. ДАТХАЕВ, САТМБЕКОВА Д.К., МАХАТОВА Б.Г. Технология получения экстракта густого углекислотного на основе хауттюйнии сердцевидной хамелеон Houttuynia Cordata Thunb)....215

ФАРМАЦИЯ

Н.Т. ӘМІР, У.М. ДАТХАЕВ, М.И. ТЛЕУБАЕВА, А.А. ЕГИЗБАЕВА. Қазақстан Республикасы нарығындағы витаминдік дәрілік заттарға шолу....219

Н.Н. ЖУМАБАЕВ, К.С. ЖАКИПБЕКОВ, Н.Ж. ЖУМАБАЕВ, О.В. ПОСЫЛКИНА, Н.Е. КОНАШ, А.Ж. МУХАМЕДСАДЫКОВА. Morasceae тұқымдасы morus туысына жататын өсімдіктердің құрамы және медицинада қолданылуы....227

B.S. ZHUMAKANOVA , G.T. ZHUMASHOVA , Z.B. SAKIPOVA, A.A. KESSIKOVA, R.A. KALELOVA. Identification characteristics of the medical plant thyme seravshan (Thymus Seravschanicus Klokov.)....233

К.С. ЖАКИПБЕКОВ , К.К. КАКАНОВА, К.Е.ТАИРОВА, Н.А. РАХЫМБАЕВ. Обзор ассортимента иммуностимуляторов в Республике Казахстан....240

А.Б. КУСМАНГАЗИНОВ, М.С. КУРМАНБАЕВА, Н.Н. ПРАВИН, Г.А. АЛИМТАЙ, К.А. ДАУЛЕТ, М.Ж. ЖУМАГУЛ. Оценка фитохимического состава корней двух видов рода Hedysarum L. Казахстанского Алтая....247

Р.М. АНАРБАЕВА, П.М. МАХМУДОВА. Зығыр дәні майының теріге терапевттік әсерлерін зерттеу (әдебиеттік шолу)....253

К.Т.РАГАНИНА*, Е.Б.ТОҚТАРХАН, М.А. ЖАНДАБАЕВА, М.И. ТЛЕУБАЕВА, Э.Н. КАПСАЛЯМОВА. «Жасанды көз жасы» препараттары ассортиментінің отандық нарығына шолу жүргізу....258

Н.А. РАХИМОВА, З.Б. САКИПОВА, М.Ж. КИЗАТОВА, И.А. БАРАХУНОВА. Кизильники (Cotoneaster) как источники биологически активных веществ....266

Н.С. РЕМЕТОВА, Х.И. ИТЖАНОВА, М. Ю. ИШМУРАТОВА, А.С. КАЛИАСКАР. Изучение микроскопического строения сырья дурнишника обыкновенного (Xanthium Strumarium L.), произрастающего на территории Казахстана....274

А.Е.РУСТЕМКУЛОВА, Б.Г. МАХАТОВА, У.М. ДАТХАЕВ, Б.Н. САДЫКОВ. Перспективы применения лекарственного растительного сырья для местного лечения псориаза....280

А. С. АМИРЖАНОВА, М. Ю.ИШМУРАТОВА, Р. М. АБДУЛЛАБЕКОВА. Анатомическое исследование надземных органов Spiraea Hypericifolia L. 288

Алынды: 04.04.2023 / Қабылданды: 04.04.2023 / Онлайн жарияланды: 31.08.2023
УДК 616.831-053.2(042.3)
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.51.20.001

Ж.Ж. Абуова[1], М.А. Булешов[1], А.М. Жақсыбергенов[1], С.А. Туктибаева[1], Д.М. Булешов[2]
[1]Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық Қазақ- Түрік университеті, Түркістан, Қазақстан
[2]АҚ «Жүрек орталығы Шымкент», Шымкент, Қазақстан

ЭКОЛОГИЯСЫ НАШАР АУМАҚТА ПЕРИНАТАЛЬДЫҚ ГИПОКСИЯНЫ БАСЫНАН ӨТКЕРГЕН НӘРЕСТЕЛЕРДІҢ ЖҮРЕК СОҒЫСЫ ЫРҒАҒЫНЫҢ БҰЗЫЛУЫН САЛЫСТЫРМАЛЫ БАҒАЛАУ НӘТИЖЕЛЕРІ

Түйін: *Ғылыми жұмыстың мақсаты -перинатальдық гипоксияны басынан кешкен нәрестелердің жүрек соғысы ырғағының және жүрек қызметінің вегетативтік реттелу механизімінің бұзылысын ерте антенаталдық кезеңнен анықтап, емдеу және реабилитациялық шараларды ұйымдастыру.*
Зерттеу материалдары мен әдістері. Шымкент қаласында орналасқан балалардың клиникалық ауруханасының неональдық орталығында емделген 148 нәресте зерттеуге тартылды. Салыстыру тобына (I топ) ешқандай гипоксиялық-ишемиялық синдромның белгілері анықталмаған 30 нәресте, II топқа орталық жүйке жүйесінің I-II дәрежелі гипоксиялық-ишемиялық зақымдануы анықталған 85 нәресте, ал III топқа орталық жүйке жүйесінің III дәрежелі церебральдық гипоксиялық –геморрагиялық зақымдануы бар 33 нәресте жатқызылды. Зерттеу нәрестелер өмірінің 15-38 тәулігінде аспаптық- бағдарламалық «Кардиотехника-4000» кешені қолданып холтерлік мониторлау арқылы жүзеге асырылды.
Зерттеу нәтижесі. Перинатальдық гипоксияны басынан кешкен нәрестелерге стандартты электрокардиограммамен (ЭКГ) холтерлік мониторлау (ХМ) жүргізу барысында жүрек миокардының электрлік тұрақсыздық белгілері анықталды. Сондықтан холтерлі мониторлау барысында жүрек соғысы ырғағының бұзылғандығы анықталды деуге негіз бар. Экологиясы нашар аумақта перинатальдық гипоксияны басынан кешкен нәрестелердің жүрек соғысының ырғағына парасимпатикалық әсердің төмендегенін,бірақ симпатикалық әсердің мүлдем өзгермегендігін байқатты. Бұл жағыдай LF/HF индексінің жоғарылауымен көрініс берді.
Түйінді сөздер: *жатырішілік зақымдану, нәрестелер, ерте неонаталдық кезең, гипоксиялық-ишемиялық синдром, вегетативтік - тамырлық реттеу қызметі, симпатикалық бөлімнің әсері, холтерлік мониторлау, жүрек аритмиясы.*

Ж. Ж. Абуова[1], М.А. Булешов[1], А.М. Жақсыбергенов[1], С.А. Туктибаева[1], Д.М. Булешов[2]
[1]Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави, Туркестан, Казахстан
[2] АО «Центр Сердца Шымкент», Шымкент, Казахстан

РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ОЦЕНКИ НАРУШЕНИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У НОВОРОЖДЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ПЕРИНАТАЛЬНУЮ ГИПОКСИЮ В ЭКОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ ЖИЛОЙ ЗОНЕ

Резюме: Цель научного исследования - сравнительная оценка результатов нарушении ритма сердечных сокращении и вегетативного механизма регуляции сердечной деятельности ново-

ZH.ZH. Abuova[1], M.A. Buleshov[1], A.M. Zhaxybergenov[1], S.A. Tuktibayeva[1], D.M. Buleshov[2]
[1]Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Kazakhstan
[2] JSC«Heart Center Shymkent», Shymkent, Kazakhstan

RESULTS OF A COMPARATIVE EVALUATION OF CARDIAC RHYTHM ABNORMALITIES IN NEWBORNS WHO UNDERWENT PERINATAL HYPOXIA IN AN ENVIRONMENTALLY UNFRIENDLY RESIDENTIAL AREA

Resume: The aim of the research is a comparative assessment of the results of cardiac contraction rhythm disorders and autonomic mechanism of cardiac activity regulation in newborns in the ear-

рожденных в раннем антенатальном периоде для своевременной организации лечебных и реабилитационных мероприятии.
На исследование привлечены 148 новорожденных, находящихся в неонатальном отделении Шымкентской детской клинической больницы. Из них 30 новорожденных, не имевших признаков гиксического-ишемического синдрома отнесены I группе (контрольная), II группа состояли из 85 детей, имеющих признаков I-II степень гипоксическо-ишемических поражении центральной нерной счистемы. III группу составляли 33 новорожденные, имеюшие признаков III степени гипоксического –геморрагического поражения центральной нерной системы.
При проведении холтерного мониторинга с помощью стандартной электрокардиограммы среди новорожденных, перенесщих внуриматочный гипоксическо –ишемическое повреждение организма установлено электрическую неустойчивость миокарда сердца. Это означает о фактическом установлении аритмии сердечного сокращении в связи со снижением влияния парасимпатичесого отдела нервной системы на ритм сердечного сокращения и о сохранении влияния симпатического отдела. Данное явление проявляется повышением индекса LF/HF.
Ключевые слова: внутриутробное поражение мозга, новорожденные, ранний неонатальный период, гипоксическо-ишемический синдром, вегето-сосудистое урегулирвание, влияние симпатического отдела, холтерный мониторинг, аритмия сердца.

ly antenatal period for timely organization of therapeutic and rehabilitative activities.
The research involved 148 newborns in the neonatal department of the Shymkent Children's Clinical Hospital. Among them, 30 newborns with no signs of hypoxic - ischemic syndrome were assigned to Group I (control); Group II consisted of 85 infants with signs of grade I-II of hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system. Group III consisted of 33 newborns with signs of grade III hypoxic-hemorrhagic lesions of the central nervous system.
During Holter monitoring with a standard electrocardiogram, electrical instability of the cardiac myocardium was found among newborns who underwent intrauterine hypoxic - ischemic injury. This indicates the actual establishment of cardiac contraction arrhythmia due to the decreased influence of the parasympathetic nervous system on the rhythm of cardiac contraction and the preservation of the influence of the sympathetic nervous system. This phenomenon is manifested by an increase in the LF/HF index.
Keywords: intrauterine brain injury, newborns, early neonatal period, hypoxic-ischemic syndrome, vegetovascular regulation, influence of the sympathetic division, holter monitoring, cardiac arrhythmia.

Зерттеу өзектілігі. Гипоксиялық-ишемиялық синдромның нәрестелер денсаулығына тигізетін зияндылық әсері ерте антенаталдық кезеңде организм ағзаларының терең бұзылыстарымен көрініс береді. Бірінші кезекте жүрек-қан айналым мен жүйке жүйесінде өзгерістер туындатады. Осы кезеңде нәрестелерге гипоксиялық-ишемиялық энцефалопатия диагнозын қоюға, кардиологтар мен невропатологтарға емдеуге тапсыруға болмайды. Бұл кезеңде педиатрлар қажетті лабороторлық-аспаптық зерттеулер мен дәрігерлік мамандардың (невропатолог, кардиолог) кеңесін ұйымдастырып нәрестенің нақты қандай ауруға шалдыққанын анықтауға күш салады. Ерте антенатальдық кезең аяқталғаннан кейін нақты диагнозы анықталған нәрестелерді невропатологтар мен кардиологтардың бақылауымен диспансерлік бақылауға алады. Қажетті жағдайда стационарлық ем мен реабилитациялық шараларды жүзеге асырады. Сондықтан ерте антенаталдық кезеңдегі гипоксиялық-ишемиялық энцефалопатиясы (ГИЭ) бар балаларға көрсетілетін көмектің сапасы педиатрдың (неонатологтардың) біліктілігіне тікелей байланысты. Орталық жүйке жүйесінің гипоксиясынан кейін жүрек миокардының зақымдану клиникасы дүниеге келген нәрестелердің 20-50% кездеседі. Соңғы он жылдықта жүргізілген зерттеу жұмыстарында осы патология транзиторлық немесе гипоксиядан кейіңгі миокард ишемиясы деген атпен белгіленеді. Жеке мемлекеттерде жүрек-қан тамыр жүйесінің дезадаптациясы деп аталады [1,2].
Миокард ишемиясына байланысты орталық гемодинамиканың және жүректің жиырылу қызметінің зақымдануы миокардтың энергетикамен қамтамасыз етілуін нашарлатады. Нәрестелер миокардының гипоксиялық ишемиясын ерте неонатальдық кезеңде анықтау, олардың организмінде қалыптасатын ауруларын дер кезінде емдеуге, ағзаларында жүретін патологиялық өзгерістердің алдын алуға жол ашады. Осындай патологиялық өзгерістер қатарына балалардың кардиопатиясы жатады. Оның барысында жүрек миокардының ошақты дистрофиясы мен субэндокардиалық некрозы орын алады. Жүректен бөлінетін импульстерді өткізгіштер жүйесінің зақымдануы жүрек ырғағының бұзылысына немесе жүрек соғысының аритмиясына алып келеді. Олардың қалыптасуының негізгі себептеріне жатырішілік және интранатальдық гипоксия болып табылады. Гипоксия түрлерінің қатар келуі әртүрлі аритмияның қабаттаса туындауына алып келеді [3,4]. Жүрек ырғағының бұзылуының қалыптасуына вегетативтік реттеу механизмінің зақымдануы да өзіндік үлесін қосады [5]. Осыған қарағанда, шала туылу мен перинатальдық патологияның болуы, жүрек соғысы ырғағының бұзылу себебінің бір көрінісі деп қарастырған жөн. Зерттеу барысында жүрек қызметінің көрсеткіштері мен нәрестелердің перинатальдық бұзылыс белгілері арасында тығыз байланыс бар екендігі анықталды. Жүрек соғысы ырғағының бұзылысы мен орталық нерв жүйесінің перинатальдық зақымдануының клиникалық синдромы арасындағы байланыс бар екені дәлелденді. Алайда, перинатальдық гипоксияны басынан кешкен нәрестелердің вегетативтік реттеу механизміндегі патологиялық өзгерістер толық анықтала қоймаған.
Ғылыми жұмыстың мақсаты: экологиясы нашар аумақта перинатальдық гипоксияны басынан кешкен нәрестелердің жүрек соғысы ырғағының және жүрек қызме-

тінің вегетативтік реттелу механизімінің бұзылысын ерте анықтап, емдеу және реабилитациялық шараларды ерте антенаталдық кезеңнен ұйымдастыру болып табылады.

Зерттеу әдістері. Шымкент қаласында орналасқан балалардың облыстық клиникалық ауруханасының неональдық орталығында емделген 148 нәресте зерттеуге тартылды. Салыстыру тобына (I топ) ешқандай гипоксиялық-ишемиялық синдромның белгілері анықталмаған 30 нәресте жатқызылды. Ағзасына пестицидтердің тигізген зиянды әсері бар Мақтарал ауданының еңбек ету жасындағы әйелдерінен туылған жатырішілік гипоксиялық-ишемиялық зақымдануы бар нәрестелерді екі топқа жіктедік. Бірінші топқа аналарының жатырішілік перинатальдық созылмалы гипоксияның туындауына қатерлі экологиялық себептері бар аналардан туылған 85 нәрестелер жатқызылды (II топ). Олардың неонатальдық кезеңде орталық жүйке жүйесінің I -II дәрежелі гипоксиялық-ишемиялық зақымдануы анықталған. Келесі топқа (III топ) неонатальдық кезеңде орталық жүйке жүйесінің экологиялық III дәрежелі церебральдық гипоксиялық –геморрагиялық зақымдануы бар 33 нәресте жатқызылды. Экологиялық-гигиеналық өмір сүру ортасы ластанған аймақ ретінде мақталықты өңдеуге денсаулыққа аса зиянды гексахлорциклогексан пестицидің қолданатын Түркістан облысының Мақтарал ауданы алынды. Зерттеу әдістері ретінде клиникалық-анамнестикалық , аспаптық тексеру жолдары қарастырылды. Оның ішінде, электрокардиография, екі топтағы нәрестелер өмірінің 15-38 тәулігінде аспаптық- бағдарламалық «Кардиотехника-4000» кешені қолданып холтерлік мониторлау жүзеге асырылды.

Зерттеу нәтижелері. Зерттеу топтарындағы (II-III топтар) нәрестелердің гестациялық жастарына қарай айтарлықтай айырмашылығы болмай (38,97±0,276 және 38,98±0,321, P>0,05) шықты. Екінші топтағы нәрестелердің орталық нерв жүйесінің орташа гипоксиялық зақымдану синдромы жүйкелік-рефлекторлық қозғыштықтың жоғарылауымен көрініс берген. Ал бас сүйекішілік гипертензия және бұлшық еттің гипотониясы сирек ұшырасты. Үшінші топтағы нәрестелерде қарыншаішілік және субарахноидалдық қан кету, бұлшық еттің жиырылу синдромы, екі синдромның араласып келуі, гипертензиондық синдром мен қозғалыс аппаратының зақымдану синдромы анықталады. Жүрек-қан айналу жүйесінің қызметін бағалау барысында бұл жүйеге тән емес клиникалық симптомдардың көріністері де байқалды .Олар нәресте терісінің солғын тартып , «мәрмәр» тәрізді түске айналуымен көрініс берді. Балаларда тахикардия немесе брадикардия анықталып, жүрек соғысының дыбысы күңгірт болып келгендігі байқалды. Төстің сол жағындағы 2 және 3 қабырғалар арасында төмен қауырттылықтағы систолалық шу естіледі. Сонымен қатар бауырдың көлемі ұлғайып, тіндердің ісінуі байқалады. Стандартты электрокардиогаммада ишемиялық өзгерістер көбнесе II топтағы нәрестелерде анықталды. Бұл өзгерістер әртүрлі сипатта кездесті және кеудедегі түсірілімдерде Т тісшесінің жіктелуімен, ST бөлігінің кішіреюімен және элевациясымен, Т тісшесі амплитудасының төмендеуімен сипатталды. II топтағы нәрестелер қарыншаларының реполяризациялық уақытының нақты (P<0,05) ұзаруымен жалғасады. Осы жағдай Q-T аралықтың ұзаруына алып келеді. Ал жүректен шыққан импульсті өткізгіштік қасиеттің бұзылысына тән нәрсе QRS кешенінің орташа ұзақтығының артуы екі топта да байқалды Ал салыстыру тобындағы нәрестелерде осындай өзгеріс анықталған жоқ. Электрокардиографиядағы реполяризацияның бұзылысы әртүрлі бағытта орын алды және полиморфизммен сипатталды. II топтағы ауыр қатарласа жүретін перинатальдық гипоксияны басынан өткізген нәрестелердің электрокардиогаммасындағы өзгерістерге тән нәрсе Т тісшесінің инверсиясы: V2-6 түсірілімдеріндегі Т тісшесінің оң болуы және V1түсірілімдеріндегі Т тісшесінің аса көрінбеуі болып табылады. Холтерлік мониторлау нәтижесінде екі топтағы нәрестелерде жүрек соғысының ырғағында аса үлкен өзгерістер анықтала қойған жоқ. Алайда II топтағы 5 нәрестеде экстрасистола анықталды. Осы нәрестелердің 4-еуінде алғаш рет экстрасистолия холтерлік мониторлау барысында байқалған. Сонымен, тексерілген нәрестелерде тәуліктік бақылау барысында анықталған ЭКГ өзгерістері аса көп болмаса да, қол жеткізген нәтижелер перинатальдық гипоксияны басынан өткізген балаларда олардың саны айтарлықтай жоғары болып шықты. Екі топтағы нәрестелерде тәулік бойына анықталған экстрасистолалар саны бақылау тобындағы санына қарағанда нақты жоғары және нәрестелердің ояу кезінде синоатриалдық кедергінің II түрінің 2 дәрежесіне байланысты жүрек ырғағының тәуліктік тоқтау саны бақылау тобына қарағанда жоғары екендігі анықталды.

Холтерлік мониторлау барысында I топтағы нәрестелердің 5,88 %-ында (P>0,05) ишемиялық өзгерістер анықталды. Ал II топқа жатқызылған нәрестелердің арасында ишемиялық өзгерістердің таралу деңгейі 12,12%-ды (P>0,05) құрады. Осы зақымдану белгілері ұйықтау және ояу кездерде тексерілген нәрестелердің жүрек соғысының орташа немесе ортада төмен жиілігінде ST бөлігінің 350 мкВ -қа дейіңгі ұзақ мерзімді элевациясымен көрініс берген. ST бөлігінің элевациясы V6 и Y мониторлық түсірілімдерінде байқалған. Холтерлік мониторлау деректеріне қарағанда II топқа жатқызылған 5 нәрестеде аритмиялық өзгерістер тіркелген. Оның ішінде, 4 нәрестеде анықталған экстасистоланың QRS кешенінің арақашықтығы тар болып келген. Олардың екі жазбасында анық циркадтық өсім байқалады. Экстрасистоланың жиілігі нәрестенің ояу кезінде сағатына 24-1575 ретке жетсе, ұйқтау барысында сағатына 30-1781 ретке тең болған. Бір нәрестенің ояу кезінде орын алған экстрасистоланың кең QRS кешенімен келу жиілігі сағатына 31 реттен анықталған, ал ұйықтау кезінде экстрасистоланың кең QRS кешенімен келу жиілігі сағатына 19 реттен болып шыққан (1 кесте).

Ескертпе: Бұл жерде және ары қарай, X-таңдамалы орташа; s1 орташаның стандартты қателігі; P-таңдамалы орташаларды Стьюденттің t- критериін қолдана отырып

салыстырғанда, P1 - бақылау және II топтардың көрсеткіштерін салыстырғанда; P2 -бақылау және III топтардың көрсеткіштерін салыстырғанда; PJ-II және III топтардың көрсеткіштерін салыстырғанда; ЖҚҮЭ - жүрек қарыншасы үстіндегі экстрасистолалар; ТЕЖШ-тежелу уақтысының ең жоғарғы шамасы; АВТ– атриовентрикулярлық тежелу.

Перинатальдық гипоксияны басынан кешкен нәрестелердің жүрек қызметінің вегетативтік реттеушілігінің бұзылысын анықтауға холтерлік мониторлау әдісін қолданып, I және II топтағы нәрестелер арасында тәуліктік вегетативтік-тамырлық реттеу қызметін сараптамадан өткіздік. Жүрек қызметінің вегетативті реттеушілігін бағалау барысында уақыттық және спректральды сараптама жасалды. Уақыттық сараптау зерттелген топтарда ешқандай айырмашылықты таппады, ал спректральды сараптама барысында I топтағы нәрестелерде HF көрсеткіші бақылау тобындағы нәрестелердің осындай көрсеткішінің деңгейінен айтарлықтай төмен (P<0,05) болып шықты. Дәл осындай жағыдай II топтардағы нәрестелердің HF көрсеткіші мен бақылау тобы нәрестелерінің көрсеткішімен салыстырғанда да анықталды P<0,05). Осы жағдай I және II топтардағы нәрестелер топтарының вагосимпатикалық арасалмақтық индексінің (P<0,001 и P<0,01) жоғары көтерілуіне алып келді.

HF көрсеткішінің классикалық клиникалық-физиологиялық тұрғыдағы түсінігі тыныстық синустық аритмияның айқындық дәрежесін және жүректің соғу ырғағын реттеуде парасимпатикалық әсердің дәрежесінің жоғарылығын көрсетеді (2 кесте).

Холтерлік мониторлық бақылау нәтижесінде зерттелген топтардағы нәрестелердің жүрек соғысының ырғағына парасимпатикалық әсердің төмендегенін, бірақ симпатикалық әсердің мүлдем өзгермегендігін байқатты. Бұл жағдай LF/HF индексінің жоғарылауымен көрініс берді.

Қорытынды: Сонымен перинатальдық гипоксияны басынан кешкен нәрестелердің арасында өткізген холтерлік мониторлау, олардың арасында салыстыру тобындағындағы нәрестелердің арасында қалыптасқан өзгерістердің орташа санына қарағанда шынайы жоғары екендігін байқатты. Ұйқыдағы және ояу нәрестелердің екі тобында даэкстрасистоланың тар QRS кешені түрінің шынайы жоғары екендігі анықталса, ауыр пе-

Кесте 1 – Нәрестелер толтарында жүргізілген холтерлік мониторлау нәтижесінде анықталған ЭКГ өзгерістерінің тәуліктік орташа саны (X± Sx)

Көрсеткіштер		Салыстыру (I) тобы,	II топ n=85	IIIтоп n=33
ЭКГ жазбасында QRS кешені тар болып қалыптасқан экстрасистола	Ояу кезеңде	0,9±0,19	4,9±1,13 P_1<0,05	2,7±0,74 P_2<0,05; P_3<0,5
	Ұйқтау кезеңінде	0,3±0,10	4,2±0,63 P_1<0,001	3,9±1,23 P_2<0,02; P_3>0,5
ЭКГ-де жұпталған қарынша үстілік экстрасистола (ЖҚҮЭ)		0,2±0,07	0,46±0,09 P_1<0,1	0,4±0,16 P_2 0,5; P_3 0,5
ЭКГ жазбасында кеңейген QRS кешенімен анықталған экстрасистола	Ояу кезеңде	0	0,3±0,09 P_1<0,5	0,5±0,18 P_2<0,02; P_3<0,5
	Ұйықтау кезеңінде	0	0,3±0,06 P_1<0,5	0,7±0,19 P_2<0,01; P_3<0,02
ЭКГ жазбасында анықталған II дәрежелі синартралдық тежелу–дің(САТ) 2 түрі	Ояу кезеңде	2,9±0,24	5,2±0,60 P_1<0,05	5,8±1,25 P_2<0,05; P_3>0,5
	Ұйықтау кезеңінде	7,6±0,71	7,3±1,02 P_1>0,5	7,2±1,81 P_2>0,5; P_3>0,5
ЭКГ жазбасында синартралдық тежелу (САТ) барысындағы РР-макс, мс		621±16,2	730,5±15,2 P_1<0,001	812,5±17,7 P_2< 0,001; P_3<0,001
Атровентрикулярлық тежелудің (АВТД) I дәрежесі		0	0,04±0,022 P_1<0,5	0,03±0,030 P_2<0,5; P_3>0,5

Кесте 2 – Тексерілген нәрестелер топтарындағы спектрлік вегетативтік-тамырлық реакцияны сараптау көрсеткіштері ($X±S_X$)

Вегетативтік-тамырлық реакция (ВТР) көрсеткіштері	Салыстыру тобы I топ n=30	II топ, n=85	III топ, n=33
VLF, мс^2	381,72 ±9,12	378,24±11,98 P_1>0,5	374,38±18,42 P_2>0,5; P_3>0,5
LF, мс^2	86,59±3,92	92,47±5,69 P_1>0,5	98,82 ±7,93 P_2>0,5; P_3>0,5
HF, мс^2	26,09±1,84	17,62±1,33 P_1>0,05	18,07 ±3,42 P_2>0,2; P_3>0,5
LF/HF	3,32±0,23	5,24±0,29 P_1>0,001	5,46 ±0,28 P_2>0,001; P_3>0,2

ринатальдық гипоксияны басынан кешкен нәрестелерде кеңейген QRS кешенінің басым екендігі белгілі болды.Осы электрокардиограмманың өзгерістері жүректің жайсыз өзгерістерінің бірі және миокардтың биоэлектрлік тұрақсыздығын көрсетеді.

I топтағы нәрестелерге жүргізілген холтерлік бақылаудың барысында 5 балада экстрасистолияның жиілігі сағатына 20 ретке жеткен. Осы өзгерістерді есепке ала отырып, перинатальдық гипоксияны басынан кешкен нәрестелеріне жүректің экстрасистолиясының осындай өзгерістері тән деп есептеуге болмайды. Бірақта жүрек соғысы ырғағының өзгеру генезінде перинатальдық гипоксиясынан кейін миокардтың синустық итмпульстерді өткізетін клеткаларының зақымдану механизмінің атқаратын ролі жоғары деп түйіндеуге болады. Холтерлік мониторлеу барысында вегетативтік қан тамырлық реакцияның орташа тәуліктік көрсеткіштерін бағалаудың спектральдық әдісі көптеген есепке алынбаған қатерлі себептердің әсеріне (емізу, жөргекке орау, медициналық шараларды орындау, нәрестенің беймаздығы) өте сезімтал болып шықты. Аты аталған себептер нәресте организміне түскен қосымша жүктеме болып табылады. Жүректің орташа соғу жиілігі артады, ал варибильдігі төмендейді. Осы себептердің нәрестелерге тигізетін зиянды әсерін стационарда да азайтуға болмайды. Жүректің соғу ырғағының қысқа жазбаларын салыстыру бағдарламасын қолдану, содан кейін көрсеткіштің тәуліктік орташа көрсеткішін есептеді. Осындай әдісті қолдану спектрдегі ұзақ мерзімді қатерлі себептердің әсерінен арылуға жағдай туғызады. 15-22 күндік нәрестелердің арасында жүргізілген жүректің вегетативтік реакциясын (ЖВР) сараптау I топтағы нәрестелердің жүрегінің соғу ырғағына парасимпатикалық әсердің төмендегендігін, ал вегетативтік жүйке жүйесінің симпатикалық бөлімі белсенділігінің өзгеріссіз қалғандығын көрсетті. Сонымен, холтерлік мониторлық бақылау нәтижесінде зерттелген топтардағы нәрестелердің жүрек соғысының ырғағына парасимпатикалық әсердің төмендегенін, бірақ симпатикалық әсердің мүлдем өзгермегендігін байқатты. Бұл жағдай вагосимпатикалық арасалмақ (LF/HF) индексінің жоғарылауымен көрініс берді және осы жағдай тыныстық синустық аритмияның төмен айқындығын байқатады. Вегетативтік жүйенің кеш неонатальдық кезеңіндегі осындай бағытта өрбуі көптеген ғылыми зерттеулердің нәтижесінде баяндалған. II топтағы балаларда вегетативтік- қан тамырлық реакцияның төмендеуі, осы топтағы нәрестелердің орталық нерв жүйесінің гипоксиялық-ишемиялық зақымдану жиілігінің жоғарылығынан және тереңдігінен туындау мүмкіндігін көрсетеді. ЖВР-нің төмендеуі осы топ нәрестелерінде жиі ұшырайтын қарыншаішілік қан кетуін, ми тінінің ишемиялық зақымдануынын және бұлшық еттің тартылу синдромын тоқтау мақсатында қолданылатын антиконвульсанттардың әсерінен пайда болады деп қарастыруға болады. Вегетативтік қан тамырлық реакцияның жалпы дамудың тыныстық аритмияның айқындығының төмендеуіне бағытталғанымен, жеке пациенттердің вегетативтік реттеу механизмінің зақымдану көрінісі өзгеше болып шықты. II топтағы 15-22 күндік нәрестелердің көпшілігі орталық жүйке жүйесінің ауыр гипоксиялық-ишемиялық және геморрагиялық зақымдарын бастан кешірген нәрестелер ауыр тыныстық жеткіліксіздіктен және дәрілік депрессиядан шығу жағдайында болды. Жүргізілген терапия (ноотроптар, антиконвульсанттар) және орталық жүйке жүйесіндегі зақымданудың орналасқан жері сөзсіз жүректің қызметтік бұзылысына әсерін тигізеді.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Eric Rasmusson., Mirzatay Bulesshov., Laura Musabekova. Epidemiological approaches to the interpretation of the results of biological monitoring or children living in the lead –contaminat environment// Isee conference-August 26 to 30, 2012. USA.: Colambia, Sout Carolina.- Environmental health across land, air , and sea. S-356.
2 Стасевич, С.М. Медицинские и социальные аспекты, обусловливающие развитие перинатальной патологии ЦНС // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. — 2014. — № 4 (34). — С.123.
3 Брыксина Е.Ю. Патогенетические аспекты перинатального поражения центральной нервной системы и особенности неврологического статуса недоношенных детей Е.Ю. Брыксина // Современные проблемы науки и образования. — 2015. — № 4. — С.410
4 Гузева В.И. Руководство по детской неврологии // В.И. Гузева. — 3-е изд., перераб. — М.: Медицинское информационное агентство, 2009. — 640 с.
5 Low J.A. Relationship of Fetal Asphyxia to Neuropathology and Deficits in Children. //Clin. Invest. Med., 1993. Vol. 16. -N. 2. - P. 133 -140.

REFERENCE

1 Eric Rasmusson., Mirzatay Bulesshov., Laura Musabekova. Eridemiological approaches to the interpretation of the results of biological monitoring or children living in the lead –contaminat environment// Isee conference-August 26 to 30, 2012. USA.: Colambia, Sout Carolina.- Environmental health across land, air , and sea. S-356.
2 Stasevich, S.M. Medicinskie i social'nye aspekty, obuslovlivajushhie razvitie perinatal'noj patologii CNS // Reproduktivnoe zdorov'e. Vostochnaja Evropa. — 2014. — № 4 (34). — S.123.
3 Bryksina E.Ju. Patogeneticheskie aspekty perinatal'nogo porazhenija central'noj nervnoj sistemy i osobennosti nevrologicheskogo statusa nedonoshennyh detej E.Ju. Bryksina // Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. — 2015. — № 4. — S.410
4 Guzeva V.I. Rukovodstvo po detskoj nevrologii // V.I. Guzeva. — 3-e izd., pererab. — M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2009. — 640 s.
5 Low J.A. Relationship of Fetal Asphyxia to Neuropathology and Deficits in Children. //Clin. Invest. Med., 1993. Vol. 16. -N. 2. - P. 133 -140.

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
Абуова Ж.Ж. - PhD докторант «Международный казахско-турецкий университет имени Х.А.Ясави».
Булешов М.А. – д.м.н., профессор «Международный казахско-турецкий университет имени Х.А.Ясави». г. Шымкент, Байтурсынова 7/7 https://orcid.org/0000-0002-7472-1703, myrzatay.buleshov.53@mail.ru
Жақсыбергенов А.М. – д.м.н., профессор «Международный казахско-турецкий университет имени Х.А.Ясави». г.Шымкент, Байтурсынова 7/7. https://orcid.org/0000-0002-4483-6649, abai.66@mail.ru
Туктибаева С.А. – PhD, декан факультета «Международный казахско-турецкий университет имени Х.А.Ясави». г. Шымкент, Байтурсынова 7/7, https://orcid.org/0000-0003-1266-3381, Saule79s@mail.ru, 87026512379
Булешов Д.М. - к.м.н., врач кардиохирург АО «Центр Сердца Шымкент», https://orcid.org/0000-0003-3722-6321

Авторлар туралы ақпарат:
Абуова Ж.Ж. - PhD докторанты «Х.А.Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті».
Бұлешов М.А. – медицина ғылымдарының докторы, профессор «Х.А.Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті». Шымкент, Байтұрсынова 7/7 https://orcid.org/0000-0002-7472-1703, myrzatay.buleshov.53@mail.ru
Жақсыбергенов А.М. – медицина ғылымдарының докторы, профессор «Х.А.Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті». Шымкент, Байтұрсынова 7/7, https://orcid.org/0000-0002-4483-6649, abai.66@mail.ru
Түктібаева С.А. - PhD – «Х.А.Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті» факультетінің деканы. Шымкент, Байтұрсынова 7/7, https://orcid.org/0000-0003-1266-3381, Saule79s@mail.ru, 87026512379
Булешов Д.М. - С.М.С., «Шымкент жүрек орталығы» АҚ кардиохирургы, https://orcid.org/0000-0003-3722-6321

Information about the authors:
Abuova Zh.Zh. - PhD doctoral student " Yasawi International Kazakh-Turkish University ".
Buleshov M.A. - Doctor of Medical Sciences, Professor " Yasawi International Kazakh-Turkish University ". Shymkent, Baitursynova 7/7 https://orcid.org/0000-0002-7472-1703, myrzatay.buleshov.53@mail.ru
Zhaksybergenov A.M. - Doctor of Medical Sciences, Professor " Yasawi International Kazakh-Turkish University ". Shymkent, Baitursynova 7/7 https://orcid.org/0000-0002-4483-6649 abai.66@mail.ru
Tuktibayeva S.A. - PhD - Dean of the Faculty " Yasawi International Kazakh-Turkish University ". Shymkent, Baitursynova 7/7, https://orcid.org/0000-0003-1266-3381, Saule79s@mail.ru, 87026512379
Buleshov D.M. - C.M.S., Cardiac Surgeon JSC "Heart Center Shymkent", https://orcid.org/0000-0003-3722-6321

Получена: 28.03.2023 / Принята: 08.08.2023 / Опубликована online: 31.08.2023
УДК 616.381-089(574)
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.16.56.002

Е.Н. Аккалиев[1], М.А. Камалиев[2], Ж.К. Бурибаева[2], М.М. Сахипов[3]
[1] АО «Центральная клиническая больница», Алматы, Республика Казахстан
[2]Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», Алматы, Республика Казахстан
[3]ГКП на ПХВ «Городская клиническая больница № 7» , Алматы, Республика Казахстан

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБЪЕМОВ АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ В КАЗАХСТАНЕ В ДИНАМИКЕ ЗА 2017-2020 ГГ.

Резюме: *Современные подходы к управлению здоровьем требуют постоянного мониторинга фактического соответствия больничных ресурсов планируемым объемам хирургической помощи и существующей инфраструктуре хирургической службы, которая должна отвечать потребностям населения и не быть избыточной и неэффективной.*
Методы. *Объектом исследования являются статистические показатели объемов абдоминальной хирургии в динамике за последние 4 года (2017-2020 гг.). В качестве источников информации использовалась электронная база данных Республиканского Центра электронного здравоохранения (РЦЭЗ). Использованы методы медицинского статистического анализа. Тип исследования: поперечное исследование, основанное на ретроспективном описательном анализе официальных данных.*
Результаты. *В Болезни органов пищеварения (БОП) в структуре общей патологии всего населения занимают 3-ое место (7,6% в 2020 г.), а среди взрослого населения - 4-ое место (7,8%), в динамике показатель общей заболеваемости БОП снизился с 8851,8 в 2017 г. до 7835,5 на 100 тыс. населения в 2020 г. (отрицательный прирост -11,5%0). БОП в структуре первичной заболеваемости общей патологии всего населения занимают также 3-ое место (7,7% в 2020 г.), а среди взрослого населения уже 5-ое место (6,4%), в динамике идет снижение этого показателя с 4517,9 в 2017 г. до 4164,8 на 100 тыс. населения в 2020 г. (отрицательный прирост -7,8%0). Следует отметить, что в структуре общей смертности населения частота БОП постепенно уменьшилась с 9,0% в 2017 г. до 7,0% в 2020 г.*
Заключение. *В целом, можно резюмировать, что за последние 4 года (2017-2020 гг.) выявлена тенденция снижения уровня общей и первичной заболеваемости населения Казахстана патологией органов пищеварения (убыль -11,5%0 и -7,8%0), а также частоты смертности от БОП в структуре общей смертности (на 2,0%). Это явление сопровождалось снижением показателей занятости хирургической койки (убыль -12,7%0), средней длительности госпитализации по хирургическому профилю (-5,1%0) и общего объема хирургических вмешательств по абдоминальной хирургии (-11,3%0).*
Ключевые слова: *абдоминальная хирургия, заболеваемость, болезни органов пищеварения, госпитализация, хирургическая активность.*

Y.N. Akkaliyev[1], M.A. Kamaliev[2] , Zh.K. Buribaeva[2] , M. M. Sakhipov[3]
[1]АО «Central Clinical Hospital», Almaty, Kazakhstan
[2]Kazakhstan Medical University "Higher School of Public Health", Almaty, Kazakhstan
[3]ГКП на ПХВ «Городская клиническая больница № 7» , Almaty, Kazakhstan

GENERAL CHARACTERISTICS OF THE VOLUME OF ABDOMINAL SURGERY IN KAZAKHSTAN IN DYNAMICS FOR 2017-2020

Е.Н. Аккалиев[1], М.А. Камалиев[2], Ж.К. Бурибаева[2], М.М. Сахипов[3]
[1]АҚ «Орталық клиникалық аурухана», Алматы, Қазақстан
[2]Қазақстан медицина университеті «Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі» , Алматы, Қазақстан
[3]ГКП на ПХВ «Городская клиническая больница № 7» , Алматы, Қазақстан

ҚАЗАҚСТАНДАҒЫ 2017-2020 ЖЖ. ДИНАМИКАСЫНДА АБДОМИНАЛЬДЫҚ ХИРУРГИЯ КӨЛЕМІНІҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

Resume: Modern approaches to health management require constant monitoring of actual compliance of hospital resources with the planned volumes of surgical care and the existing infrastructure of surgical service, which must meet the needs of the population and not be excessive and inefficient.

Methods. The object of the study are indicators of volume of abdominal surgery in dynamics over the past 4 years (2017-2020). The electronic database of Republican Center for e-Health was used as sources of information. Used methods of medical statistical analysis. Type of study: cross-sectional study based on a retrospective descriptive analysis of official data.

Results. Diseases of digestive organs (DOD) in the structure of general pathology among population take the 3rd place (7.6% in 2020), and among the adult - the 4th place (7.8%), in the dynamics of the overall morbidity rate The DOD decreased from 8851,8 in 2017 to 7835,5 per 100 thousand population in 2020 (negative growth -11,5%0). DOD in the structure of primary morbidity of general pathology among population also occupies the 3rd place (7,7% in 2020), and among the adult it is already the 5th place (6,4%), in dynamics there is a decrease in this indicator from 4517,9 in 2017 to 4164,8 per 100,000 population in 2020 (negative growth -7,8%0). It should be noted that in the structure of general mortality of population, the frequency of DOD gradually decreased from 9,0% in 2017 to 7,0% in 2020.

Conclusion. In general, it can be summarized that over the past 4 years (2017-2020), a downward trend in the level of general and primary morbidity of population of Kazakhstan with pathology of digestive organs has been revealed (a decrease of -11,5%0 and -7,8%0), as well as the frequency of mortality from DOD in the structure of total mortality (by 2,0%). This phenomenon was accompanied by a decrease in surgical bed occupancy (-12,7%0 decrease), the average duration of hospitalization by surgical profile (-5,1%0) and the total volume of surgical interventions in abdominal surgery (-11,3%0).

Keywords: abdominal surgery, morbidity, diseases of the digestive system, hospitalization, surgical activity.

Түйін: Денсаулық сақтауды басқарудың заманауи тәсілдері аурухана ресурстарының хирургиялық көмектің жоспарланған көлемдеріне және хирургиялық қызметтің қолданыстағы инфрақұрылымына нақты сәйкестігін тұрақты бақылауды талап етеді, ол халықтың қажеттіліктерін қанағаттандыруға және шамадан тыс және тиімсіз болмауы керек.

Әдістері. Зерттеу нысаны – соңғы 4 жылдағы (2017-2020 жж.) динамикадағы абдоминальды хирургия көлемінің көрсеткіштері. Ақпарат көзі ретінде Республикалық электрондық денсаулық сақтау орталығының (РЭҚМ) электронды деректер базасы пайдаланылды. Медициналық статистикалық талдаудың қолданылатын әдістері. Зерттеу түрі: ресми мәліметтерді ретроспективті сипаттамалық талдауға негізделген қималық зерттеу.

Нәтижелер. Асқорыту мүшелерінің аурулары (АӨҚ) бойынша жалпы халықтың жалпы патологиясы құрылымында 3-ші орынды (2020 ж. 7,6%), ал ересек тұрғындар арасында 4-ші орынды (7,8%) алады. жалпы сырқаттанушылық көрсеткішінің динамикасы БОП 2017 жылғы 8851,8-ден 2020 жылы 100 мың халыққа шаққанда 7835,5-ке дейін төмендеді (теріс өсім -11,5%0). Бүкіл халықтың жалпы патологиясының біріншілік сырқаттанушылық құрылымында БОП сонымен қатар 3-ші орында (2020 ж. 7,7%), ал ересек тұрғындар арасында ол қазірдің өзінде 5-ші орында (6,4%), динамикада төмендеу байқалады. бұл көрсеткіш 2017 жылғы 4517,9-дан 2020 жылы 100 000 халыққа 4164,8-ге дейін (теріс өсім -7,8%0). Халықтың жалпы өлім-жітімінің құрылымында БОП жиілігі 2017 жылғы 9,0%-дан 2020 жылы 7,0%-ға дейін біртіндеп төмендегенін атап өткен жөн.

Қорытынды. Тұтастай алғанда, соңғы 4 жылда (2017-2020 ж.ж.) ас қорыту органдарының патологиясымен Қазақстан халқының жалпы және бастапқы сырқаттану деңгейінің төмендеу тенденциясы (-11,5 төмендеу) анықталғанын қорытындылауға болады. %0 және -7,8%0), сондай-ақ жалпы өлім құрылымындағы БОП-дан болатын өлім жиілігі (2,0%-ға). Бұл құбылыс хирургиялық төсек толуының (-12,7%0 төмендеуі), хирургиялық профиль бойынша ауруханаға жатқызудың орташа ұзақтығының (-5,1%0) және абдоминальды хирургиядағы хирургиялық араласулардың жалпы көлемінің (-11,3%0) төмендеуімен қатар жүрді.

Түйінді сөздер: абдоминальды хирургия, аурушаңдық, ас қорыту жүйесінің аурулары, госпитализациялау, хирургиялық қызмет.

Введение. Современные подходы к управлению здоровьем требуют постоянного мониторинга фактического соответствия больничных ресурсов планируемым объемам медицинской помощи, в т.ч. хирургической помощи и существующей инфраструктуре хирургической службы, которая должна отвечать потребностям населения и не быть избыточной и неэффективной.

Следует отметить, что в настоящее время в казахстанской системе здравоохранения отказались от использования стандартов обеспеченности населения хирургической помощью, оставив этот вопрос на усмотрение местных органов управления здравоохранением и руководителей медицинских организаций. При этом, объемы стационарной хирургической помощи планируются Фондом обязательного социального и медицинского страхования на основе предыдущих годовых объемов с коррекцией на количество ожидающих плановой госпитализации и изменения динамики экстренной хирургической помощи.

В структуре основных индикаторов качества по хирургическому профилю выделены хирургическая (оперативная) активность, которая по данным литературы составляет от 3,8% до 60,6% в зависимости от профиля стационара (при амбулаторно-поликлинической организации, в составе многопрофильного стационара или специализированного хирургического стационара), уровня хирургии в стационаре (регионализации хирургической помощи; 3 уровня). До сих пор актуальными, но только для руководителей стационаров, остаются такие индикаторы, как оборот койки хирургического фонда (по дан-

ным литературы 52,2-60,3), средняя длительность пребывания пациента на койке (на «чистых» койках - 5,47, на койках абдоминальной хирургии – 5,99), доля лапароскопических операций (в общем - 54,7%, в плановой хирургии 50,1%, в экстренной — 59,7%), структура эндоскопических исследований (экстренные и плановые, по нозологиям и видам хирургических вмешательств) [1-3]. В научной литературе можно найти информацию о новых методиках хирургических вмешательств (например, резекция неэпителиальных опухолей методом тоннелизации, пластика пищевода желудочным стеблем, толстой и тонкой кишкой при раке и рубцовых стенозах пищевода, пластика правого купола диафрагмы с полным замещением ее сетчатым эндопротезом и др.), а также видеолапароскопических (эзофагокардиомиоэктомия при кардиоспазме, спленэктомия, при грыжах пищеводного отверстия диафрагмы и вентральных грыжах) и видеоторакоскопических (операции на легких и средостении) методиках хирургии [4-6].

Продолжаются научные исследования в абдоминальной хирургии по клиническим направлениям: реконструктивная хирургия (пищевода, желудка и заболеваний внепеченочных желчевыводящих путей); операции на поджелудочной железе при раке, свищах, кистах и хроническом панкреатите; хирургия эхинококкоза; плазменные высокотемпературные технологии в хирургии печени и селезенки; видеоэндоскопические технологии при заболеваниях органов брюшной полости. При этом наиболее перспективными направлениями для дальнейшего развития хирургии выделены лапароскопическая хирургия и роботическая хирургия, успехи которых, вомногом, определяются совершенствованием лапароскопического инструментария [7-10].

Цель исследования – определить современные особенности заболеваемости болезнями органов пищеварения и объемов оказанной абдоминальной хирургии в Казахстане в динамике за последние 4 года (2017-2020 гг.).

Материал и методы исследования.

Объектом исследования являются показатели объемов абдоминальной хирургии в Казахстане в динамике за последние 4 года (2017-2020 гг.). В качестве источников информации использовалась электронная база данных Республиканского Центра электронного здравоохранения (РЦЭЗ). Использованы методы медицинского статистического анализа. Тип исследования: поперечное исследование, основанное на ретроспективном описательном анализе официальных статистических данных.

Результаты и обсуждение.

Общая заболеваемость болезнями органов пищеварения (БОП) в структуре общей патологии всего населения занимает 3-ое место (7,6% в 2020 г.) после болезней органов дыхания (БОД, 27,0%) и болезней системы кровообращения (БСК, 17,3%). В динамике показатель общей заболеваемости БОП снизился с 8851,8 в 2017 г. до 7835,5 на 100 тыс. населения в 2020 г. (отрицательный прирост -11,5%0; Рисунок 1).

Общая заболеваемость болезнями органов пищеварения (БОП) среди взрослого населения (18 лет и старше) в структуре общей патологии занимает 4-ое место (7,8% в 2020 г.) после болезней системы кровообращения (БСК, 23,5%), болезней органов дыхания (БОД – 14,3%) и болезней мочеполовой системы (МПС – 11,7%).

Общая заболеваемость болезнями органов пищеварения (БОП) среди всего населения в региональном распределении представлена в Таблице 2. Следует отметить, что наибольший прирост заболеваемости за 4 года отмечается в Акмолинской (+72,3%0), Туркестанской (+51,9%0) областях и г.Нур-Султан (+13,2%0). Снижение уровня общей заболеваемости ЖКТ наблюдается в Алматинской (-38,2%0), г. Алматы (-33,7%0), Мангыстауской (-22,4%0), Жамбылской (-22,0%0), а также Актюбинской (-16,6%0), Павлодарской (-14,5%0) областях и г.Шымкент (-12,0%0).

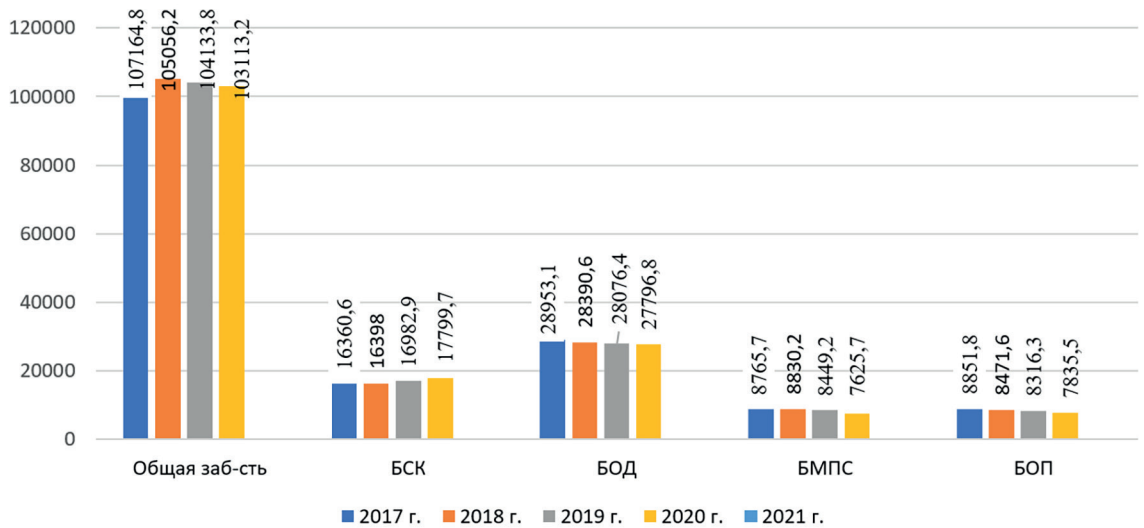


Рисунок 1 – Динамика общей заболеваемости по основным классам болезней в Казахстане за 2017-2020 гг. (на 100 тыс. населения)

Таблица 2 – Динамика общей заболеваемости БОП в региональном разрезе Казахстана за 2017-2020 гг. (на 100 тыс. населения)

Область	Всего				
	2017	2018	2019	2020	Прирост за 2017-2020 гг. (в %0)
РК	4517.9	4318.9	4217,6	4164,8	-7,8
Акмолинская	2551.0	2439.5	2757,6	4396	72,3
Актюбинская	2694.0	2496.7	2361,3	2247,8	-16,6
Алматинская	6460.1	5780.2	5774,8	3993	-38,2
Атырауская	2004.2	2044.3	2005,4	1897,7	-5,3
З-Казахстанская	3043.2	3044.0	3086,5	2872,9	-5,6
Жамбылская	5977.2	4031.7	4492,2	4662,3	-22
Карагандинская	1727.2	1855.0	1725	1702,5	-1,4
Костанайская	2711.9	2459.7	2478,8	2514,9	-7,3
Кызылординская	5730.6	6020.2	6020,4	5207,1	-9,1
Мангыстауская	3925.9	4054.1	3552,1	3046,9	-22,4
Павлодарская	4849.7	4667.0	4565,9	4145,1	-14,5
С-Казахстанская	2147.8	2219.0	2193,8	2188,2	1,9
Туркестанская	0.0	4854.5	4371	7375,5	51,9
В-Казахстанская	4075.8	4806.1	4146,8	3918,7	-3,9
г.Нур-Султан	4671.3	5036.1	5276,4	5287,8	13,2
г. Алматы	6003.9	5371.9	5110	3978,3	-33,7
г.Шымкент	0.0	7303.3	7260,9	6427,8	-12

Первичная заболеваемость болезнями органов пищеварения (БОП) в структуре общей патологии всего населения занимает также 3-ое место (7,7% в 2020 г.) после болезней органов дыхания (БОД, 43,0%) и осложнений беременности, родов и послеродового периода (9,1%). В динамике показатель первичной заболеваемости БОП снизился с 4517,9 в 2017 г. до 4164,8 на 100 тыс. населения в 2020 г. (отрицательный прирост -7,8%0; Рисунок 3).

Первичная заболеваемость болезнями органов пищеварения (БОП) среди взрослого населения в структуре общей патологии всего населения занимает уже 5-ое место (6,4% в 2020 г.) после болезней органов дыхания (БОД, 30,0%), осложнений беременности, родов и послеродового периода (11,2%), болезней МПС (10,8%) и БСК (10,1%). В динамике показатель первичной заболеваемости БОП снизился с 3032,3 в 2017 г. до 2794,8 на 100 тыс. населения в 2020 г. (отрицательный прирост -7,8%0; Рисунок 4).

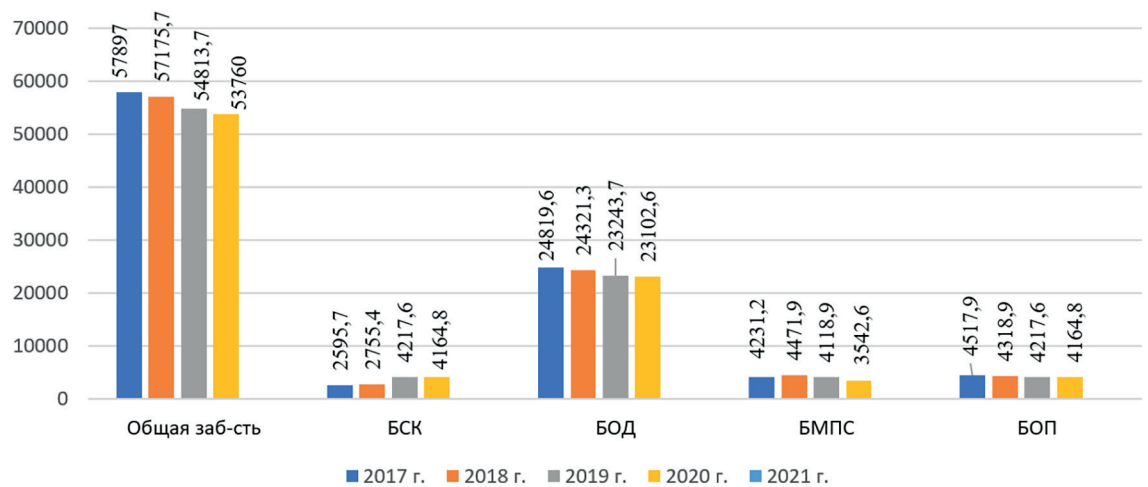


Рисунок 3 – Динамика общей заболеваемости по основным классам болезней в Казахстане за 2017-2020 гг. (на 100 тыс. населения)

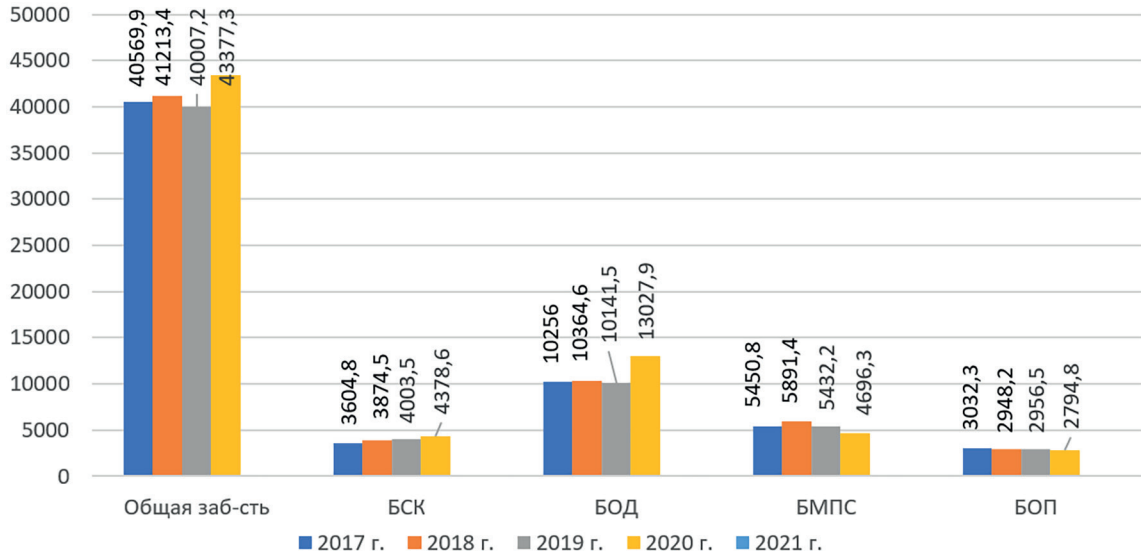


Рисунок 4 – Динамика общей заболеваемости по основным классам болезней в Казахстане за 2017-2020 гг. (на 100 тыс. населения)

В структуре общей смертности населения частота БОП постепенно уменьшилась с 9,0% в 2017 г. до 7,0% в 2020 г.

Таким образом, болезни органов пищеварения (БОП) в структуре общей патологии всего населения занимают 3-ое место (7,6% в 2020 г.), а среди взрослого населения - 4-ое место (7,8%), в динамике показатель общей заболеваемости БОП снизился с 8851,8 в 2017 г. до 7835,5 на 100 тыс. населения в 2020 г. (отрицательный прирост -11,5%0). БОП в структуре первичной заболеваемости общей патологии всего населения занимают также 3-ое место (7,7% в 2020 г.), а среди взрослого населения уже 5-ое место (6,4%), в динамике идет снижение этого показателя с 4517,9 в 2017 г. до 4164,8 на 100 тыс. населения в 2020 г. (отрицательный прирост -7,8%0). Следует отметить, что в структуре общей смертности населения частота БОП постепенно уменьшилась с 9,0% в 2017 г. до 7,0% в 2020 г.

В динамике показатель обеспеченности населения коечным фондом, в целом, по Казахстану вырос с 54,8 в 2017 г. до 67,0 на 10 тыс. населения в 2020 г. (прирост +22,3%0), в т.ч. и по хирургическому профилю - с3,2 до 7,3 (прирост +128,2%0), т.е. почти в 2 раза (Рисунок 5).

Следует отметить, что неудовлетворительная обеспеченность населения койками в 2020 г. Мангыстауской (4,1 на 10 тыс. населения), Жамбылской (5,4), Атырауской (5,7) и Туркестанской (5,9) областях (Таблица 3). Однако, во всех областях к 2020 г. произошел прирост коечного фонда, максимальный в городах-миллионниках.

В динамике показатели коечного фонда, в целом, по Казахстану имеют тенденцию к улучшению, так, занятость хирургической койки уменьшилась с 300 в 2017 г. до 296 на 10 тыс. населения в 2020 г. (отрицательный прирост -12,7%0), средняя длительность госпитализации по хирургическому профилю сократилась с 7,9 до 7,5 (прирост -5,1%0; Таблица 4). При этом оборот койки снизился: в целом с 29 до 24, и хирургических – с 38 до 35, что свидетельствует о погрешностях в планировании.

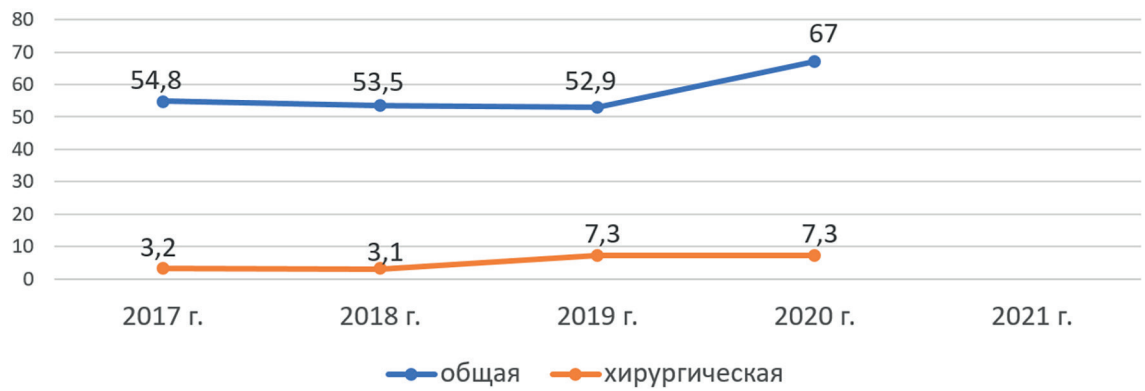


Рисунок 5 – Динамика обеспеченности населения койками (общая и хирургического профиля) в Казахстане за 2017-2020 гг. (на 10 тыс. населения)

Таблица 3 – Динамика общей заболеваемости БОП в региональном разрезе Казахстана за 2017-2020 гг. (на 100 тыс. населения)

Область	2017	2018	2019	2020	Прирост за 2017-2020 гг. (в %0)
РК	3.2	3.1	7.3	7.3	+128,1
Акмолинская	5.1	5.1	8.2	8.3	+62,7
Актюбинская	3.6	3.6	7.2	7.0	+94,4
Алматинская	3.4	3.3	6.6	6.1	+79,4
Атырауская	2.2	2.2	5.5	5.7	+159,1
З-Казахстанская	3.7	3.7	8.2	8.2	+121,6
Жамбылская	2.9	2.6	5.6	5.4	+86,2
Карагандинская	3.6	3.6	9.0	9.0	+150,0
Костанайская	3.7	3.7	8.0	8.8	+137,8
Кызылординская	4.2	3.6	6.1	5.9	+40,5
Мангыстауская	2.0	2.0	4.0	4.1	+105,0
Павлодарская	3.7	3.5	8.6	8.8	+137,8
С-Казахстанская	6.7	6.5	9.5	7.7	+14,9
Туркестанская	0.0	2.8	6.2	5.9	+110,7
В-Казахстанская	4.0	4.0	9.2	9.4	+135,0
г.Нур-Султан	1.6	1.5	11.3	11.1	+593,8
г. Алматы	1.8	1.7	7.5	7.7	+327,8
г.Шымкент	0.0	1.6	4.1	4.5	+181,3

Таблица 4 – Динамика показателей работы коечного фонда в Казахстане за 2017-2020 гг. (на 10 тыс. населения)

№	Показатель	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.	Прирост за 2017-2020 гг.
1	Занятость койки	309	306	301	202,3	-34,5%0
2	Занятость хирург.койки	300	299	296	262	-12,7%0
3	Оборот койки общий	29	30	27	24	-17,2%0
4	Оборот хирург.койки	38	38	38	35	-7,9%0
5	Средняя длительность госпитализации	9,5	9,2	9,2	9,2	-3,2%0
6	Средняя длительность хирург.госпитализации	7,9	7,9	7,7	7,5	-5,1%0

Таким образом следует подытожить, что показатель обеспеченности населения коечным фондом, в целом, по Казахстану вырос в динамике с 54,8 в 2017 г. до 67,0 на 10 тыс. населения в 2020 г. (прирост +22,3%0), в т.ч. и по хирургическому профилю - с3,2 до 7,3 (прирост +128,2%0), т.е. почти в 2 раза. При этом, показатели коечного фонда в динамике, в целом, по Казахстану имеют тенденцию к улучшению, так, занятость хирургической койки уменьшилась с 300 в 2017 г. до 296 на 10 тыс. населения в 2020 г. (отрицательный прирост -12,7%0), средняя длительность госпитализации по хирургическому профилю сократилась с 7,9 до 7,5 (прирост -5,1%0), но оборот койки снизился: в целом с 29 до 24, и хирургических – с 38 до 35, что свидетельствует о погрешностях в планировании на уровне самих стационаров. Также следует отметить, что за 4 года произошло снижение общего объема хирургических вмешательств (отрицательный прирост -11,2%0), в т.ч. в области абдоминальной хирургии – с 122250 до 110151 (отрицательный прирост -11,3%0), возможно, обусловленное снижением общего объема госпитализации в период пандемии.

Заключение. В целом, можно резюмировать, что за последние 4 года (2017-2020 гг.) выявлена тенденция снижения уровня общей и первичной заболеваемости населения Казахстана патологией органов пищеварения (убыль -11,5%0 и -7,8%0), а также частоты смертности от БОП в структуре общей смертности (на 2,0%). Это явление сопровождалось снижением показателей занятости хирургической койки (убыль -12,7%0), средней длительности госпитализации по хирургическому профилю (-5,1%0) и общего объема хирургических вмешательств по абдоминальной хирургии (-11,3%0). Возможны несколько вариантов объяснения данного феномена, которые нуждаются в дальнейшем мониторинге и исследовании:

1) наличие некоторого уровня гипердиагностики БОП (около 1%) в относительно спокойное (до пандемии) время, которое было нивелировано из-за снижения обращаемости в медицинские организации в период пандемии;
2) снижение выявляемости БОП – гиподиагностика - в период пандемии, а также успешное амбулаторное лечение той части БОП, которая в обычной жизни лечилась хирургическими методами;
3) снижение уровня заболеваемости БОП из-за приверженности населения к более здоровой пище и, в целом, здоровому образу жизни;
4) гиподиагностика БОП вследствие погрешностей системы статистического учета заболеваний в стране.
Также следует обратить внимание на снижение показателя оборота хирургической койки (с 38 до 35), что свидетельствует об общей тенденции неправильного планирования в стационарах Казахстана.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Сажин В.П., Федоров А.В., Кривцов Г.А. Пути повышения эффективности работы хирургической службы. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2015;(12):47 50. doi.org/10.17116/hirurgia20151247-50
2 Смирнов И.В. Совершенствование хирургического лечения в условиях многопрофильной частной клиники. NovaInfo. 2016;№53:275-280. https://novainfo.ru/article/8294
3 Пиневич Д. Л., Суконко О. Г., Поляков С. Л., Смирнов В. М., Минич А. А. Принципы «хирургии ускоренного выздоровления». Здравоохранение: Беларусь.2014;№5.https://www.zdrav.by/anesteziologiya-i-reanimatologiya/printsipy-hirurgii-uskorennogo-vyzdorovleniya/
4 Stephen R Knight, Catherine A Shaw, Riinu Pius, Thomas M Drake, Lisa Norman, Adesoji O Ademuyiwa et al. Global variation in postoperative mortality and complications after cancer surgery: a multicentre, prospective cohort study in 82 countries. Lancet. 2021 Jan 30; 397(10272): 387–397. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00001-5
5 Eva van der Meij, Johannes R Anema , Wouter K G Leclercq , Marlies Y Bongers , Esther C J Consten , Steven E Schraffordt Koops , Peter M van de Ven , Caroline B Terwee et al. Personalised perioperative care by e-health after intermediate-grade abdominal surgery: a multicentre, single-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2018 Jul 7;392(10141):51-59. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31113-9.
6 Затевахин И. И., Пасечник И. Н., Губайдуллин Р. Р., Решетников Е. А., Березенко М. Н. Ускоренное восстановление после хирургических операций: мультидисциплинарная проблема. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2015; № 9: 4-8. doi:10.17116/hirurgia201594-8.
7 Гольбрайх В.А., Маскин С.С., Арутюнян А.Г. Алгоритмы программы «фаст трак» в плановой и экстренной абдоминальной хирургии. Вестник ВолгГМУ. 2019; 3(71): 3-8.
8 Тимербулатов В.М., Тимербулатов Ш.В., Фаязов Р.Р., и др. Диагностика и выбор метода лечения интраабдоминальной гипертензии и абдоминального компартмент-синдрома. Вестник Российской академии медицинских наук. 2019; 74(3): 210-215. doi: 10.15690/vramn1080
9 Шабунин А.В., Шляховский И.А., Маер Р.Ю., Коржева И.Ю., Подкосов О.Д. Анализ работы хирургической службы Департамента здравоохранения Москвы в 2016 г. Эндоскопическая хирургия. 2017;23(4):3 7. https://doi.org/10.17116/endoskop20172343-7
10 Dimitrios Stefanidis, Robert D Fanelli, Ray Price, William Richardson. Guidelines for the introduction of new technology and techniques. Surg Endosc. 2014 Aug;28(8):2257-71. doi: 10.1007/s00464-014-3587-6.

REFERENCES

1 Sazhin V.P., Fedorov A.V., Krivcov G.A. Puti povyshenija jeffektivnosti raboty hirurgicheskoj sluzhby. Hirurgija. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2015;(12):47 50. doi.org/10.17116/hirurgia20151247-50
2 Smirnov I.V. Sovershenstvovanie hirurgicheskogo lechenija v uslovijah mnogoprofil'noj chastnoj kliniki. NovaInfo. 2016;№53:275-280. https://novainfo.ru/article/8294
3 Pinevich D. L., Sukonko O. G., Poljakov S. L., Smirnov V. M., Minich A. A. Principy «hirurgii uskorennogo vyzdorovlenija». Zdravoohranenie: Belarus'.2014;№5. https://www.zdrav.by/anesteziologiya-i-reanimatologiya/printsipy-hirurgii-uskorennogo-vyzdorovleniya/
4 Stephen R Knight, Catherine A Shaw, Riinu Pius, Thomas M Drake, Lisa Norman, Adesoji O Ademuyiwa et al. Global variation in postoperative mortality and complications after cancer surgery: a multicentre, prospective cohort study in 82 countries. Lancet. 2021 Jan 30; 397(10272): 387–397. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00001-5
5 Eva van der Meij, Johannes R Anema , Wouter K G Leclercq , Marlies Y Bongers , Esther C J Consten , Steven E Schraffordt Koops , Peter M van de Ven , Caroline B Terwee et al. Personalised perioperative care by e-health after intermediate-grade abdominal surgery: a multicentre, single-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2018 Jul 7;392(10141):51-59. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31113-9.
6 Zatevahin I. I., Pasechnik I. N., Gubajdullin R. R., Reshetnikov E. A., Berezenko M. N. Uskorennoe vosstanovlenie posle hirurgicheskih operacij: mul'tidisciplinarnaja problema. Hirurgija. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2015; № 9: 4-8. doi:10.17116/hirurgia201594-8.
7 Gol'brajh V.A., Maskin S.S., Arutjunjan A.G. Algoritmy programmy «fast trak» v planovoj i jekstrennoj abdominal'noj hirurgii. Vestnik VolgGMU. 2019; 3(71): 3-8.
8 Timerbulatov V.M., Timerbulatov Sh.V., Fajazov R.R., i dr. Diagnostika i vybor metoda lechenija intraabdominal'noj gipertenzii i abdominal'nogo kompartment-sindroma. Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk. 2019; 74(3): 210-215. doi: 10.15690/vramn1080
9 Shabunin A.V., Shljahovskij I.A., Maer R.Ju., Korzheva I.Ju., Podkosov O.D. Analiz raboty hirurgicheskoj sluzhby Departamenta zdravoohranenija Moskvy v 2016 g. Jendoskopicheskaja hirurgija. 2017;23(4):3 7. https://doi.org/10.17116/endoskop20172343-7
10 Dimitrios Stefanidis, Robert D Fanelli, Ray Price, William Richardson. Guidelines for the introduction of new technology and techniques. Surg Endosc. 2014 Aug;28(8):2257-71. doi: 10.1007/s00464-014-3587-6.

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
Аккалиев Ерлан Нтабекович, АО «Центральная клиническая больница», город Алматы». https://orcid.org/0000-0003-2130-2182Эл. почта для корреспонденции: erlanakkaliyev@gmail.com Телефон: 8 701 985 7855, 8 777 153 9854
Бурибаева Жанар Куанышбековна, д.м.н., ассоциированный профессор, Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», город Алматы. https://orcid.org/0000-0003-3871-8002
Камалиев Максут Адильханович, д.м.н., профессор, заведующий кафедры. Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», город Алматы drkamaliev@gmail.com https://orcid.org/0000-0002-0240-5007
Сахипов Муса Мендыбаевич, д.м.н., заведующий отделением хирургии № 2 с центром гепатобилиарной хирургии.
ГКП на ПХВ «Городская клиническая больница № 7», город Алматы https://orcid.org/0000-0001-5534-145X Mendybaimusa@mail.ri

Авторлар туралы мәліметтер:
Аккалиев Ерлан Нтабекұлы, АҚ «Орталық клиникалық аурухана», Алматы қаласы. https://orcid.org/0000-0003-2130-2182 Эл. почта для корреспонденции: erlanakkaliyev@gmail.com Телефон: 8 701 985 7855, 8 777 153 9854
Бурибаева Жанар Куанышбекқызы, м.ғ.д., қауымдастырылған профессор, Қазақстан медицина университеті «Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі», Алматы қаласы. https://orcid.org/0000-0003-3871-8002
Камалиев Максут Адильханұлы, д.м.н., профессор, кафедры меңгерушісі. Қазақстан медицина университеті «Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі», Алматы қаласы. drkamaliev@gmail.com https://orcid.org/0000-0002-0240-5007
Сахипов Муса Мендыбайұлы, м.ғ.д., гепатобилиарды орталығымен № 2 хирургия бөлімінің меңгерушісі. ШЖҚ КМК «№7 Қалалық клиникалық аурухана сы», Алматы қаласы. https://orcid.org/0000-0001-5534-145X, Mendybaimusa@mail.ri

Information about the authors:
Akkaliyev Yrlan, AO «Central Clinical Hospital», Almaty city. https://orcid.org/0000-0003-2130-2182 Email mail for correspondence: erlanakkaliyev@gmail.com Телефон: 8 701 985 7855, 8 777 153 9854
Buribaeva Zhanar, doctor of medical sciences, associate professor, Kazakhstan Medical University «Higher School of Public Health», Almaty city. https://orcid.org/0000-0003-3871-8002
Kamaliev Maksut, doctor of medical sciences, professor, head of department. Kazakhstan Medical University «Higher School of Public Health», Almaty city. drkamaliev@gmail.com https://orcid.org/0000-0002-0240-5007
Sakhipov Musa, doctor of medical sciences, Head of the Department of Surgery No. 2 with the Center for Hepatobiliary Surgery. «City Clinical Hospital No. 7», Almaty city. https://orcid.org/0000-0001-5534-145X Mendybaimusa@mail.ri

Получена: 06.04.2023 / Принята: 11.08.2023 / Опубликована online: 31.08.2023
УДК 616.12-005.4-089:615.472.5
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.11.70.003

[1]Қ.С.Алимбаев, [1]М.А.Арипов, [2] Б.А.Айнабекова, [1]А.Ю.Гончаров, [1]А.А.Мусаев
[1] НАО «Национальный научный кардиохирургический центр», Астана, Казахстан
[2]НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Казахстан

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ СТЕНТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Резюме: *По мере совершенствования эндоваскулярных методов лечения атеросклероза коронарных артерий были разработаны биодеградируемые стенты, характеризующиеся поэтапным рассасыванием после имплантации. Целью данной работы явилось представление результатов одноцентрового проспективного исследования эффективности и безопасности имплантации биодеградируемого стента Magmaris (Biotronik, Switzerland) пациентам с ишемической болезнью сердца. Согласно полученным данным успешное выполнение стентирования было в 100% случаев с благоприятными исходами – количество случаев рестеноза было выявлено только в 1 случае (5%) при отсутствии летальности от любых причин, сердечно-сосудистых и церебральных событий. Также было выявлено статистически значимое уменьшение функционального класса стенокардии напряжения согласно классификации Канадского общества по изучению сердечно – сосудистых заболеваний (Canadian Cardiovascular Society, CCS) и выраженности симптомов сердечной недостаточности согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) после процедуры стентирования. В результате проведенного исследования имплантация биодеградируемых стентов Magmaris для лечения пациентов с ишемической болезнью сердца продемонстрировала высокую клиническую эффективность и безопасность в течение 12-ти месячного периода наблюдения.*
Ключевые слова: *ишемическая болезнь сердца, биодеградируемые стенты, эндоваскулярное лечение*

[1]Қ.С.Алимбаев, [1]М.А.Арипов, [2] Б.А.Айнабекова, [1]А.Ю.Гончаров, [1]А.А.Мусаев
[1]КеАҚ «Ұлттық ғылыми медициналық орталық», Астана, Қазақстан
[2] КеАҚ «Астана медицина университеті», Астана, Қазақстан

ЖҮРЕКТІҢ ИШЕМИЯЛЫҚ АУРУЫ БАР НАУҚАСТАРДЫ ЕМДЕУ КЕЗІНДЕ БИОДЕГРАДАЦИЯЛАНАТЫН СТЕНТТЕРДІ ҚОЛДАНУДЫҢ ТИІМДІЛІГІ МЕН ҚАУІПСІЗДІГІ

Түйін: Коронарлық артериялардың атеросклерозын эндоваскулярлық емдеу әдістері жетілген сайын, имплантациядан кейін кезең-кезеңімен резорбциямен сипатталатын биодеградацияланатын стенттер жасалып шығарылды. Бұл жұмыстың мақсаты жүректің ишемиялық ауруы бар пациенттерге Magmaris (Biotronik, Switzerland) биодеградацияланатын стентті имплантациялаудың тиімділігі мен қауіпсіздігін бір орталықты проспективті зерттеудің нәтижелерін ұсыну. Алынған мәліметтерге сәйкес, сәтті орындалған стенттеудің нәтижесі 100% барлық жағдайда қолайлы болды - рестеноз жағдайларының саны жүрек-қан тамырлары және церебральды оқиғалар мен әртүрлі себептерден өлім-

[1]K.Alimbayev, [1]M.Aripov, [2] B.Ainabekova, [1]A.Goncharov, [1]A.Mussayev
[1] NPJSC «National scientific medical centre», Astana, Kazakhstan
[2] NPJSC «Astana medical university», Astana, Kazakhstan

EFFICACY AND SAFETY OF THE USE OF BIORESORBABLE STENTS FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

Resume: With the improvement of endovascular methods of treatment of atherosclerosis of the coronary arteries, bioresorbable stents were developed, characterized by gradual resorption after implantation. The purpose of this work was to present the results of a single-center prospective study of the efficacy and safety of implantation of a biodegradable Magmaris stent (Biotronik, Switzerland) in patients with coronary heart disease. According to the data obtained, successful stenting was performed in 100% of cases with favorable outcomes – the number of cases of restenosis was detected only in 1 case (5%) in the absence of mortality from any causes, cardiovascular and cerebral events. There was also a statistically significant decrease in the functional class of angina pecto-

жітім болмаған кезде тек 1 жағдайда (5%) анықталды. Сондай – ақ, стенттеу процедурасынан кейін Канада жүрек-қан тамырлары ауруларын зерттеу қоғамының (Canadian Cardiovascular Society, CCS) классификациясына сәйкес күштемелі стенокардияның функциональды класының және Нью-Йорк жүрек ассоциациясының (NYHA) классификациясына сәйкес жүрек жеткіліксіздігі белгілерінің айтарлықтай статистикалық төмендеуі анықталды. Зерттеу нәтижесінде жүректің ишемиялық ауруы бар науқастарды емдеу үшін биодеградацияланатын Marmaris стенттерін имплантациялау 12 айлық бақылау кезеңінде жоғары клиникалық тиімділік пен қауіпсіздікті көрсетті.

Түйінді сөздер: жүректің ишемиялық ауруы, биодеградацияланатын стент, эндоваскулярлық емдеу әдістері

ris according to the classification of the Canadian Society for the Study of Cardiovascular Diseases (Canadian Cardiovascular Society, CCS) and the severity of symptoms of heart failure according to the classification of the New York Heart Association (NYHA) after the stenting procedure. As a result of the study, implantation of biodegradable Marmaris stents for the treatment of patients with coronary heart disease demonstrated high clinical efficacy and safety during a 12-month follow-up period.

Keywords: coronary heart disease, bioresorbable stents, endovascular methods of treatment

Введение. Эндоваскулярные методы лечения пациентов с ишемической болезнью сердца являются динамически развивающейся областью медицины. Актуальность оптимизации методов лечения данной когорты пациентов обусловлена лидирующим положением заболеваний сердечно-сосудистой системы в структуре показаний для госпитализации и летальности во всем мире [1]. На смену первым стентам, терапевтический принцип которых заключался в формировании каркаса для расширения суженного коронарного сосуда, были разработаны стенты с лекарственным покрытием [2]. Данная технология за счет постепенного дозированного выделения лекарственного препарата в просвет сосуда и саму сосудистую стенку позволяла снизить частоту нежелательных явлений в виде развития рестеноза коронарной артерии, требующего проведения повторного вмешательства пациенту для реваскуляризации, до 4-8,8%, в то время как при имплантации голометаллических стентов рестеноз регистрировался в 20-30% случаев [1-3]. Применение стентов с лекарственным покрытием демонстрировало лучшие показатели клинической и ангиографической эффективности ввиду уменьшения сроков репарации сосудистой стенки и меньшим объемом воспаления [2,3]. Однако, согласно результатам клинических наблюдений пациентов, после процедуры стентирования данными видами стентов, полностью исключить нежелательные эффекты внедрения инородного материала в просвет коронарного сосуда не удалось, частота рестенозов возрастала в отдаленном периоде наблюдений и достигала 9,9-13,5% в течение 2х лет, у 0,3% прооперированных пациентов регистрировались случаи развития позднего и очень позднего тромбоза [3]. Следующим этапом совершенствования эндоваскулярного лечения пациентов с ишемической болезнью сердца было создание биодеградируемых стентов, характеризующихся постепенным рассасыванием материалов в коронарном сосуде, что обеспечивало поэтапную эндотелизацию пораженного участка при минимизации процессов локального воспаления, пролиферации и, в конечном этапе, уменьшении риска формирования рестеноза [4-6]. Несмотря на очевидные преимущества и перспективы применения биодеградируемых стентов для эндоваскулярного лечения пациентов с поражением коронарных сосудов имеются определенные сложности операции ввиду технических особенностей - требуются определенный опыт интервенционного хирурга для успешной имплантации в пораженный сосуд, сама конструкция стента достаточно хрупкая, что также необходимо учитывать при выполнении процедуры, также отмечается достаточно высокая их себестоимость [4,5].

Таким образом, продолжается поиск наиболее оптимальных стентов с более низкой частотой развития рестеноза для наиболее лучшего клинического исхода у пациентов с поражением коронарных сосудов при высокой технической эффективности выполнения самой процедуры. Дискутабельным также является определение вида стента для имплантации в зависимости от особенностей поражения коронарного русла в отдельных клинических случаях, требующих коллегиального решения команды сердца (Heart Team). Значимым направлением для изучения являются определение факторов, влияющих на исход выполнения реваскуляризации тем или иным видом стентов. По мере накопления практического опыта применения новых видов стентов в медицинском сообществе расширяется объем знаний ключевых критериев для более оптимального отбора пациентов на данную процедуру, технических особенностей имплантации стентов, тактики дальнейшего ведения, конечной оценки непосредственных и отдаленных результатов стентирования. Нами представлен клинический опыт выполнения имплантации биодеградируемых стентов для лечения пациентов с ишемической болезнью сердца с оценкой эффективности и безопасности данной процедуры во время 12 месячного послеоперационного наблюдения.

Материалы и методы: нами было проведено одноцентровое проспективное исследование с последовательным включением пациентов с ишемической болезнью сердца, которым была проведена имплантация биодеградируемого стента Magmaris (Biotronik,

Switzerland) в период с 1 ноября 2019 года по декабрь 2021 года. Критериями включения явились: верифицированое поражение коронарных артерий ангиографическим методом, подписанное добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критериями исключения были наличие хронической окклюзии коронарного сосуда, кальциноз, острый инфаркт миокарда, рестеноз ранее имплантированного стента.

Данное исследование было проведено в соответствии с принципами Хельсинской декларации, имеется одобрение Локального Этического комитета. Всем пациентам помимо общеклинических исследований выполнялась оценка липидного спектра, электрокардиограмма, эхокардиография. Динамическое наблюдение проводилось в течении 12 месяцев с оценкой проходимости коронарных артерий ангиографическим методом. Первичной конечной точкой наблюдения явились: смерть от любых причин, цереброваскулярные и сердечно-сосудистые события. Вторичной конечной точкой наблюдения были развитие рестеноза и позднего тромбоза.

Статистический анализ выполнялся с помощью программы IBM SPSS Statistics версия 20.0 (IBM, USA). Основными переменными для анализа были клинические параметры пациентов – возраст, пол, сопутствующие заболевания, наличие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, класс сердечной недостаточности, пораженная коронарная артерия, протяженность поражения сосуда, длительность и объем рентгенологической нагрузки, наличие рестеноза, церебральных и сердечно-сосудистых событий в период наблюдения. Отображение количественных переменных представлено рассчитанной Медианой (Me) и стандартным отклонением (Standart deviation, SD), качественные переменные указаны в виде абсолютных чисел с рассчетом доли в виде %. Выявленные различия считались статистически значимыми при расчетной величине равной $p<0,05$.

Результаты: Общее количество наблюдений составило 20 случаев имплантации биодеградируемого стента Magmaris пациентам с ишемической болезнью сердца в возрасте от 41 до 84 лет. Медиана возраста пациентов составила 63,0±5,3 лет (Me±SD), мужчин – 17 (85%), женщин – 3 (15%). Причем, распределение по возрастным группам было следующим: в группе 40-49 лет было только 2 мужчин (11,7%), в группе 50-59 лет - 4 мужчин (23,5%) и 2 женщин (66,6%), 60-69 лет - 8 мужчин (47,0%), старше 70 лет - 3 мужчин (17,6%) и 1 женщина (33,3%). Основные клинические характеристики пациентов, такие как сопутствующие заболевания, предшествующие сердечно-сосудистые события согласно данным анамнеза, выраженность симптомов стенокардии напряжения согласно классификации Канадского общества по изучению сердечно – сосудистых заболеваний (Canadian Cardiovascular Society, CCS), наличие сердечной недостаточности с указанием класса согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (New York Heart Association, NYHA), особенности лекарственной терапии – назначение и применение двойной антитромбоцитарной терапии, гиполипидемической терапии представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Клиническая характеристика пациентов

	Magmaris (n=20)	
	n	%
Сопутствующие заболевания и факторы риска:		
Артериальная гипертензия	18	90,0
Гиперхолестеринемия	17	85,0
Сахарный диабет	6	30,0
Курение	7	35,0
ХОБЛ	1	5,0
Предшествующие интервенционные вмешательства	13	65,0
Инфаркт миокарда в течение <90 дней	1	5,0
Церебро-васкулярные заболевания	8	40,0
Заболевания периферических артерий	6	30,0
Индекс массы тела:		
< 18.5	0	0
18.5 – 24,9	3	15,0
25 – 29,9	10	50,0
30-34,9	4	20,0
35-39,9	3	15,0

40 и более	0	0
Класс стенокардии напряжения (CCS)		
I	0	0
II	8	40,0
III	12	60,0
IV	0	0
Класс сердечной недостаточности (NYHA)		
I	3	15,0
II	16	80,0
III	1	5,0
IV	0	0
Лекарственная терапия		
ДАТ	20	100
Статины	18	90,0

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ДАТ – двойная антитромбоцитарная терапия, NYHA – New York Heart Association, CCS- Canadian Cardiovascular Society

Наиболее частым коронарным сосудом для проведения имплантации стента явилась правая коронарная артерия (65%). Технические характеристики проведенного стентирования представлены в таблице 2. Дальнейшее послеоперационное наблюдение осуществлялось в течение 12 месяцев. Во время периода наблюдения за пациентами после выполнения имплантации биодеградируемых стентов производилась оценка развившихся осложнений, развитие рестеноза, церебральных и сердечно-сосудистых событий. Так, таких осложнений как смерть пациента, инфаркт миокарда, инсульт, поздний тромбоз зафиксировано не было. У одного пациента после стентирования развился рестеноз (5%).

Также был проведен анализ динамики выраженности симптомов стенокардии напряжения согласно классификации Канадского общества по изучению сердечно – сосудистых заболеваний (Canadian Cardiovascular Society, CCS) и изменений тяжести проявлений сердечной недостаточности согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) после выполнения процедуры имплантации биодеградируемых стентов (Таблица 3).

Обсуждение: Согласно представленным результатам, наибольшую часть группы наблюдения составили пациенты мужского пола (85%) в возрасте от 60 до 69 лет (47%). Обращает на себя внимание высокий процент наличия фоновой артериальной гипертензии (90% случаев) и гиперхолестеринемии (85%) среди исследуемых пациентов с ишемической болезнью сердца. Наличие таких факторов риска как курение и ожирение 1 и 2 степеней было у трети обследованных (35%). Причем, ровно половина обследованных пациентов с поражением коронарных сосудов имела избыточный вес (50%). Также, в каждом третьем случае (30%) имелся сахарный диабет 2 типа в анамне-

Таблица 2 - Технические характеристики проведенного стентирования

	Magmaris (n=20)	
	n	%
Целевой сосуд для стентирования		
Правая коронарная артерия	13	65
Левая коронарная артерия	7	35
Размер установленного стента:		
3,0x15 мм	6	30
3,0x20 мм	8	40
3,5x25 мм	6	30
Длительность рентгенологической нагрузки, мин, (Me±SD)	8,18±4,8	
Объем рентгенологической нагрузки, мЗв, (Me±SD)	69,12±12,2	

Таблица 3 - Динамика выраженности симптомов стенокардии напряжения и сердечной недостаточности в период наблюдения после стентирования

	До (n/%)	После (n/%)	p
Класс стенокардии напряжения (CCS)			
I	0	20 (100)	0,0012
II	8 (40)	0	
III	12 (60)	0	
IV	0	0	
Класс сердечной недостаточности (NYHA)			
NYHA I	3 (15)	13 (65)	0,002
NYHA II	16 (80)	7 (35)	0,023
NYHA III	1 (5)	0	0,000
NYHA IV	0	0	-

зе, что значительно повышало риск сердечно-сосудистых осложнений у пациента. Полученные результаты согласуются с данными крупных рандомизированных контролируемых исследований о факторах риска развития поражений коронарных артерий и сердечно-сосудистых осложнений в общей популяции и важности определения их с последующей модификацией для улучшения прогноза заболевания [7].

При дальнейшем анализе анамнеза пациентов было установлено, что более половины обследованных имели предшествующие интервенные вмешательства (65%), в одном случае был инфаркт миокарда (5%) в период менее 90 дней. Треть пациентов имела цереброваскулярные заболевания и поражение периферических артерий (40% и 30% соответственно), что также повышало вероятность поражения и коронарных сосудов, а также значительно ухудшало прогноз заболевания [7].

В клинической картине наблюдались симптомы как недостаточности коронарного кровотока, так и сердечно-сосудистой недостаточности. Более половины пациентов имели симптомы 3-го класса стенокардии напряжения (60%), 40% - второго. Также, большая часть пациентов (80%) была отнесена ко второму классу недостаточности кровообращения по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), только в одном случае наблюдался третий класс недостаточности (5%) (Таблица 1).

Таким образом, перед выполнением процедуры стентирования был определен клинический и коморбидный профиль всех пациентов, проведена оценка риска сердечно-сосудистых осложнений, также оценивались функциональные показатели деятельности сердца и проведена ангиография.

Согласно результатам коронароангиографии наиболее частым объектом поражения явилась правая коронарная артерия (65%), в трети случаев был установлен стеноз левой коронарной артерии (35%). При выполнении стентирования несколько чаще применялся стент размером 3,0х20мм (40%), в то время как стенты 3,0х15мм и 3,5х25мм были имплантированы равному количеству пациентов (в 30% случаев каждый). Эффективность имплантации биодеградируемых стентов составила 100% - во всех 20 представленных клинических случаях не было технических сложностей при выполнении стентирования, длительность рентгеноскопии составила среднем 8,18±4,8 минут, объем рентгенологической нагрузки - 69,12±12,2 мЗв. Полученные результаты имплантации биодеградируемого стента Magmaris полностью сопоставимы с опубликованными данными мультицентровых исследований BIOSOLVE II, BIOSOLVE III и BIOSOLVE IV с общей популяцией более 1500 пациентов, в которых диаметр целевого сосуда для имплантации колебался от 2,2-3,7мм и была достигнута эффективность процедуры в 98%, 100% и 98,5% случаев соответственно [4].

Наиболее значимым показателем в период динамического наблюдения явилась оценка достижения первичной конечной точкой исследования. Согласно полученным результатам нашего исследования случаев летальности от любых причин, развития инфаркт миокарда и инсультов не было (0%). В то время как согласно результатам исследования BIOSOLVE II частота развития первичной конечной точки (Смерть, развитие инфаркта миокарда) в течение первых 12-ти месяцев после имплантации составила 3,4%, а в исследовании BIOSOLVE IV – 4,3% [4].

Рестеноз в группе наблюдения согласно контрольно выполненной коронароангиографии был выявлен только в 1 случае (5%): у пациента 62-х лет, с сопутствующими артериальной гипертензией, инсулин-потребным сахарным диабетом и атеросклерозом брахиоцефальных артерий, которому была проведена имплантация стента в правую коронарную артерию. В данном клиническом случае, несмотря на принимаю двойную антитромбоцитарную и гиполипидемическую терапию, развился рестеноз (более 60%) спустя 14 месяцев после имплантации биодеградируемого стента

Magmaris. Данный процент развития рестенозов сопоставим с опубликованными результатами мировых исследований биодеградируемых стентов [4-6].Случаев развития позднего тромбоза в нашей группе наблюдения выявлено не было, что также согласуется с результатами исследований BIOSOLVE II и BIOSOLVE III, где также не наблюдалось данное осложнение. Развитие тромбоза у пациентов согласно результатам указанных выше исследований после имплантации биодеградируемого стента Magmaris было описано только в одном случае (0,3%) в течение 10 дней после процедуры у пациента с выраженнным кальцинозом коронарного сосуда [4].

При анализе клинической эффективности нами были получены статистически значимые показатели уменьшения выраженности симптомов стенокардии напряжения и сердечно-сосудистой недостаточности (Таблица 3). Так, если на момент включения в исследование у большинства пациентов (60%) наблюдался третий функциональный класс стенокардии и у 80% исследованных был определен второй класс недостаточности кровообращения согласно классификациям Канадского общества по изучению сердечно – сосудистых заболеваний (Canadian Cardiovascular Society, CCS) и Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) соответственно, то во время динамического наблюдения данные показатели снизились: у всех прооперированных пациентов отмечалось значительное увеличение толерантности к физической нагрузке – первый функциональный класс стенокардии (100%, p=0,0012), симптомы сердечно-сосудистой недостаточности также статистически значимо регрессировали - второй класс (NYHA) был установлен в 35% случаев (p=0,023), в то время как у 65% пациентов после стентирования был верифицирован первый класс (NYHA) (p=0,002).

Таким образом, приведенные результаты и анализ с мировыми данными демонстрирует широкую перспективу применения биодеградируемого стента Magmaris в лечении пациентов с заболеваниями коронарных сосудов ввиду высокой эффективности и безопасности. Наиболее значимым ограничением проведенного исследования является малочисленность группы наблюдения, что требует дальнейшего наблюдения и включения большего количества пациентов в данное исследование для повышения статистической значимости полученных результатов.

Выводы: представленный нами клинический опыт имплантации биодеградируемых стентов для лечения пациентов с ишемической болезнью сердца продемонстрировал высокую клиническую эффективность и безопасность в течение 12-ти месячного периода наблюдения: отсутствие смертности и случаев развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий, частота развития рестеноза - 5%, достоверное снижение выраженности функционального класса стенокардии напряжения и симптомов сердечной недостаточности (p<0,05).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Alexandru Scafa Udris, Adelina-Gabriela Niculescu, Alexandru Mihai Grumezescu, and Elisabeta Bădilă Cardiovascular Stents: A Review of Past, Current, and Emerging Devices. Materials 2021;14:2498. https://doi.org/10.3390/ma14102498

2 Torii, S., Jinnouchi, H., Sakamoto, A. et al. Drug-eluting coronary stents: insights from preclinical and pathology studies. Nat Rev Cardiol 2020;17:37–51. https://doi.org/10.1038/s41569-019-0234-x

3 Hassan, S., Ali, M.N. & Ghafoor, B. Evolutionary perspective of drug eluting stents: from thick polymer to polymer free approach. J Cardiothorac Surg 2022;17:65. https://doi.org/10.1186/s13019-022-01812-y

4 Johan Bennett, Quentin De Hemptinne & Keir McCutcheon (2019) Magmaris resorbable magnesium scaffold for the treatment of coronary heart disease: overview of its safety and efficacy, Expert Review of Medical Devices 2019;16:9:757-769, https://doi.org/10.1080/17434440.2019.1649133

5 A.Hideo-Kajita, H.M. Garcia-Garcia, M. Haude et al. First Report of Edge Vascular Response at 12 Months of Magmaris, A Second-Generation Drug-Eluting Resorbable Magnesium Scaffold, Assessed by Grayscale Intravascular Ultrasound, Virtual Histology, and Optical Coherence Tomography. A Biosolve-II Trial Sub-Study. Cardiovascular Revascularization Medicine 2019;20(5): 392-398 https://doi.org/10.1016/j.carrev.2019.02.019

6 Verheye, S., Wlodarczak, A., Montorsi, P., Torzewski, J., Bennett, J., Haude, M., Starmer, G., Buck, T., Wiemer, M., Nuruddin, A., Yan, B. P., & Lee, M. K. BIOSOLVE-IV-registry: Safety and performance of the Magmaris scaffold: 12-month outcomes of the first cohort of 1,075 patients. Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions 2021;98(1):E1–E8. https://doi.org/10.1002/ccd.29260

7 J.Knuuti, W. Wijns, A. Saraste et all. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal 2020; 41(3): 407–477 https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425

REFERENCES

1 Alexandru Scafa Udris, Adelina-Gabriela Niculescu, Alexandru Mihai Grumezescu, and Elisabeta Bădilă Cardiovascular Stents: A Review of Past, Current, and Emerging Devices. Materials 2021;14:2498. https://doi.org/10.3390/ma14102498

2 Torii, S., Jinnouchi, H., Sakamoto, A. et al. Drug-eluting coronary stents: insights from preclinical and pathology studies. Nat Rev Cardiol 2020;17:37–51. https://doi.org/10.1038/s41569-019-0234-x

3 Hassan, S., Ali, M.N. & Ghafoor, B. Evolutionary perspective of drug eluting stents: from thick polymer to polymer free approach. J Cardiothorac Surg 2022;17:65. https://doi.org/10.1186/s13019-022-01812-y

4 Johan Bennett, Quentin De Hemptinne & Keir McCutcheon (2019) Magmaris resorbable magnesium scaffold for the treatment of coronary heart disease: overview of its safety and efficacy, Expert Review of Medical Devices 2019;16:9:757-769, https://doi.org/10.1080/17434440.2019.1649133

5 A.Hideo-Kajita, H.M. Garcia-Garcia, M. Haude et al. First Report of Edge Vascular Response at 12 Months of Magmaris, A Second-Generation Drug-Eluting Resorbable Magnesium Scaffold, Assessed by Grayscale Intravascular Ultrasound, Virtual Histology, and Optical Coherence Tomography. A Biosolve-II Trial Sub-Study. Cardiovascular Revascularization Medicine 2019;20(5): 392-398 https://doi.org/10.1016/j.carrev.2019.02.019

6 Verheye, S., Wlodarczak, A., Montorsi, P., Torzewski, J., Bennett, J., Haude, M., Starmer, G., Buck, T., Wiemer, M., Nuruddin, A., Yan, B. P., & Lee, M. K. BIOSOLVE-IV-registry: Safety and performance of the Magmaris scaffold: 12-month outcomes of the first cohort of 1,075 patients. Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions 2021;98(1):E1–E8. https://doi.org/10.1002/ccd.29260
7 J.Knuuti, W. Wijns, A. Saraste et all. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal 2020; 41(3): 407–477 https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425

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
Алимбаев Кайсар Серикович – PhD докторант 3-го года обучения, врач интервенционный кардиолог НАО «Национальный научный кардиохирургический центр», Астана, Казахстан e-mail: +7 707 250 50 32, alimbaev_k@inbox.ru
Арипов Марат Асанович – д.м.н., директор клинико-академического департамента НАО «Национальный научный кардиохирургический центр», врач интервенционный кардиолог, Астана, Казахстан e-mail: dr.aripov@gmail.com, Астана, Казахстан
Айнабекова Баян Алькеновна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Казахстан e-mail: ajjnabekva@rambler.ru, https://orcid.org/0000-0002-5427-3931
Гончаров Алексей Юрьевич – PhD, заведующий отделением интервенционной кардиологии НАО «Национальный научный кардиохирургический центр», врач интервенционный кардиолог, Астана, Казахстан e-mail: goncharov_ay@mail.ru
Мусаев Абдурашид Абдуганиевич - PhD, заведующий отделением лаборатории катетеризации НАО «Национальный научный кардиохирургический центр», врач интервенционный кардиолог, Астана, Казахстан e-mail: abdu5@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-5440-691X

Авторлар туралы ақпарат:
Алимбаев Кайсар Серикұлы – 3-ші оқу жылы PhD докторанты, КеАҚ «Ұлттық ғылыми медициналық орталық» интервеционды кардиолог дәрігеді, Астана, Қазақстан e-mail: alimbaev_k@inbox.ru +7 707 250 50 32
Арипов Марат Асанұлы – медицина ғылым докторы, КеАҚ «Ұлттық ғылыми медициналық орталық» клинико-академиялық департаментінің директоры, интервеционды кардиолог дәрігеді, Астана, Қазақстан, e-mail: dr.aripov@gmail.com, Астана, Казахстан
Айнабекова Баян Алькенқызы – медицина ғылым докторы, профессор, «Астана медицина университеті» КеАҚ гастроэнтерология, эндокринология және пульмонология курсымен ішкі аурулар кафедрасының меңгерушісі, Астана, Қазақстан, e-mail: ajjnabekva@rambler.ru, https://orcid.org/0000-0002-5427-3931
Гончаров Алексей Юрьевич – PhD, КеАҚ «Ұлттық ғылыми медициналық орталық» интервеционды кардиология бөлімінің меңгерушісі, интервеционды кардиолог дәрігеді, Астана, Қазақстан, e-mail: goncharov_ay@mail.ru
Мусаев Абдурашид Абдуганиұлы - PhD, КеАҚ «Ұлттық ғылыми медициналық орталық» лаборатория катетеризация бөлімінің меңгерушісі, интервеционды кардиолог дәрігеді, Астана, Қазақстан, Астана, Казахстан e-mail: abdu5@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-5440-691X

Information about the authors:
Alimbayev Kaisar – 3d year PhD student, interventional cardiologist of NpJSC «National scientific medical center», Astana, Kazakhstan e-mail: alimbaev_k@inbox.ru +7 707 250 50 32
Aripov Marat – DMSc, director of the clinic and academicals department of NpJSC «National scientific medical center», interventional cardiologist, Astana, Kazakhstan e-mail: dr.aripov@gmail.com
Ainabekova Bayan – DMSc, professor, chair of the Internal Medicine with courses of Gastroenterology, Endocrinology, Rheumatology and Pulmonology department of NpJSC «Astana medical university», Astana, Kazakhstan, e-mail: ajjnabekva@rambler.ru, Астана, Казахстан https://orcid.org/0000-0002-5427-3931
Goncharov Alexey – PhD, the head of interventional cardiology department of NpJSC «National scientific medical canter», interventional cardiologist, Astana, Kazakhstan, e-mail: goncharov_ay@mail.ru
Mussayev Abdurashid - PhD, the head of catheterization laboratory department of NpJSC «National scientific medical center», interventional cardiologist, Astana, Kazakhstan, e-mail: abdu5@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-5440-691X

Алынды: 24.03.2023 / Қабылданды: 30.03.2023 / Онлайн жарияланды: 31.08.2023
УДК 616.379-008.64-053.2
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.92.20.004

Н.Н. Бекенов[1], К.С. Кемельбеков[1], Г.М. Даткаева[1], Ж.К. Жумабеков[1], М.Б. Мақсұт[1], М.А. Оспанбекова[1], П.Е. Калменова[2]
[1]Оңтүстік Қазақстан медициналық академиясы, Шымкент, Қазақстан Республикасы
[2]Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Шымкент, Қазақстан Республикасы

БІРІНШІ ТИПТІ ҚАНТ ДИАБЕТІМЕН АУЫРАТЫН БАЛАЛАРДАҒЫ УЛЬТРАҚЫСҚА ПРЕПАРАТПЕН ИНСУЛИН ТЕРАПИЯСЫ

Түйін: *1 типті қант диабеті - бұл ерте мүгедектіктің және пациенттердің өмір сүру ұзақтығының төмендеуінің себептері болып табылатын арнайы асқынулардың дамуымен сипатталатын ауыр созылмалы ауру. Қант диабетінің асқынуының дамуындағы негізгі зақымдаушы фактор созылмалы гипергликемия болып табылады. Осыған байланысты, қантты диабеттің I типімен ауыратын балаларда компенсацияға жету және оны қолдауда ультрақысқа уақыттық инсулин препараттарын қолдану үлкен маңызға ие. Биосинтетикалық инсулин ең жоғары тазалыққа, биологиялық сәйкестікке және қауіпсіздікке ие. Адам гендік-инженерлік инсулині емдеу үшін препарат таңдауда басымдыққа ие болатын ең қажетті инсулин болып табылады. Адам гендік-инженерлік инсулинін тағайындау – қантты диабетті емдеудің тиімді нұсқасы ғана емес, сонымен қатар кеш қантамырлық асқынулардың алдын алудың негізгі факторы.*

Зерттеу мақсаты *ультрақысқа инсулин препараттарын қолдану аясында тамақтан кейінгі гликемияны бағалау.*

Зерттеу материалы мен әдістері. Зерттеу Шымкент қалалық №6 емханасының базасында жүргізілді. 1 типті қант диабетімен ауыратын 6 жастан 17 жасқа дейінгі 20-ға жуық балалар мен жасөспірімдер тексерілді. Балалар инсулин терапиясын болюсті препарат ретінде ультрақысқа әсер ететін Хумалогты қолдана отырып, қарқынды схема бойынша алды. Аурудың өтемақы деңгейін ескере отырып, балалар екі топқа бөлінді. 1 типті қант диабетімен ауыратын балаларда клиникалық өтемақы деңгейі төменде көрсетілген критерийлерге сәйкес бағаланды.

Нәтижелері. *Сәйкесінше, қант диабетімен ауыратын өтелген балалардан алынған мәліметтер, тамақ жүктемесінен кейін гликемияның максималды көтерілуі тамақтанғаннан кейін 30 минуттан кейін пайда болады. Кейінгі кезеңдерде гликемия көрсеткіштері біртіндеп төмендеп, бақылаудың соңына қарай минимумға жетті. Зерттеу көрсеткендей, тамақтан кейінгі гликемия сандары қатаң тұрақты емес.*

Қорытынды. *Тамақтан кейінгі гликемияның мәні дененің инсулинмен қамтамасыз етілуіне байланысты. Хумалог инсулинінің ультрақысқа препаратын қолданатын емделушілерде инсулин терапиясының режимін икемді түрде реттеу мүмкіндігі пайда болды. Бұл инсулинді балалар мен жасөспірімдерде қолдану 1 типті қант диабетін өтеудің мақсатты көрсеткіштеріне қол жеткізуге мүмкіндік береді.*

Түйінді сөздер: *қант диабеті, инсулин, емдеу, асқынулар, декомпенсация, диеталық терапия, гормон, бақылау, бағалау, өтемақы.*

Н.Н. Бекенов[1], К.С. Кемельбеков[1], Г.М. Даткаева[1], Ж.К. Жумабеков[1], М.Б. Максут[1], М.А. Оспанбекова[1], П.Е. Калменова[2]

[1]Южно-Казахстанская медицинская академия, г. Шымкент, Республика Казахстан

[2]Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Яссави, г. Шымкент, Республика Казахстан

ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ УЛЬТРАКОРОТКИМ ПРЕПАРАТОМ У ДЕТЕЙ, БОЛЕЮЩИХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

Резюме: Сахарный диабет 1 типа это тяжелое хроническое заболевание, характеризующееся развитием специфических осложнений, являющихся причинами ранней инвалидизации и снижения продолжительности жизни пациентов. Главным повреждающим фактором при развитии осложнений диабета является хроническая гипергликемия. Большое значение в достижении и поддержании компенсации у больных детей сахарным диабетом 1 типа имеет значение применения ультракоротких препаратов инсулина. Биосинтетический инсулин обладает самой высокой чистотой и биологической совместимостью и безопасностью. Человеческие генноинженерные инсулины являются лучшими инсулинами, которые должны иметь преимущество при выборе препарата для лечения. Назначение человеческого генноинженерного инсулина – это не только оптимальный вариант лечения сахарного диабета, но и ключевой фактор профилактики поздних сосудистых осложнений.

Цель данной работы оценка постпрандиальной гликемии на фоне применения ультракоротких препаратов инсулина.

Материал и методы. Исследование было проведено на базе Шымкентской городской поликлинике №6. Обследовано 20 детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет, больных сахарным диабетом 1 типа. Дети получали инсулинотерапию по интенсифицированной схеме с использованием в качестве болюсного препарат ультракороткого действия Хумалог. С учетом уровня компенсации заболевания дети были разделены на две группы. У детей болеющих сахарным диабетом 1 типа была проведена оценка уровня клинической компенсации по критериям указанным ниже.

Результаты. Соответственно полученным данным у компенсированных детей с диабетом, максимальный подъем гликемии после пищевых нагрузок происходит через 30 минут после еды. В последующие сроки показатели гликемии прогрессивно снижались достигая минимума к концу наблюдения. Проведенное исследование показало, что цифры постпрандиальной гликемии не являются строго постоянными величинами.

Выводы. Значения постпрандиальной гликемии зависят от обеспеченности организма инсулином. У пациентов использующих ультракороткий препарат инсулина Хумалог появилась возможность более гибко регулировать режим инсулинотерапии. Применение данного инсулина у детей и подростков позволяет достичь целевых показателей компенсации сахарного диабета 1 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулин, лечение, осложнения, декомпенсация, диетотерапия, гормон, контроль, оценка, компенсация.

Nurlan N. Bekenov[1], Kanatzhan S. Kemelbekov[1], Gulmira M. Datkayeva[1], Zharylkap K. Zhumabekov[1], Maya B. Maksut[1], Meruyert A. Ospanbekova[1], Perizat E. Kalmenova[2]

[1]South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan

[2]Khoja Ahmed Yassawi International Kazakh-Turkish University, Shymkent, Republic of Kazakhstan

THERAPY WITH AN ULTRA-SHORT-ACTING INSULIN IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES

Resume: Type 1 diabetes mellitus is a severe chronic disease characterized by the development of specific complications that are the causes of early disability and reduced life expectancy of patients. The main damaging factor in the development of diabetes complications is chronic hyperglycemia. The use of ultrashort-acting insulin is of great importance in achieving and maintaining compensation in patients with type 1 diabetes mellitus. Biosynthetic insulin has the highest purity and biological compatibility and safety. Human genetically engineered insulins are the best insulins that should have an advantage when choosing a drug for treatment. The appointment of human genetically engineered insulin is not only the best option for the treatment of diabetes mellitus, but also a key factor in the prevention of late vascular complications.

Purpose to evaluate postprandial glycaemia against the background of ultra-short acting insulin therapy.

Material and methods. The study was conducted on the Shymkent city hospital №6. There were examined 20 children and adolescents aged from 6 to 17 years old with diabetes mellitus type 1. Children received insulin therapy according to an intensified scheme. Humalog were used as a bolus drug of ultra-short action. The children were divided into two groups according to their level of disease compensation. Children with type 1 diabetes mellitus were evaluated for clinical compensation according to the criteria mentioned below.

Results. According to the data obtained in compensated children with diabetes, the maximum rise in glycaemia after nutritional loads occurred 30 minutes after a meal. Subsequently, glycaemic values progressively decreased, reaching a minimum at the end of observation. The study showed that the figures of postprandial glycaemia are not strictly constant.

Conclusions. Values of postprandial glycaemia depend on insulin availability. Patients using Humalog, an ultra-short formulation of insulin, have the ability to adjust their insulin therapy regimen more flexibly. Use of this insulin in children and adolescents helps to achieve the targets of compensation for type 1 diabetes mellitus.

Keywords: diabetes mellitus, insulin, treatment, complications, decompensation, diet therapy, hormone, control, evaluation, compensation.

Кіріспе. 1 типті қант диабеті - созылмалы гипергликемиямен сипатталатын ауыр ауру, бұл ерекше асқынулардың дамуына әкеледі. Созылмалы гипергликемия 1 типті қант диабетімен ауыратын науқастарда ерте мүгедектіктің және өмір сүру ұзақтығының төмендеуінің себебі болып табылады. Асқынулардың дамуын бәсеңдету үшін көмірсулар алмасуын барынша өтеу мақсатында инсулиндердің жаңа түрлерін қолдану үлкен маңызға ие [1,2].

Инсулин терапиясының жетекші мәні метаболикалық ауысымдарды қалыпқа келтіру, энергия потенциалын қалпына келтіру және инсулин секрециясының физиологиялық профилін имитациялау болып табылады, бұл көмірсулар алмасуының нормаға жақын көрсеткіштеріне қол жеткізуге әкеледі. Қант диабетін емдеудегі қосымша жетістік терапияның барлық түрлерінің бір-бірімен үйлесімділігін қамтамасыз етеді, бұл пациенттің аурудың ауырлығын түсінуіне және оны бақылауға байланысты [3,4].

Инсулин терапиясын үнемі жетілдіру қажеттілігі 1 типті қант диабетіне тән микроваскулярлық асқынулардың жоғары даму жиілігіне байланысты. 1 типті қант диабетінің инсулин терапиясы табиғаты бойынша алмастырушы және оның табыстылығының ажырамас шарты болып табылады, сырттан енгізілетін инсулин препаратының қол жетімділігі [5,6]. Балалардағы 1 типті қант диабетінде біз көмірсулар алмасуын қалыпқа келтіруге кедергі келтіретін көптеген кедергілерді ескеруіміз керек. Қант диабетімен ауыратын балаларда көп жағдайда қандағы глюкозаның компенсаторлық мәндеріне аурудың басында, атап айтқанда аурудың ремиссия кезеңінде ғана қол жеткізуге болады. Аурудың тұрақты ағымымен ғана көмірсулар алмасуын нормогликемияға жақын параметрлер бойынша сақтауға болады, бірақ балалар мен жасөспірімдер арасындағы мұндай науқастардың саны аз [7,8].

Жоғары технологиялық гендік-инженерлік әдістер арқылы адам инсулинінің аналогтарын емдеу тәжірибесіне енгізу 1 типті қант диабетінің инсулин терапиясын жетілдіруде дамуды қамтамасыз етті [9].

1 типті қант диабетімен ауыратын балаларды емдеу негізгі мақсатқа жетуге бағытталуы керек - метаболикалық өзгерістерді және энергетикалық әлеуетті қалпына келтіру. Қант диабетін емдеудің негізгі әдістері: диета терапиясы, инсулин терапиясы, физикалық белсенділік. Емдеудің сәттілігі терапияның барлық түрлерінің бір-бірімен үйлесімділігін қамтамасыз етеді, бұл көбінесе пациенттің аурудың мәнін түсінуіне және оның ағымын бақылау мүмкіндігіне байланысты. Қант диабетін инсулинмен емдеу табиғи алмастыру болып табылады. Оның табысты болуының таптырмас шарты – эндогендік гормонның тапшылығына сырттан енгізілетін дәрінің сәйкестігі [10,11,12].

Бүгінгі күнде 1 типті қант диабетімен ауыратын науқастар үшін ең оңтайлы - күшейтілген немесе базальды-болюсті инсулин терапиясы. Оның мағынасы ұйқы безінің физиологиялық режимін имитациялау болып табылады, ол ұзартылған инсулин препараттарымен ультра қысқа препараттарды қолдану арқылы қол жеткізіледі [13,14].

Негізгі тамақ алдында енгізілетін ультра қысқа инсулин препараттары физиологиялық посталиментарлы гиперинсулинемияны тудырады және осылайша посталиментарлық гипергликемияны азайтуға көмектеседі. Тәулігіне бір рет енгізілетін ұзақ әсер ететін инсулин препараттары (ең жоғары тәуліктік әсерсіз әсер ету ұзақтығы 24 сағатқа дейін), базальды инсулинемияға ұқсайды [15,16,17].

1 типті қант диабетімен ауыратын науқастар үшін оңтайлы шешім - қарқынды инсулин терапиясы. Қазіргі әдебиеттерде адамның гендік-инженерлік инсулинін қолданғаннан кейінгі посталиментарлы гликемияға қатысты қолда бар мәліметтер аз. Тамақтанудан кейінгі гликемияға қатысты деректер әдетте санаулы, сонымен қатар бұл жұмыстарды шетелдік ғалымдар орындады, мұнда халықтың тамақтануы Қазақстандағыдан айтарлықтай айырмашылықтарға ие.

Зерттеу мақсаты: ультрақысқа инсулин препараттарын қолдану аясында тамақтан кейінгі гликемияны бағалау.

Зерттеу материалдары мен әдістері. Зерттеу Шымкент қалалық №6 емханасының базасында жүргізілді. 1 типті қант диабетімен ауыратын 6 жастан 17 жасқа дейінгі 20-ға жуық балалар мен жасөспірімдер тексерілді. Балалар инсулин терапиясын болюсті препарат ретінде ультрақысқа әсер ететін Хумалогты қолдана отырып, қарқынды схема бойынша алды. Аурудың өтемақы деңгейін ескере отырып, балалар екі топқа бөлінді: өтелген - 6 және декомпенсацияланған -14. Қант диабетімен ауыратын балалардың клиникалық өтемақы деңгейін бағалау келесі критерийлер бойынша жүргізілді:

1.науқастың әл-ауқаты (тестілеу кезінде кетоацидозды немесе гипогликемияны көрсететін типтік шағымдардың болуы немесе болмауы);

2.науқастың жалпы жағдайы (дене дамуын, тері жамылғысының, ауыз қуысының шырышты қабығының жай-күйін бағалау, асқазан-ішек жолдары тарапынан айқын патологияның болмауы);

3.зертханалық көрсеткіштер (аш қарынға және тамақтан кейін 2 сағаттан кейін гликемия туралы мәліметтер).

Зерттелген балалардағы көмірсулар алмасуының жай-күйі туралы оларды зерттеуді қосуға мүмкіндік берген нәтижелер 1-кестеде келтірілген. Қант диабетінің метаболикалық өтемақысының критерийлері ретінде халықаралық балалар мен жасөспірімдер қант диабеті қоғамының (ISPAD 2018) ұсыныстары қолданылды [18]. Өтелген науқастарда аш қарынға орташа гликемия өтемақы критерийлерінен аспады. Декомпенсацияланғандарда бұл көрсеткіш өтелгендермен салыстырғанда 1,3 есе өсті. Тамақтанғаннан кейін 2 сағаттан кейін екі топта да гликемия көрсеткіштері өсті, бірақ өтелген науқастарда гликемия өтемақы критерийлерінен аспады, декомпенсацияланған балаларда гликемия өтелгендерге қарағанда 1,5 есе көп болды. Зерт-

Кесте 1 - Қант диабетімен ауыратын балалардағы гликемия көрсеткіштері, оларды зерттеуге іріктеу кезенінде, ммоль/л

Топ	N	Гликемия	
		Тамаққа дейін	Тамақтанғаннан кейін 2 сағаттан кейін
Бірінші (өтелген)	6	5,6±1,3	8,7±3,6
Екінші (декомпенсацияланған)	14	8,2±3,4	13,5±4,1

Ескерту: n – балалар саны

телген декомпенсацияланған қант диабетімен ауыратын науқастар арасында айтарлықтай басымдық нақты жағдайды көрсетеді: 1 типті қант диабетімен ауыратын балалар популяциясында декомпенсацияланған науқастар да басым екені белгілі. Шетелдік авторлардың мәліметтері бойынша, 1 типті қант диабетімен ауыратын науқастардың популяциясында декомпенсацияланғандардың үлесі 80% құрайды.

Посталиментарлы гликемияны анықтау қарапайым тамақ қабылдау аясында жүргізілді. Тұтынылатын тағамның қызмет ету мөлшері 75 г-ға тең қант мәніне (ҚМ) сәйкес келді. Қант мәні өнімнің белгілі бір көлеміндегі ақуыздар санынан барлық көмірсулардың граммындағы + ½ мөлшері ретінде анықталды. Тағам дайындау стандартты технология мен бірыңғай рецепт бойынша жүргізілді [19,20]. Зерттеу түскі уақытта жүргізілді. Қажетті гликемияны есептеу үшін тамақтанар алдында және әр 30 минут сайын қалыпты тамақтанғаннан кейін 2,5 сағат ішінде зерттелді. Әрбір зерттеу гликемиялық қисықтың графигімен аяқталды.

Нәтижелері. Сәйкесінше, қант диабетімен ауыратын өтелген балалардан алынған мәліметтер, тамақ жүктемесінен кейін гликемияның максималды көтерілуі тамақтанғаннан кейін 30 минуттан кейін пайда болады. Кейінгі кезеңдерде гликемия көрсеткіштері біртіндеп төмендеп, бақылаудың соңына қарай минимумға жетті. Азық-түлік жүктемесінен кейін 2 сағаттан кейін өтелген науқастардағы гликемия деңгейі қант диабетін өтеу критерийлеріне сәйкес келді (Кесте 2).

Декомпенсацияланған кіші топтағы қант диабетімен ауыратын науқастарда, өтелгендер тобындағыдай, тамақтан кейін жарты сағаттан кейін максималды постпрандиальды гликемия пайда болды, сонымен бірге айтарлықтай жоғары сандарға жетті (Кесте 3).

Декомпенсацияланған кіші топта тамақтанғаннан кейін 2 сағаттан кейін гликемия рұқсат етілгеннен асып түсті. Зерттеу көрсеткендей, тамақтан кейінгі гликемия сандары қатаң тұрақты емес. Тамақтан кейінгі гликемияның мөлшеріне көптеген факторлар әсер етеді, ең алдымен инсулиннің эндогендік секрециясының жағдайы. 1 типті қант диабетіне тән абсолютті инсулин жеткіліксіздігі тамақтанғаннан кейін гликемияның жоғарылауына ықпал етеді. Аурудың декомпенсациясы кезінде гликемияның айтарлықтай жоғарылауы байқалады. Қорытындылай келе, жоғары медициналық технологиялардың қарқынды дамуына қарамастан, әр пациент үшін идеалды емдеудің бірыңғай тәсілі жоқ екенін атап өткен жөн. Инсулиннің жаңа аналогтарын және оларды енгізу тәсілдерін әзірлеу мамандардың, ең алдымен, педиатриялық практикада басты міндеті болып табылады. Жүргізілген зерттеу ультра қысқа инсулин препараттарының пайда болуына қарамастан, заманауи инсулин терапиясының мүмкіндіктері шектеулі екенін тағы да дәлелдеді. Әрине, бұл инсулин терапиясының негізгі талабын орындауға мүмкіндік бермейтін қолданыстағы инсулин препараттарының фармакокинетикасының ерекшеліктерімен байланысты, бұл инсулинемия деңгейінің әр кезеңінде гликемия деңгейіне толық сәйкестікті құру қажеттілігі болып табылады. Біздің деректерімізге сәйкес, өтелген науқастарда, әсіресе ультрақысқа инсулин препараттарын қабылдағандардағы зерттеудегідей, көмірсулардың тұрақты тағамдарын жеу тамақтан кейінгі гликемия көрсеткіштерін рұқсат етілген шектерде ұстауға мүмкіндік береді.

Қорытынды: Тамақтан кейінгі гликемияның мәні дененің инсулинмен қамтамасыз етілуіне байланысты.

Кесте 2 - Өтелген кіші топтағы тамақтан кейінгі гликемияның параметрлері

n	Тамаққа дейін	Тамақтағаннан кейін				
		Тамақтан соң 30 минуттан кейін	Тамақтан соң 1 сағаттан кейін	Тамақтан соң 1,30 сағаттан кейін	Тамақтан соң 2 сағаттан кейін	Тамақтан соң 2,30 сағаттан кейін
6	5,4±2,0	11,3±3,4	9,5±4,8	8,3±4,2	7,0±4,5	6,5±4,0

Кесте 3 - Декомпенсацияланған кіші топтағы тамақтан кейінгі гликемияның параметрлері

n	Тамаққа дейін	Тамақтағаннан кейін				
		Тамақтан соң 30 минуттан кейін	Тамақтан соң 1 сағаттан кейін	Тамақтан соң 1,30 сағаттан кейін	Тамақтан соң 2 сағаттан кейін	Тамақтан соң 2,30 сағаттан кейін
14	10,4 ±4,2	15,6 ±7,4	13,8 ±5,6	13,2 ±5,3	12,4 ±5,0	11,0 ±5,2

Хумалог инсулинінің ультрақысқа препаратын қолданатын емделушілерде инсулин терапиясының режимін икемді түрде реттеу мүмкіндігі пайда болды. Бұл инсулинді балалар мен жасөспірімдерде қолдану 1 типті қант диабетін өтеудің мақсатты көрсеткіштеріне қол жеткізуге мүмкіндік береді. Практикалық денсаулық сақтау саласына ультрақысқа инсулин препараттарын кеңінен енгізу ауыр тамырлы асқынулардың даму уақытын едәуір баяулатады, бұл пациенттердің өмір сүру ұзақтығына әсер етеді.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1 Сахарный диабет у детей и подростков: руководство для врачей / Под ред. И. И. Дедова, В. А. Петерковой, Т. Л. Кураевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 230-252с.
2 Петеркова В. А., Таранушенко Т. Е., Киселёва Н. Г. Нарушения углеводного обмена у детей: гипергликемии и сахарный диабет в практике педиатра // Медицинский совет. 2017. № 1. С. 220–224.
3 Платонов В.В., Скородок Ю.Л., Плотникова Е.В., Патракеева Е.М., Дубинина Т.А. «С глаз долой – из сердца вон?», или Перевод подростков с сахарным диабетом 1 типа во взрослую сеть // Лечащий Врач. 2021; 3 (24): 16-19.
4 The Calculating Boluses on Multiple Daily Injections (CBMDI) study: A randomized controlled trial on the effect on metabolic control of adding a bolus calculator to multiple daily injections in people with type 1 diabetes / M.D.R. Vallejo-Mora [et al.]// Journal of Diabetes. – 2017. – Vol. 9. – № 1. – P. 24-33.
5 American Diabetes Association. 12. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care 2018; 41 (Suppl. 1): S126–S136.
6 Bolus Calculator Reduces Hypoglycemia in the Short Term and Fear of Hypoglycemia in the Long Term in Subjects with Type 1 Diabetes (CBMDI Study) / M.D.R. Vallejo Mora [et al.] // Diabetes Technology & Therapeutics. – 2017. – Vol. 19. – № 7. – P. 402-409.
7 Clements M. A., Foster N. C., Maahs D. M., Schatz D. A., Olson B. A., Tsalikian E., for the T1D Exchange Clinic Network T1D Exchange Clinic Network. Hemoglobin A1c (HbA1c) changes over time among adolescent and young adult participants in the T1D exchange clinic registry // Pediatric Diabetes. 2016; 17 (5): 327-336.
8 Thalange N., Bereket A., Larsen J., Hiort L.C., Peterkova V. Treatment with insulin detemir or NPH insulin in children aged 2–5 yr with type 1 diabetes mellitus. Paediatr Diabet 2011; 21: 1399—5448.
9 Clements M. A., Foster N. C., Maahs D. M., Schatz D. A., Olson B. A., Tsalikian E., for the T1D Exchange Clinic Network T1D Exchange Clinic Network. Hemoglobin A1c (HbA1c) changes over time among adolescent and young adult participants in the T1D exchange clinic registry // Pediatric Diabetes. 2016; 17 (5): 327-336.
10 DiMeglio L. A., Acerini C. L., Codner E., Craig M. E., Hofer S. E., Pillay K., Maahs D. M. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents and young adults with diabetes // Pediatric Diabetes. 2018; 19 (Suppl. 27): 105-114.
11 Elaine E. Sanderson, Mary B. Abraham, Grant J. Smith, Jenny A. Mountain, Timothy W. Jones and Elizabeth A. Davis Continuous Glucose Monitoring Improves Glycemic Outcomes in Children With Type 1 Diabetes: Real-World Data From a Population- Based Clinic // Diabetes Care 2021 Sep; 44 (9): e171-e172.
12 Garvey K. C., Foster N. C., Agarwal S., DiMeglio L. A., Anderson B. J., Corathers S. D., et al. Health care transition preparation and experiences in a U.S. National Sample of Young adults with type 1 Diabetes // Diabetes Care. 2017; 40 (3): 317- 324.
13 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland // Journal Of The Diabetes Poland. 2020; № 1. Vol. 9-12.
14 Joshua S. Borusa, Lori Laffel. Adherence challenges in the management of type 1 diabetes in adolescents: prevention and intervention // Curr Opin Pediatr. 2010 Aug; 22 (4): 405–411.
15 Karishma A. Datye, Daniel J. Moore, William E. Russell, Sarah S. Jaser Review of Adolescent Adherence in Type 1 Diabetes and the Untapped Potential of Diabetes Providers to Improve Outcomes // Curr Diab Rep. 2015 Aug; 15 (8): 621.
16 Nicolai A. Lund-Blix, Fran Dong, Karl Mårild, Jennifer Seifert, Anna E. Barón, Kathleen C. Waugh, Geir Joner, Ketil Stordal, German Tapia, Lars C. Stene, Randi K. Johnson, Marian J. Rewers and Jill M. Norris Gluten Intake and Risk of Islet Autoimmunity and Progression to Type 1 Diabetes in Children at Increased Risk of the Disease: The Diabetes Autoimmunity Study in the Young // Diabetes Care 2019 May; 42 (5): 789-796.
17 Viguiliouk E, Nishi SK. TMS W, Sievenpiper J. Point: glycemic index an important but oft misunderstood marker of carbohydrate quality. Cereal Foods World 2018; 63:158-64. 18. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E et al. ISPAD Clinical
18 Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. Pediatr Diabetes 2018; 19 (Suppl. 27): 105–114.
19 ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. Pediatric Diabetes 2014; 15 (Suppl. 20): 1–290. DOI: 10.1111/pedi.12182
20 Mechanick JI, Marchetti AE, Apovian C, et al. Diabetes-specific nutrition algorithm: a transcultural program to optimize diabetes and prediabetes care. Curr Diab Rep. 2012 Apr;12(2):180-94.

REFERENCES

21 Сахарный диабет у детей и подростков: руководство для врачей / Под ред. И. И. Дедова, В. А. Петерковой, Т. Л. Кураевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 230-252с.
22 Петеркова В. А., Таранушенко Т. Е., Киселёва Н. Г. Нарушения углеводного обмена у детей: гипергликемии и сахарный диабет в практике педиатра // Медицинский совет. 2017. № 1. С. 220–224.
23 Платонов В.В., Скородок Ю.Л., Плотникова Е.В., Патракеева Е.М., Дубинина Т.А. «С глаз долой – из сердца вон?», или Перевод подростков с сахарным диабетом 1 типа во взрослую сеть // Лечащий Врач. 2021; 3 (24): 16-19.
24 The Calculating Boluses on Multiple Daily Injections (CBMDI) study: A randomized controlled trial on the effect on metabolic control of adding a bolus calculator to multiple daily injections in people with type 1 diabetes / M.D.R. Vallejo-Mora [et al.]// Journal of Diabetes. – 2017. – Vol. 9. – № 1. – P. 24-33.
25 American Diabetes Association. 12. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care 2018; 41 (Suppl. 1): S126–S136.
26 Bolus Calculator Reduces Hypoglycemia in the Short Term and Fear of Hypoglycemia in the Long Term in Subjects with Type 1 Diabetes (CBMDI Study) / M.D.R. Vallejo Mora [et al.] // Diabetes Technology & Therapeutics. – 2017. – Vol. 19. – № 7. – P. 402-409.
27 Clements M. A., Foster N. C., Maahs D. M., Schatz D. A., Olson B. A., Tsalikian E., for the T1D Exchange Clinic Network T1D Exchange Clinic Network. Hemoglobin A1c (HbA1c) changes over time among adolescent and young adult participants in the T1D exchange clinic registry // Pediatric Diabetes. 2016; 17 (5): 327-336.
28 Thalange N., Bereket A., Larsen J., Hiort L.C., Peterkova V. Treatment with insulin detemir or NPH insulin in children aged 2–5 yr with type 1 diabetes mellitus. Paediatr Diabet 2011; 21: 1399—5448.
29 Clements M. A., Foster N. C., Maahs D. M., Schatz D. A., Olson B. A., Tsalikian E., for the T1D Exchange Clinic Network T1D Exchange Clinic Network. Hemoglobin A1c (HbA1c) changes over time among adolescent and young adult participants in the T1D exchange clinic registry // Pediatric Diabetes. 2016; 17 (5): 327-336.
30 DiMeglio L. A., Acerini C. L., Codner E., Craig M. E., Hofer S. E., Pillay K., Maahs D. M. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents and young adults with diabetes // Pediatric Diabetes. 2018; 19 (Suppl. 27): 105-114.
31 Elaine E. Sanderson, Mary B. Abraham, Grant J. Smith, Jenny A. Mountain, Timothy W. Jones and Elizabeth A. Davis Continuous Glucose Monitoring Improves Glycemic Outcomes in Children With Type 1 Diabetes: Real-World Data From a Population- Based Clinic // Diabetes Care 2021 Sep; 44 (9): e171-e172.
32 Garvey K. C., Foster N. C., Agarwal S., DiMeglio L. A., Anderson B. J., Corathers S. D., et al. Health care transition preparation and experiences in a U.S. National Sample of Young adults with type 1 Diabetes // Diabetes Care. 2017; 40 (3): 317- 324.

33 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland // Journal Of The Diabetes Poland. 2020; № 1. Vol. 9-12.
34 Joshua S. Borusa, Lori Laffel. Adherence challenges in the management of type 1 diabetes in adolescents: prevention and intervention // Curr Opin Pediatr. 2010 Aug; 22 (4): 405–411.
35 Karishma A. Datye, Daniel J. Moore, William E. Russell, Sarah S. Jaser Review of Adolescent Adherence in Type 1 Diabetes and the Untapped Potential of Diabetes Providers to Improve Outcomes // Curr Diab Rep. 2015 Aug; 15 (8): 621.
36 Nicolai A. Lund-Blix, Fran Dong, Karl Mårild, Jennifer Seifert, Anna E. Barón, Kathleen C. Waugh, Geir Joner, Ketil Stordal, German Tapia, Lars C. Stene, Randi K. Johnson, Marian J. Rewers and Jill M. Norris Gluten Intake and Risk of Islet Autoimmunity and Progression to Type 1 Diabetes in Children at Increased Risk of the Disease: The Diabetes Autoimmunity Study in the Young // Diabetes Care 2019 May; 42 (5): 789-796.
37 Viguiliouk E, Nishi SK. TMS W, Sievenpiper J. Point: glycemic index an important but oft misunderstood marker of carbohydrate quality. Cereal Foods World 2018; 63:158-64. 18. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E et al. ISPAD Clinical
38 Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. Pediatr Diabetes 2018; 19 (Suppl. 27): 105–114.
39 ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. Pediatric Diabetes 2014; 15 (Suppl. 20): 1–290. DOI: 10.1111/pedi.12182
40 Mechanick JI, Marchetti AE, Apovian C, et al. Diabetes-specific nutrition algorithm: a transcultural program to optimize diabetes and prediabetes care. Curr Diab Rep. 2012 Apr;12(2):180-94.

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
Бекенов Нурлан Нургалиевич, кандидат медицинских наук, и.о. доцента кафедры Общей врачебной практики – 1, Южно-Казахстанской медицинской академии, г. Шымкент, Республика Казахстан, e-mail: 87015262612@mail.ru, тел.: 8-705-202-60-30, https://orcid.org/0000-0002-1176-4052
Кемельбеков Канатжан Сауханбекович, PhD, ass. Professor, заведующий кафедрой Педиатрии - 1, Южно-Казахстанская медицинская академия, г. Шымкент, Казахстан https://orcid.org/0000-0001-7374-0745
Даткаева Гульмира Маханбетовна, к.м.н., заведующая кафедрой ВОП – 1, Южно-Казахстанская медицинская академия, г. Шымкент, Казахстан, https://orcid.org/0000-0001-8572-841X
Жумабеков Жарылкап Куанышбекович, к.м.н., доцент кафедры Педиатрия – 1, Южно-Казахстанская медицинская академия, г. Шымкент, Казахстан, 87089455613
Максут Мая Багдаткызы, преподаватель кафедры ВОП – 1, Южно-Казахстанская медицинская академия, г.Шымкент, Казахстан, 87075372620
Оспанбекова Меруерт Абдигалиевна, преподаватель кафедры ВОП – 1, Южно-Казахстанская медицинская академия, г. Шымкент, Казахстан, 87477748011
Калменова Перизат Есенгельдиевна, к.м.н., доцент кафедры Педиатрия, Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Яссави, г. Шымкент, Республика Казахстан, https://orcid.org/0000-0001-5148-2781

Information about the authors:
Bekenov Nurlan Nurgalievich, candidate of medical sciences, acting Associate Professor of the Department of General Medical Practice - 1, South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan, e-mail: 87015262612@mail.ru, tel.: 8-705-202-60-30, https://orcid.org/0000-0002-1176-4052
Kemelbekov Kanatzhan Saukhanbekovich, PhD, ass. Professor, Head of the Department of Pediatrics - 1, South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Kazakhstan, https://orcid.org/0000-0001-7374-0745
Datkaeva Gulmira Makhanbetovna, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of GP - 1, South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Kazakhstan, https://orcid.org/0000-0001-8572-841X
Zhumabekov Zharylkap Kuanyshbekovich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatrics - 1, South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Kazakhstan, 87089455613
Maksut Maya Bagdatkyzy, teacher of the department of GP - 1, South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Kazakhstan, 87075372620
Ospanbekova Meruert Abdigalievna, teacher of the department of GP - 1, South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Kazakhstan, 87477748011
Kalmenova Perizat Esengeldievna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor Department of Pediatrics, International Kazakh-Turkish University named after Khoja Ahmed Yasawi, Shymkent, Republic of Kazakhstan, https://orcid.org/0000-0001-5148-2781

Авторлар туралы мәліметтер:
Бекенов Нұрлан Нұрғалиұлы, медицина ғылымдарының кандидаты, «Жалпы дәрігерлік практика-1» кафедрасының доцент м.а., Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Қазақстан Республикасы, Шымкент қ., e-mail: 87015262612@mail.ru, тел.: 8-705-202-60-30, https://orcid.org/0000-0002-1176-4052
Кемелбеков Қанатжан Сауханбекұлы, PhD, ass. Professor, Педиатрия-1 кафедрасының меңгерушісі, Оңтүстік Қазақстан медициналық академиясы, Шымкент, Қазақстан, https://orcid.org/0000-0001-7374-0745
Даткаева Гульмира Маханбетовна, медицина ғылымдарының кандидаты, «Жалпы дәрігерлік практика-1» кафедрасының меңгерушісі, Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Шымкент, Қазақстан, https://orcid.org/0000-0001-8572-841X
Жұмабеков Жарылқап Қуанышбекұлы, медицина ғылымдарының кандидаты, Педиатрия-1 кафедрасының доценті, Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Шымкент қ., Қазақстан, 87089455613
Мақсұт Мая Бағдатқызы, «Жалпы дәрігерлік практика-1» кафедрасының оқытушысы, Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Шымкент, Қазақстан, 87075372620
Оспанбекова Меруерт Абдигалиевна, «Жалпы дәрігерлік практика-1» кафедрасының оқытушысы, Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Шымкент, Қазақстан, 87477748011
Қалменова Перизат Есенгелдіқызы, м.ғ.к., Педиатрия кафедрасының доценті, Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы, https://orcid.org/0000-0001-5148-2781

Получена: 14.05.2023 / Принята: 10.07.2023 / Опубликована online: 31.08.2023
УДК 618.33-315-36[006.325+007.4]
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.38.99.005

А.М. Боран[1] , Нургалым А.Е.[1], С.Ш. Исенова[1]
[1]НАО «Казахский Национальный медицинский университет им С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ПЛАЦЕНТАРНЫХ НАРУШЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ ПОСЛЕ ВСПОМАГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИИ

Резюме: *По данным ВОЗ, частота бесплодия у супружеских пар репродуктивного возраста в мире составляет в среднем 15%, частота бесплодия в нашей стране колеблется от 12 до 15,5 %. В связи с чем в современном обществе широко используется методы вспомогательных репродуктивных технологий. Учитывая достижения в данной сфере, возможность различных методов, включая интрацитоплазматическую иньекцию сперматозоида (ИКСИ), программы с донорскими ооцитами, использование криоконсервации, отмечается тенденция к росту частоты наступления беременности. Беременность после применения ВРТ, как уже известно, относится к группе высокого риска. Частота перинатальной заболеваемости и смертности после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбриона (ПЭ) по данным литературы достигает 20%. Важным аспектом перинатальных потерь является состояние системы мать-плацента-плод. Ключевым звеном развитии плацентарной недостаточности является нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения. А также имеет место, высокая частота экстрагенитальных заболевании, патологические изменения в эндометрии, возраст супружеских пар, что способствует формированию плацентарной недостаточности.*
По данным литературы, беременность после применения ЭКО и ПЭ сопровождается высоким риском невынашивания (26-39%) в сравнении с беременностью наступившая спонтанно. Частота преждевременных родов составляет 15% и увеличивается при многоплодной беременности (двойнях, тройнях), что характеризуется сопутствующими патологическими состояниями у новорожденных.
Ключевые слова: *экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), бесплодие, плацента, фето-плацентарный комплекс, допплерометрия, кардиотокография, хориоамнионит, плацентарная недостаточность.*

А.М. Боран[1], Нургалым А.Е.[1], С.Ш. Исенова[1]
[1]«С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬДЫ ҰРЫҚТАНДЫРУДАН КЕЙІНГІ ЖҮКТІ ӘЙЕЛДЕРДЕГІ ПЛАЦЕНТАРЛЫ БҰЗЫЛЫСТАРДЫ КЕШЕНДІ БАҒАЛАУ

Түйін: Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының мәліметтері бойынша, әлемде репродуктивті жастағы ерлі-зайыптылар арасындағы бедеулік көрсеткіші орта есеппен 15%-ды құрайды, біздің елімізде бедеулік жиілігі 12-ден 15,5%-ға дейін. Осыған байланысты қазіргі қоғамда қосалқы репродуктивті технологиялар әдістері кеңінен қолданылады. Осы саладағы жетістіктерді, әртүрлі әдістердің, соның ішінде интрацитоплазмалық сперматозоидты инъекцияның (ICSI), донорлық ооциттермен бағдарла-

A.M. Boran[1], A.E. Nurgalym[1], S.SH. Isenova[1]
[1]Asfendiyarov Kazakh National Medical University NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan

COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF PLACENTAL DISORDERS IN PREGNANT WOMEN AFETR ART

Resume: According to WHO, the incidence of infertility in married couples of reproductive age in the world is on average 15%, the frequency of infertility in our country ranges from 12 to 15.5%. In this connection, the methods of assisted reproductive technologies are widely used in modern society. Given the advances in this field, the possibility of various methods, including intracytoplasmic sperm injection (ICSI), programs with donor oocytes, the use of cryopreservation, there is a trend towards an increase in the frequency of pregnancy. Pregnancy after ART is already known to be a high risk

малардың, криоконсервацияны қолдану мүмкіндігін ескере отырып, жүктілік жиілігінің арту тенденциясы байқалады. Экстракорпоральды ұрықтандырудан кейінгі жүктілік жоғары қауіп тобына жататыны белгілі. Әдебиеттерге сүйенсек, ЭКҰ және эмбриондарды тасымалдаудан (ЭТ) кейінгі перинаталдық сырқаттанушылық пен өлім-жітім жиілігі 20%-ға жетеді. Перинаталды жоғалтулардың маңызды аспектісі - ана-плацента-ұрық жүйесінің жағдайы. Плацентарлы жеткіліксіздіктің дамуының негізгі буыны жатыр-плацентарлы және ұрық-плацентарлы қан айналымының бұзылуы болып табылады. Сондай-ақ, экстрагенитальды аурулардың жоғары жиілігі, эндометрийдағы патологиялық өзгерістер, ерлі-зайыптылардың жасы плацентарлы жеткіліксіздіктің пайда болуына ықпал етеді.

Әдебиеттерге сәйкес, ЭКҰ және ЭТ кейінгі жүктілік өздігінен болған жүктілікпен салыстырғанда түсік түсірудің жоғары қаупімен (26-39%) жүреді. Мерзімінен бұрын босану жиілігі 15% құрайды және көп ұрықты жүктілікте (егіздер, үшемдер) артады, бұл жаңа туған нәрестелердегі қатар жүретін патологиялық жағдайлармен сипатталады.

Түйінді сөздер: экстракорпоральды ұрықтандыру, бедеулік, ұрықжолдас, фето-плацентарлық кешен, допплерометрия, кардиотокография, хориоамнионит, ұрықжолдастың жетіспеушілігі.

group. The frequency of perinatal morbidity and mortality after in vitro fertilization (IVF) and embryo transfer (ET) according to the literature reaches 20%. An important aspect of perinatal losses is the state of the mother-placenta-fetus system. A key link in the development of placental insufficiency is a violation of the uteroplacental and fetal-placental circulation. And also there is a high frequency of extragenital diseases, pathological changes in the endometrium, the age of married couples, which contributes to the formation of placental insufficiency.

According to the literature, pregnancy after IVF and ET is accompanied by a high risk of miscarriage (26-39%) compared with spontaneous pregnancy. The frequency of preterm birth is 15% and increases with multiple pregnancies (twins, triplets), which is characterized by concomitant pathological conditions in newborns.

Keywords: in vitro fertilization (IVF), infertility, placenta, feto-placental complex, dopplerometry, cardiotocography, chorioamnionitis, placental insufficiency.

Введение: Проблема бесплодия с каждым годом становится все более актуальной. Имеются данные, что частота бесплодного брака в Казахстане варьирует в пределах 15%, то есть каждая шестая семья – бесплодна [1, 2]. Внедрение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) позволило добиться наступления беременности у многих супружеских пар. В Казахстане с помощью ВРТ на свет уже появилось 29200 детей [1-3]. По данным литературы эффективность программы ЭКО составляет около 20-40%, для оценки показателя используют рождение здорового ребенка и выписка из родильного дома после ЭКО и ПЭ.

Антенатальный период после ЭКО несколько отличается от физиологической нормы. Это связано с множественными факторами со стороны матери, влияющие на плод, такие как, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, поздний репродуктивный возраст, наличие соматических заболеваний осложняющие течение беременности, стимуляции яичников с большими дозами гормонов и развитие многоплодия.

Цель исследования – оценить особенности плацентарных изменений у беременных после ВРТ.

Методы: Проведен ретроспективный анализ медицинских карт 820 женщин после ЭКО и со спонтанной беременностью с 2017 по 2022 гг. Участники разделены на 2 группы: группа ВРТ - беременные после ЭКО и ПЭ (n=412) и группа сравнения - женщины со спонтанной беременностью (n=408).

Проведен литературный обзор за последние 5 лет по базам данных PubMed, Medline, Cochrane Library, LILACS, WHO, Scopus и Web of Science, Google Scholar для выявления рецензируемых исследований.

Результаты: Причины бесплодия могут отразится как на течение гестационного процесса, так и на особенностях течения родового акта и послеродового периода. В исследуемой группе пациенток с первичным бесплодием было 30%, со вторичным 62%, и 8% составили суррогатные мамы. Таким образом, программа ЭКО и ПЭ была проведена достоверно ($p<0,05$) чаще у пациенток с вторичным бесплодием.

Средний возраст беременных женщин в группе ВРТ составлял 38±0,9 лет, в группе сравнения – 32±0,87 года. Изучение возрастного фактора показало, в группе ВРТ в сравнении с группой сравнения достоверно чаще встречались первородящие старшего возраста (69,1% против 30,9%, $p<0,05$).

Беременности, наступившие в результате применения программ ВРТ, как правило, относятся к беременностям высокого риска по частоте возникновения осложнений. Среди осложнений гестационного процесса достоверно чаще в группе ВРТ наблюдались низкая плацентация – 19,7% против 12% (отношение шансов (ОШ) – 1,2; 95% ДИ: 1,4-6,1), краевая плацентация диагностирована с одинаковой частотой в группе ВРТ и группе сравнения (15% и 16%), соответственно и угроза прерывания беременности – 16,7% против 9,5% (ОШ – 2,5; 95% ДИ: 4,4-7,0). Выявлена высокая частота патологии плодных оболочек в группе ВРТ 16%, в группе сравнения лишь в 4% наблюдений. Многоводие достоверно чаще наблюдалось в группе ВРТ (11% и 1%, $p<0,001$), маловодие регистрировалось с одинаковой частотой в обеих группах (5% и 3%, соответственно). Таким образом, гестационный процесс в группе ВРТ достоверно чаще протекал на фоне патологии плацентации и признаков угрозы прерывания беременности (рисунок 1).

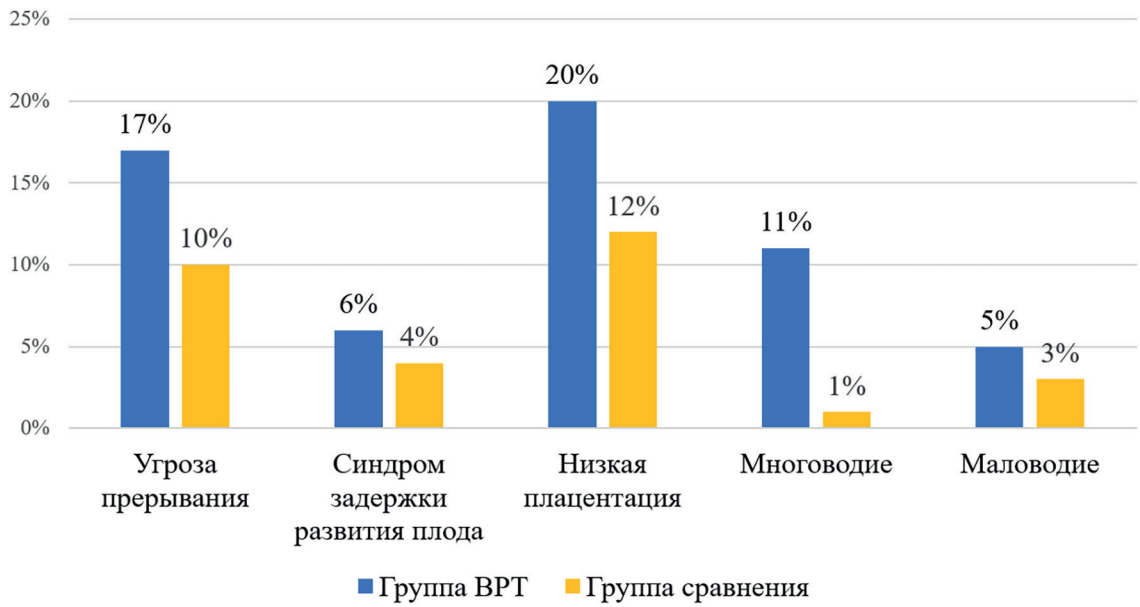


Рисунок 1 – Осложнения беременности в группах исследования

Ретрохориальная гематома – одна из самых частых причин кровотечения в 1 и 2 триместрах беременности, зачастую может привезти самопроизвольному выкидышу на раннем сроке или неразвивающейся беременности. Частота ретрохориальных гематом в I триместре беременности, диагностируемая по данным УЗИ, была достоверно выше в группе ВРТ – 25,9% против 11% (ОШ – 3,67; 95% ДИ: 1,0-13,2; p<0,05) (рисунок 2). Ретрохориальная гематома во всех случаях регрессировала на фоне терапии, проведенной во 2 триместре беременности.

Рисунок 2 – Частота ретрохориальной гематомы

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) является одной из ведущих причин вагинальных кровотечений во второй половине беременности. В группе ВРТ было отмечено 3 случая ПОНРП (2,1%), а в группе сравнения – только 1 случай (0,6%), что указывает на достоверно более высокую частоту ПОНРП у беременных после применения ВРТ (ОШ = 1,16; 95% ДИ: 0,3-2,8; p<0,05).

По данным литературы, ПОНРП наиболее частота случается на 24-26 неделе беременности и снижается по мере увеличения срока беременности. Более 50% случаев ПОНРП происходят до 37 полных недель беременности [7, 8]. В нашем исследовании в группе ВРТ один случай ПОНРП был отмечен на 25-й неделе + 5 дней и 2 случая – в сроке 32-36 недель, а в группе сравнения – всего один случай в сроке 35 недель.

Допплерометрия – один из видов ультразвуковой диагностики, который исследует показатели кровотока в сосудах плода и матки матери. Основные параметры, которые подлежат оценке с помощью допплера: скорость кровотока в сосудах и различные индексы. По данным допплерометрии умеренные нарушения кровотока в фетоплацентарной системе (I А стадия гемодинамических нарушений) были диагностированы достоверно чаще у беременных основной группы в сравнении с сравнительной группой (36% и 14%, соответственно). При этом, чаще наблюдались нарушения в маточно-плацентарном кровотоке (28%) и лишь в 8% случаев были нарушения кровотока в системе плодово-плацентарного кровотока. Единственная артерия пуповины достоверно чаще встречалось в группе ВРТ 3%, в группе сравнения 0,1% (рисунок 3). При беременности после ВРТ важным и существенным является отсутствие выраженных нарушений

кровотока в системе мать-плацента-плод, что свидетельствует о возможностях компенсаторно-приспособительных механизмах фето-плацентарного комплекса, способствующего благоприятному течению беременности и состояния внутриутробного плода [4,5,6,7]. Кардиотокография (КТГ) – это современная методика оценки состояния плода по характеру его сердцебиения, которая проводится только в третьем триместре беременности, а точнее после 32-ой недели, поскольку только после этого срока появляется взаимосвязь между сокращениями сердца плода и его функциональным состоянием. При анализе результатов кардиотокографии пациенток группы ВРТ и группы сравнения достоверных различий не выявлено, признаки страдания плода примерно с одинаковой частотой встречались в обеих группах (6% и 2%). Полученные результаты, возможно, связаны с тем, что не проводился автоматизированный анализ КТГ, который позволил

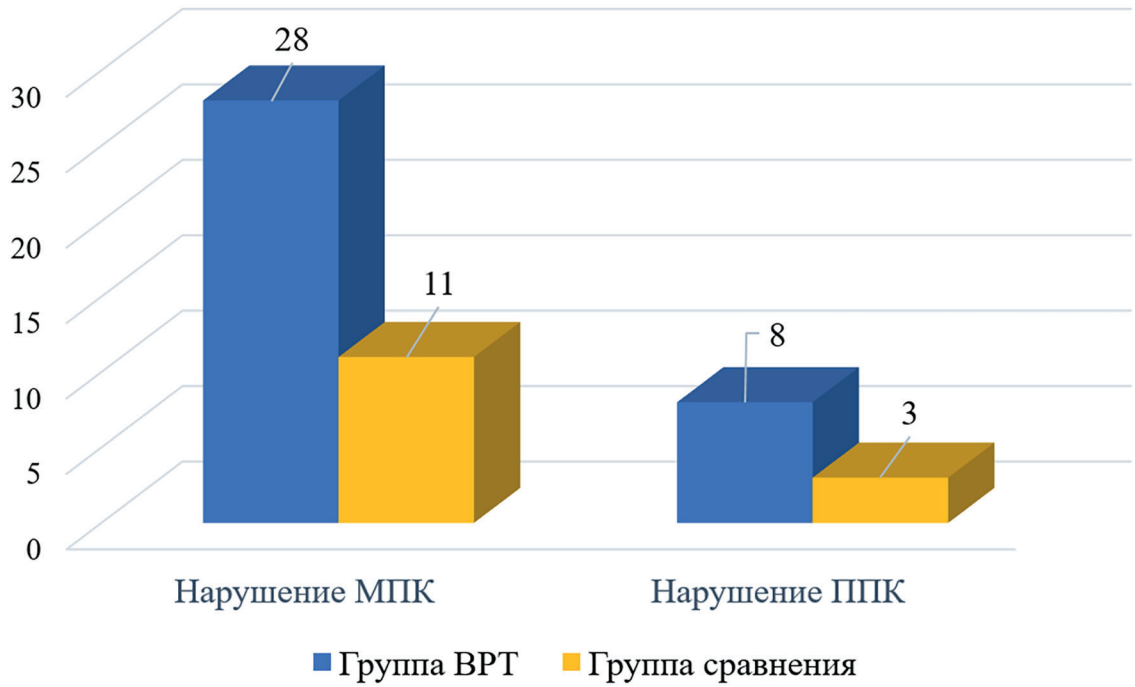


Рисунок 3 - Результаты допплерографии в исследуемых группах.

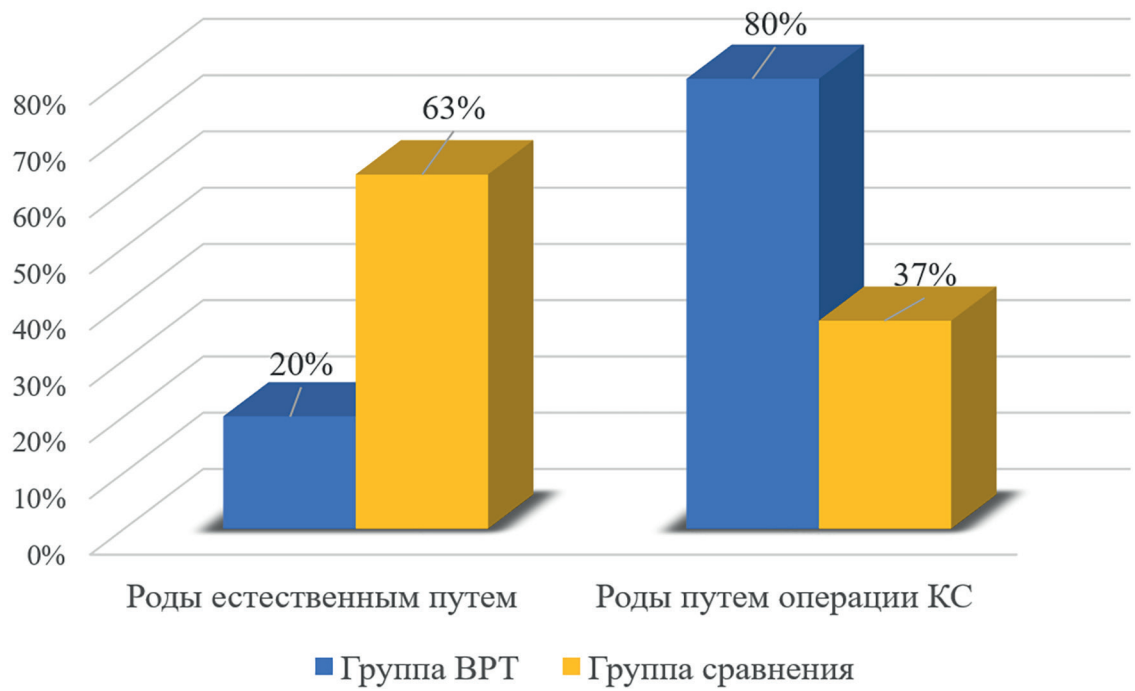


Рисунок 4 - Способы родоразрешения в исследуемых группах

бы своевременно выявить ранние признаки страдания плода, так как известно, что проведение кардиотокографии сопровождается высоким процентом ложноположительных так и ложноотрицательных результатов. Роды через естественные родовые достоверно (p<0,05) чаще были у пациенток группы сравнения в сравнении с группой ВРТ (63% и 20%, соответственно), то есть среди пациенток группы ВРТ в 80% случаев проведено родоразрешение путем операции кесарева сечения. Высокий процент кесарева сечения в группе сравнения связан с принципами регионализации перинатальной помощи и госпитализацией в стационар 3 уровня беременных группы высокого акушерского и перинатального риска.

Плацентарная недостаточность относится к самым распространённым синдромом в акушерстве. Возникающие морфофункциональные патологические изменения в плаценте лежат в основе внутриутробной гипоксии, задержки роста и развития плода, антенатальной гибели, синдрома потери плода, а также нарушения его состояния новорожденного в перинатальном и постнатальном периодах. Из исследуемых групп 250 женщинам из группы ВРТ и 250 женщинам из с группы сравнения проведена гистологическое исследование плаценты. Исследование плацент показало наличие хронической плацентарной недостаточности в 71% наблюдений в основной и 32% в группе сравнения. Однако, имело место различия в степени выраженности процессов адаптации и компенсации (рисунок 5). В основном диагностировалась субкомпенсированная форма плацентарной недостаточности, при этом достоверно (p<0,05) чаще регистрировалось в группе ВРТ (61% и 29%, соответственно). Компенсированная и декомпенсированные формы плацентарной недостаточности были в незначительном количестве у пациенток обоих групп (4,5% и 1%; 5,5% и 2%).

При гистологическом исследовании плаценты были выявлены воспалительные проявления в плаценте, которые в 2 раза чаще встречались в группе пациенток с вторичным бесплодием. Это вероятно связано с более часто возникающими воспалительными заболеваниями органов малого таза, приводящих к нарушению морфофункционального состояния эндометрия и как следствие – к патологическим изменениям в плаценте.

Морфологические поврежденные воспалительные изменения в последах достоверно чаще приходилось на базальный децидуит в группе ВРТ 36%, из них очаговый в 44% и мелкоочаговый в 56% случаев, тогда как такие воспалительные изменения диагностированы лишь в 5% наблюдений в плацентах пациенток группы сравнения. В группе ВРТ выявлен: плацентит 2%, виллузит 2%, отложение солей кальция в ворсины хориона 6%, хориоамнионит 8% (диффузно-гнойный-10%, серозно-гнойный-90%, очаговый-67%, мелкоочаговый-33%) (рисунок 8)); париетальный децидуит 6%, мембранит 18% (рисунок 6,7). В группе сравнения превалирующими гистологическими изменениями был плацентит 2%, хориоамнионит 5%, париетальный децидуит 10%. Таким образом, в группе ВРТ встречались воспалительные изменения последа, которые имели более распространенный, диффузный и выраженный характер с вовлечением глубоких морфологических структур.

Особое значение имеют сочетанное поражение плаценты, оболочек, пуповины: мелкоочаговый серозно-гнойный децидуит, мембранит достоверно (p<0,05) чаще встречался в группе ВРТ (17%), в группе сравнения 6%. Мелкофокусный серозно-гнойный хориоамнионит, очаговый базальный децидуит встречался только в группе ВРТ (3%) (рисунок 9).

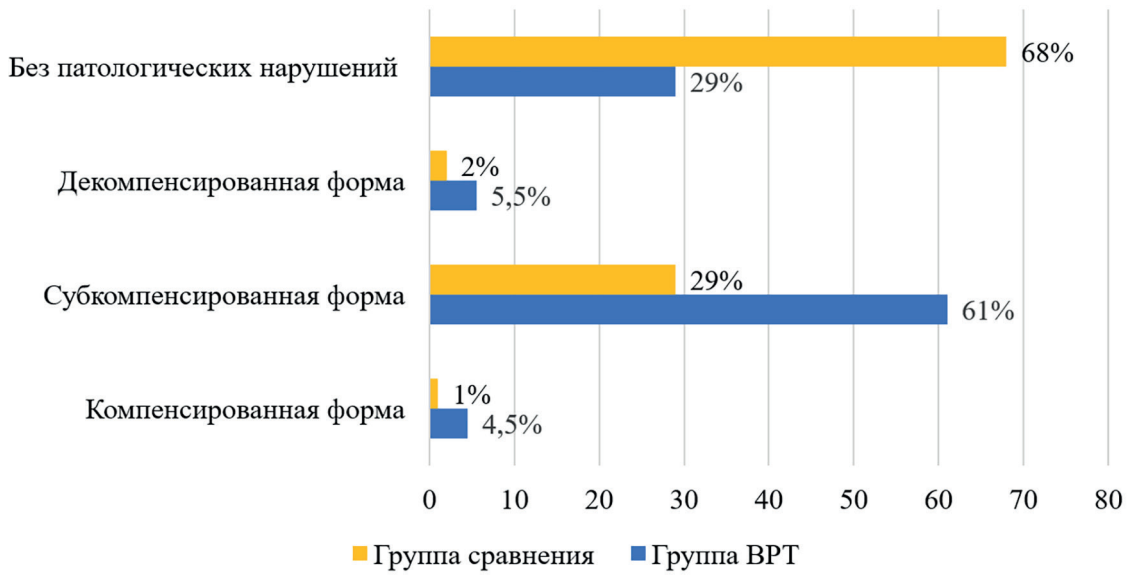


Рисунок 5 - Структура хронической плацентарной недостаточности

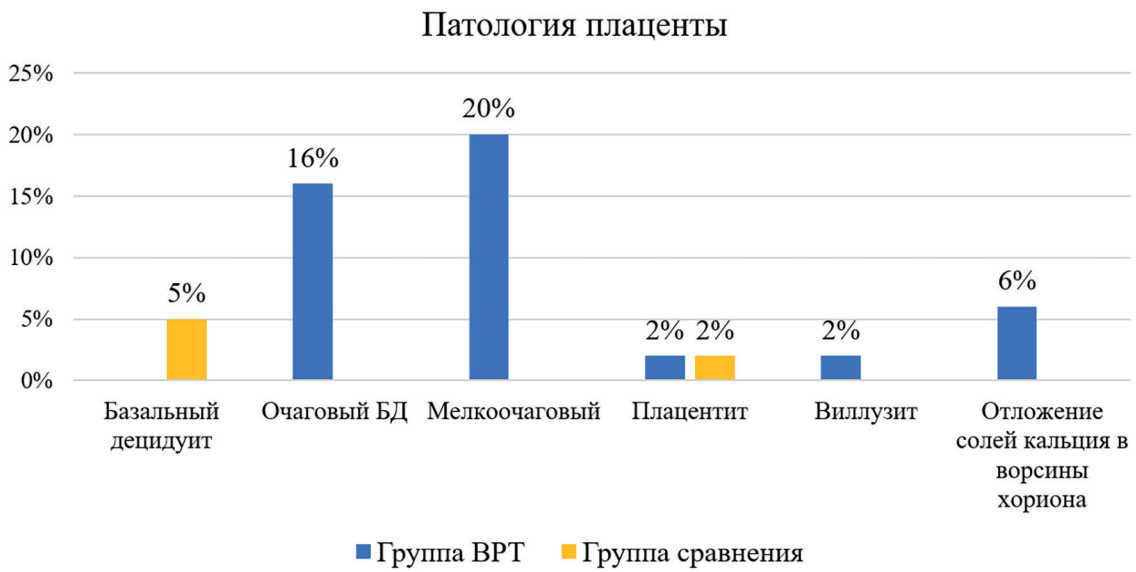


Рисунок 6 - Морфологические поврежденные воспалительные изменения в последах

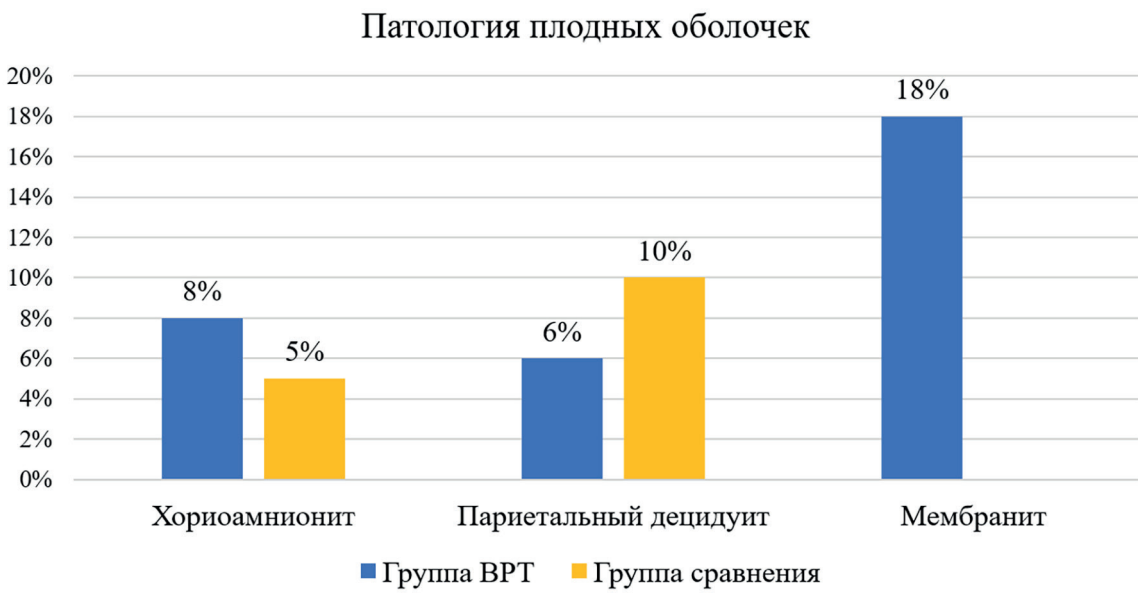


Рисунок 7 - Морфологические поврежденные воспалительные изменения в плодных оболочках

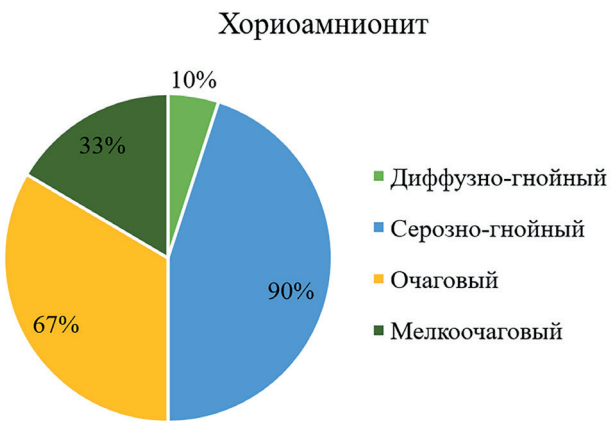


Рисунок 8 - В структуре хориоамнионита в группе ВРТ

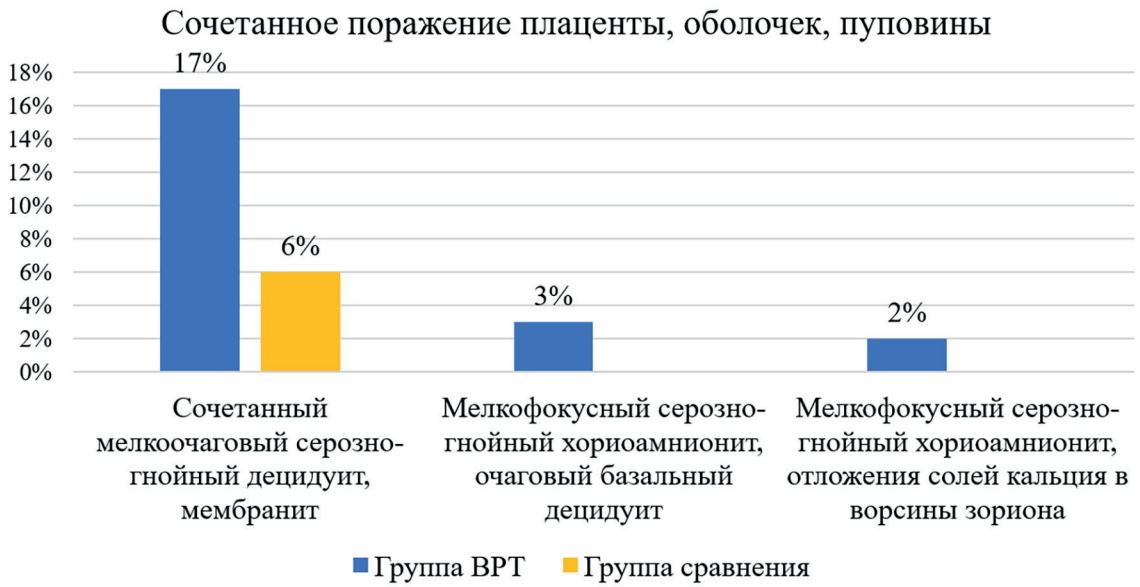


Рисунок 9 - Сочетанное поражение плаценты, оболочек, пуповины

Таким образом, по результатам гистологического исследования последов в группе ВРТ воспалительные изменения были обнаружены в 57% случаев, что достоверно (p<0,05) чаще, чем в группе сравнения (15%). При этом и в группе ВРТ и в группе сравнения воспалительный процесс в основном локализовался в пределах париетальной пластины и гладкого хориона или сочетался с базальным децидуитом. В группе ВРТ в большом количестве наблюдений регистрировались гистологические формы, указывающие на более распространенный процесс, захватывающий все структуры - плодные оболочки, пуповины и плаценты.

Гистологическое исследование плацент в исследуемых группах показало наличие хронической плацентарной недостаточности в 71% наблюдений в группе ВРТ и 32% в группе сравнения. Из них субкомпенсированная форма плацентарной недостаточности достоверно чаще (p<0,05) регистрировалось в группе ВРТ (61% и 29%, соответственно). При этом воспалительные проявления в плаценте 2 раза чаще встречались в группе ВРТ у пациенток с вторичным бесплодием.

По результатам гистологического исследования ФПК при ВРТ воспалительные изменения были обнаружены в 81 % случаев, что достоверно чаще (p<0,05), чем при спонтанно наступившей беременности (23% случаев). При этом как при спонтанно наступившей беременности, так и при ВРТ воспалительный процесс в основном локализован в пределах базальной пластинки и гладкого хориона, амниона или сочетался с поражением плодных оболочек (мембранит, париетальный децидуит). Но при ВРТ достоверно (p<0,05) чаще отмечаются гистологические формы, указывающие на более распространенный воспалительный процесс, захватывающие все плодные оболочки, пуповину и плаценту.

Обсуждение: Изучение особенностей расположения плаценты у беременных после ВРТ показало, что низкая плацентация достоверно чаще наблюдалась в группе ВРТ – 19,7% против 12% (ОШ = 1,2; 95% ДИ: 1,4-6,1; p<0,05), однако данный показатель был в 2,5 раза ниже, чем сообщалось ранее. Так, согласно обобщённым данным 33 исследований низкого/среднего качества, описывающих 124 215 одноплодных беременностей после ВРТ и 6 054 729 случаев без ВРТ, установлена связь ВРТ с повышенным риском плацентарных аномалий по сравнению с одноплодной беременностью без ВРТ. Риск предлежания плаценты (ОШ = 3,76; 95% ДИ: 3,09-4,59), отслойки плаценты (ОШ = 1,87; 95% ДИ: 1,70-2,06) и патологически прикрепленной плаценты (ОШ = 2,27; 95% ДИ: 1,79-2,87) был выше при ВРТ, чем при спонтанной беременности [8].

Ретрохориальная гематома достоверно чаще наблюдалась в группе беременных после применения ЭКО – 26% против 11% (ОШ = 3,67; 95% ДИ; 1,0-13,2; p<0,05). Ретрохориальная гематома является одной из наиболее часто встречающихся находок при УЗИ, особенно у пациенток с кровотечениями на ранних сроках беременности, и составляет около 18% всех случаев кровотечений в I триместре в общей популяции [9]. Частота отслойки плаценты составила 2,1%, что в 5 раз превышает популяционный показатель (от 0,4 до 1,0%). В исследованиях, проведенных в США и Китае, также отмечена высокая частота ПОНРП (0,81%) и сделано заключение, что применение ВРТ является независимым фактором риска плацентарных аномалий и осложнений [10, 11].

По данным допплерографии нарушение в системе мать-плацента-плод наблюдалось достоверно (p<0,05) чаще у беременных основной группы в сравнении с сравнительной группой (36% и 14%, соответственно). При беременности после ВРТ важным и существенным является отсутствие выраженных нарушений кровотока в системе мать-плацента-плод.

По данным КТГ у пациенток группы ВРТ и сравнитель-

ной группы достоверных различий не выявлено, признаки страдания плода примерно с одинаковой частотой встречались в обеих группах (6% и 2%).

Роды через естественные родовые достоверно (p<0,05) чаще были у пациенток сравнительной группы в сравнении с группой ВРТ (63% и 20%, соответственно). Операция кесарева сечения в плановом порядке достоверно чаще проводилась в сравнительной группе (80%) в то время, как в группе ВРТ с одинаковой частотой выполнена операция кесарева сечения в плановом и экстренном порядке (55% и 45%, соответственно).

Гистологическое исследование плацент в исследуемых группах показало наличие хронической плацентарной недостаточности в 71% наблюдений в ВРТ и 32% в сравнительной группе. Из них субкомпенсированная форма плацентарной недостаточности достоверно чаще (p<0,05) регистрировалось в основной группе (61% и 29%, соответственно). При этом воспалительные проявления в плаценте 2 раза чаще встречались в основной группе у пациенток с вторичным бесплодием.

По результатам гистологического исследования ФПК при ВРТ воспалительные изменения были обнаружены в 81 % случаев, что достоверно чаще (p<0,05), чем при спонтанно наступившей беременности (23% случаев). При этом как при спонтанно наступившей беременности, так и при ВРТ воспалительный процесс в основном локализован в пределах базальной пластинки и гладкого хориона, амниона или сочетался с поражением плодных оболочек (мембранит, париетальный децидуит). Но при ВРТ достоверно (p<0,05) чаще отмечаются гистологические формы, указывающие на более распространенный воспалительный процесс, захватывающие все плодные оболочки, пуповину и плаценту.

Заключение: Полученные результаты свидетельствуют о необходимости учитывать повышенный риск предлежания хориона и плаценты, ретрохориальных гематом и ПОНРП у пациенток после применения ВРТ. Учитывая высокую частоту патологии плаценты у пациенток после применения ВРТ, необходима разработка клинических рекомендаций по ведению беременности в антенатальном периоде для снижения частоты акушерских и перинатальных осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Клиническая практика в репродуктивной медицине: руководство для врачей / под ред. В.Н. Локшина, Т.М. Джусубалиевой. – Алматы: ТОО "МедМедиа Казахстан", 2015. – 464 с. ISBN: 978-601-80151-6-8. https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29788885

2 Исенова С.Ш., Бодыков Г.Ж., Ким В.Д., Каргабаева Ж.А., Казыбаева А.С., Кабыл Б.К. Анализ особенностей течения беременности и родов у пациенток с бесплодием в анамнезе после применения программ вспомагательных репродуктивных технологий (ВРТ) // Репродуктивная медицина. – 2019. – №3(40). – С. 45-48 https://repromed.kz/index.php/journal/article/view/111

3 Локшин В.Н., Карибаева Ш.К., Омар М.Д. Доступность лечения бесплодия с помощью ВРТ в различных социально-экономических группах. Обзор литературы // Репродуктивная медицина. – 2019. – №3(40). – С. 8-10. https://repromed.kz/index.php/journal/article/view/104

4 Макаров И.О. Ведение беременности после экстракорпорального оплодотворения (Клиническая лекция) // Гинекология. – 2010. – Т. 2. – С. 21-26. https://omnidoctor.ru/upload/iblock/00d/00dba58cb6fc3da5b36999b433cb68b6.pdf

5 Иакашвили С.Н., Самчук П.М. Особенности течения и исход одноплодной беременности, наступившей после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона, в зависимости от фактора бесплодия // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 3 https://doi.org/10.17513/spno.26486

6 Sacha CR, Harris AL, James K, Basnet K, Freret TS, Yeh J, Kaimal A, Souter I, Roberts DJ. Placental pathology in live births conceived with in vitro fertilization after fresh and frozen embryo transfer. Am J Obstet Gynecol. 2020 Apr;222(4):360.e1-360.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2019.09.047. Epub 2019 Oct 4. PMID: 31589863.

7 Yang X., Li,C.& Zhang, W.Current overview of pregnancy complications and live –birth outcome of assisted reproductive technology in mainland China. Fertil Steril 101, 280-282 (2014). Sun, L.M. et al. Assisted reproductive technology and placenta-mediated adverse pregnancy outcomes. Obstet Gynecol 114, 818-824, 2009.

8 Vermey B.G., Buchanan A., Chambers G.M., Kolibianakis E.M., Bosdou J., Chapman M.G., Venetis C.A. Are singleton pregnancies after assisted reproduction technology (ART) associated with a higher risk of placental anomalies compared with non-ART singleton pregnancies? A systematic review and meta-analysis // BJOG. – 2019. – Vol. 126(2). – P. 209-218. https://doi.org/10.1111/1471-0528.15227

9 Ковалева Ю.В. Ретрохориальная гематома. Вопросы этиопатогенеза, диагностики и терапии // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. 62. – №4. – С. 37-47. https://doi.org/10.17816/JOWD62437-47

10 Tikkanen M. Placental abruption: epidemiology, risk factors and consequences // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2011. – Vol. 90(2). – P. 140-149. https://doi.org/10.1111/j.1600-0412.2010.01030.x

11 Kong F., Fu Y., Shi H., Li R., Zhao Y., Wang Y., Qiao J. Placental Abnormalities and Placenta-Related Complications Following In-Vitro Fertilization: Based on National Hospitalized Data in China // Front. Endocrinol. – 2022. – Vol. 13. – Art. ID: 924070. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.924070

REFERENCES

1 Clinical practice in reproductive medicine: a guide for doctors / ed. V.N. Lokshina, T.M. Dzhusubaliyeva. - Almaty: LLP "MedMedia Kazakhstan", 2015. – 464p. ISBN: 978-601-80151-6-8. https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29788885

2 Isenova S.Sh., Bodykov G.Zh., Kim V.D., Kargabaeva Zh.A., Kazybaeva A.S., Kabyl B.K. Analysis of the characteristics of the course of pregnancy and childbirth in patients with a history of infertility after the use of assisted reproductive technologies (ART) programs. Reproductive medicine. - 2019. - No. 3 (40).

3 Lokshin V.N., Karibaeva Sh.K., Omar M.D. Availability of infertility treatment with ART in different socio-economic groups. Literature review // Reproductive medicine. - 2019. - No. 3 (40). - S. 8-10.

4 Makarov I.O. Pregnancy management after in vitro fertilization (Clinical lecture) // Gynecology. - 2010. - T. 2. - S. 21-26

5 Iakashvili S.N., Samchuk P.M. Features of the course and outcome of a singleton pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer, depending on the infertility factor // Modern problems of science and education. - 2017. - No.3

6 Sacha CR, Harris AL, James K, Basnet K, Freret TS, Yeh J, Kaimal A, Souter I, Roberts DJ. Placental pathology in live births conceived with in vitro fertilization after fresh and frozen embryo transfer. Am J Obstet Gynecol. 2020 Apr;222(4):360.e1-360.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2019.09.047. Epub 2019 Oct 4. PMID: 31589863.

7 Yang X., Li,C.& Zhang, W.Current overview of pregnancy complications and live –birth outcome of assisted reproductive technology in mainland China. Fertil Steril 101, 280-282 (2014). Sun, L.M. et al. Assisted reproductive technology and placenta-mediated adverse pregnancy outcomes. Obstet Gynecol 114, 818-824, 2009.
8 Vermey B.G., Buchanan A., Chambers G.M., Kolibianakis E.M., Bosdou J., Chapman M.G., Venetis C.A. Are singleton pregnancies after assisted reproduction technology (ART) associated with a higher risk of placental anomalies compared with non-ART singleton pregnancies? A systematic review and meta-analysis // BJOG. – 2019. – Vol. 126(2). – P. 209-218. https://doi.org/10.1111/1471-0528.15227
9 Kovaleva Yu.V. Retrochorial hematoma. Issues of etiopathogenesis, diagnosis and therapy // Journal of Obstetrics and Women's Diseases. - 2013. - T. 62. - No. 4. – C. 37-47.
10 Tikkanen M. Placental abruption: epidemiology, risk factors and consequences // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2011. – Vol. 90(2). – P. 140-149. https://doi.org/10.1111/j.1600-0412.2010.01030.x
11 Kong F., Fu Y., Shi H., Li R., Zhao Y., Wang Y., Qiao J. Placental Abnormalities and Placenta-Related Complications Following In-Vitro Fertilization: Based on National Hospitalized Data in China // Front. Endocrinol. – 2022. – Vol. 13. – Art. ID: 924070. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.924070

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
Исенова С.Ш. – д.м.н., профессор, зав.кафедрой акушерства и гинекологии НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет им С.Д. Асфендиярова», консультант РГП на ПХВ «Центр перинатологии и детской кардиохирургии», Алматы, Казахстан, тел. 87051727500, email: isienova10@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1869-746X
Боран А.М. – резидент 1 курса акушерства и гинекологии НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет им С.Д. Асфендиярова», Алматы, Казахстан, тел.87752796776, email: aisana_gold@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3038-4223
Нургалым А.Е. - резидент 2 курса акушерства и гинекологии НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет им С.Д. Асфендиярова», Алматы, Казахстан, тел.87471490070, e-mail: aida.nurgalym@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1135-9599
ORCID https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0001-5253-0861

Авторлар туралы мәліметтер:
Исенова С.Ш. – Медицина ғылымдарының докторы, профессор «С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, «Перинатология және балалар кардиохирургиясы орталығы» ШЖҚ РМК кеңесшісі, Алматы, Қазақстан, тел. 87051727500, электрондық пошта: isienova10@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1869-746X
Боран А.М. – КЕАҚ «С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» акушерлік және гинекология кафедрасының 1 курс резиденті, Алматы, Қазақстан, тел.87752796776, email: aisana_gold@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3038-4223
Нургалым А.Е. - КЕАҚ «С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» акушерлік және гинекология кафедрасының 2 курс резиденті, Алматы, Қазақстан, тел.87471490070, e-mail: aida.nurgalym@mail.ru ORCID https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0001-5253-0861

Information about the authors:
Isenova S.Sh. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of NAO “Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov”, consultant of RSE on REM “Center of Perinatology and Pediatric Cardiac Surgery”, Almaty, Kazakhstan, tel. 87051727500, email: isienova10@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1869-746X
Boran A.M. - Resident of the 1st year of obstetrics and gynecology of NAO "Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty, Kazakhstan, tel. 87752796776, email: aisana_gold@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3038-4223
Nurgalym A.E. - Resident of the 2nd year of obstetrics and gynecology of NJSC "Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty, Kazakhstan, tel. 87471490070, e-mail: aida.nurgalym@mail.ru ORCID https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0001-5253-0861

Алынды: 08.06.2023 / Қабылданды: 13.06.2023 / Онлайн жарияланды: 31.08.2023
УДК 616-089
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.92.15.006

[1,4] **С.К.Курамыс,** [1,2] **С.Джошибаев,** [2] **Ж.Шейшенов,** [3,4] **Б. Болатбеков**
[1]Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті
[2]Ғылыми-клиникалық трансплантология және кардиохирургия орталығы
[3]Халықаралық Қазақ-Түрік Университеті
[4]Кардиомед Клиникасы

ҚАРЫНШААРАЛЫҚ ПЕРДЕ АҚАУЫН ХИРУРГИЯЛЫҚ ТҮЗЕТУ: ЛИТЕРАТУРАЛЫҚ ШОЛУ

Түйін: *Қарыншааралық перде ақауын (ҚПА) емдеуде кардиохирургиялық түзеті маңызды және оңтайлы әдіс болып табылады. Отыз жылдан астам уақыт бойы медианалық бойлық стернотомия стандартты операциялық әдіс болған және орташа өлім-жітім 4-5% аспайтын кардиохирургияда үлкен жетістікке жетуге мүмкіндік берді. Алайда соңғы уақытта туа пайда болған ҚПА түзеу жаңа миниинвазивті әдістерді жаңа қадаммен және қысқартылған кесімен ілгері жылжыған болатын. Қарыншааралық перде ақауын (ҚПА) хирургиялық түзету үшін әр түрлі жаңа әдістер ұсынылған болатын: төменгі министернотомия, стернотомиясыз трансксифоидты тәсіл, антеролатеральды торакотомия, постеролатеральды торакотомия және т.б. да әртүрлі әдістер. Сонымен қатар, заманауи талаптарға сай дамитын кесусіз (эндоваскулярлы) ҚПА түзету әдіснамалары талданып, талқыланған болатын. Қалай дегенмен, осы күнге дейін оңтайлы әдісті ұсыну үшін хирургиялық түзетулердегі әдістердің артықшылықтары мен кемшіліктері бойынша зерттеулер жүргізіліп жатыр. Әр зерттеу нәтижелері қолданылатын әр әдістің тәсілнемесін модификациялап, жаңа тәсілдерді анықтап, қолдану деңгейін сипаттап кардиохирургия қауымына ұсыныстар берілген болатын. Осы әдебитеттік шолу мақсаты ҚПА жабу үшін қолданылатын кең таралған стандартты ортаңғы стеронтомия мен әр түрлі миниинвазивті операциялық әдістерге, әсіресе соның ішіндегі миниторатотомия тәсілі деректерге іздестіру жүргізілді. Себебі, дұрыс таңдалған миниинвазивті кардиохирургиялық әдіс косметикалық және психоәлеуметтік мәселелерді азайтып қана қоймай, балалардың өмір сүру ұзақтығы мен өмір сүру сапасын арттыруы қажет. Жүргізілген шолу барысында соңғы кездері тамаша миниинвазивті миниторатотомиялы хирургиялық түзетулер нәтижелерді беретінін және балалар мен ересек емделушілерде кейбір туа біткен жүрек ақауларын жөндеуге қауіпсіз тәсіл деп қарастырылып отыр.*

Түйінді сөздер: *қарыншааралық перде ақауы, миниторакомия, министернотомия, туа пайда болған жүрек ақауы*

[1,4] **С.К. Курамыс,** [1,2] **С. Джошибаев,** [2] **Ж. Шейшенов,** [3,4] **Б. Болатбеков**
[1]Казахский Национальный университет имени Аль-Фараби
[2]Научно-клинический центр кардиохирургии и трасплантологии
[3]Международный Казахско-Турецкий Университет
[4]Клиника Кардиомед

ХИРУРГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ДЕФЕКТА МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Резюме: Установлено, что при лечении дефекта межжелудочковой перегородки кардиохирургия является наиболее эффективным и действенным методом. На протяжении более трех десятилетий срединная продольная стернотомия была стандартным оперативным методом со средней степенью успеха 4-5%.

[1,4] **S.K. Kuramys,** [1,2] **S. Joshibayev,** [2] **Zh. Sheyshenov,** [3,4] **B. Bolatbekov**
[1]Al-Farabi Kazakh National university
[2]Research-Clinical center of cardiac surgery and transplantation
[3]International Kazakh-Turkish Халықаралық Қазақ-Түрік Университеті
[4]Cardiomed clinic

SURGICAL CORRECTION OF A VENTRICULAR SEPTAL DEFECT: A REVIEW OF THE LITERATURE

Resume: It has been established that cardiac surgery is the most effective and efficient method in the treatment of a defect of the interventricular septum. For more than three decades, median longitudinal sternotomy has been the standard operative method with an average success rate of 4-5%. For the surgical correction of the

Для хирургической коррекции дефекта межжелудочковой перегородки большинстов специалистов были предложены различные новые методы: нижняя министернотомия, трансксифоидная стернотомия, переднебоковая торакотомия, заднебоковая торакотомия и др.. Кроме того, были проанализированы и обсуждены методики безразрезной (эндоваскулярной) коррекции дефекта межжелудочковой перегородки, разработанные в соответствии с современными требованиями. Однако на сегодняшний день все еще проводятся исследования преимуществ и недостатков методов миниинвазивной хирургической коррекции дефекта межжелудочковой перегородки для предложения оптимального метода. Результаты каждого исследования изменяли подход к каждому используемому методу, определяли новые методы, описывали уровень использования и давали рекомендации кардиохирургическому сообществу. Целью данного обзора литературы был поиск данных о широко применяемой стандартной срединной стернотомии и различных малоинвазивных хирургических методиках, включая миниторатотомический доступ, применяемых для закрытия дефекта межжелудочковой перегородки. Это связано с тем, что правильно выбранный малоинвазивный кардиохирургический метод должен не только уменьшить косметические и психосоциальные проблемы, но и увеличить продолжительность и качество жизни детей. Недавние обзоры показали, что малоинвазивная миниторатотомная хирургическая коррекция дефекта межжелудочковой перегородки является перспективным и безопасным подходом к коррекции некоторых врожденных пороков сердца как у детей, так и у взрослых с врожденными дефектами сердца.

Ключевые слова: дефект межжелудочковой перегородки, миниторакотомия, министернотомия, врожденные пороки сердца

defect of the interventricular septum, various new methods were proposed by the majority of specialists: lower ministrotomy, transxiphoid sternotomy, anterolateral thoracotomy, posterolateral thoracotomy, etc. In addition, the methods of incisionless (endovascular) correction of the defect of the interventricular septum, developed in accordance with modern requirements. However, to date, studies of the advantages and disadvantages of methods of minimally invasive surgical correction of the defect of the interventricular septum are still being conducted to offer an optimal method. The results of each study changed the approach to each used method, defined new methods, described the level of use and gave recommendations to the cardiac surgical community. The purpose of this review of the literature was to search for data on the widely used standard median sternotomy and various minimally invasive surgical techniques, including the minithorotomy approach, used to close the defect of the interventricular septum. This is because a correctly selected minimally invasive cardiac surgical method should not only reduce cosmetic and psychosocial problems, but also increase the duration and quality of life of children. Recent reviews have shown that minimally invasive minithoratotomy surgical correction of ventricular septal defect is a promising and safe approach to the correction of some congenital heart defects in both children and adults with congenital heart defects.

Key words: ventricular septal defect, minithorotomy, ministernotomy, congenital heart disease

Кіріспе. Қарыншааралық перде ақауы (ҚПА) ең көп таралған туа біткен жүрек ауруларының бірі болып табылады, ол туа біткен жүрек ақауларының барлық жиілігінің шамамен 20% құрайды [1]. Ең көп тараған түрі перимембраналық ҚПА (шамамен 70%) болып табылады. ҚПА балалардағы ең жиі кездесетін туа біткен жүрек ақауы болып табылады. Дүниежізінде денсаулық сақтау мекемелері дамып келе жатқан хирургиялық әдістер мен қарқынды терапия пайдалану арқылы қалыпты өмір сүру ұзақтығы мен өмір сүру сапасын қамтамасыз ететін ҚПА жабылуына байланысты хирургияның өлімі мен сырқаттанушылық деңгейін айтарлықтай төмендетті [2].

ҚПА-уын түзету жасанды қан-айналымда және қолқаның кросс-қысуымен стандартты ортаңғы стернотомия (төс сүйегін ортасыны бойлай толық кесу) арқылы үйреншікті, әдеттегі және қауіпсіз оталарға айналды. Дегенмен, пациенттердің көпшілігі, әсіресе балалық шақтағы пациенттер, әдеттегі тәсілмен туындаған үлкен стернотомия тыртығына байланысты психологиялық қиындықтарға тап болады. [3]

Медиандық стернотомия әлі де көптеген орталықтарда ең қолайлы әдіс болғанымен, үлкен кесілген тыртық косметикалық және психоәлеуметтік проблемаларды тудыруы мүмкін [4].

Отыз жылдан астам уақыт бойы медианалық бойлық стернотомия стандартты операциялық әдіс болып табылады және орташа өлім-жітім 4-5% аспайтын кардиохирургияда үлкен жетістікке жетуге мүмкіндік берді. Осылайша, кардиохирургия пионерлерінің басты назары операциядан кейінгі өлімдікке ауыды. Сондай-ақ, бұл қолжетімді жүрек ақауларының диагностикасы жетілген және кең мүмкіндіктер болған кезде жүректің барлық бөліктеріне және үлкен тамырларға ең әмбебап әдіс ретінде кардиохирургия дамуының бастапқы кезеңдерінде кеңінен қолданылды. Бұл қолжетімділік операциялық үстелде жүрек ауруының диагнозын нақтылауға және ұсынылған іс-шаралар жоспарын өзгертуге мүмкіндік берді. Алайда, ортаңғы бойлық стернотомия технологиясы төс сүйегінің тұрақсыздығы, іріңді-септикалық асқынулардың жоғары жиілігі, оңалтудағы айтарлықтай шектеулер, күмәнді косметикалық әсер сияқты кемшіліктерге ие; және де отадан кейінгі шалғай кезеңде ол әртүрлі қабырға аралық невралгиялардың, деформациялардың, кейде ксифоидты процестің аймағындағы жарықтыр белгілері ретінде көрінуі мүм-

кін [5]. Сондықтан жарақаттың азаюы ең алдымен хирургиялық технологияға байланысты [6]. В. Бураковский мен Е.Л. Краева дәстүрлі медианалық стернотомия жолымен жасалған септалды ақауларға арналған «ашық» операциялар кезінде іріңді асқынулар оң жақты торакотомияда қарағанда 3 есе жиі байқалған еді. Авторлар мұны трансстернальды қол жеткізудің үлкен травматикалық сипатымен, осы аймақтағы тері астындағы май және бұлшықет қабаттарының әлсіз экспрессиясымен түсіндіреді. Стернотомия және одан кейінгі тәс сүйегінің остеосинтезі сүйек кемігінің зақымдалуымен, кең сүйек ақауының пайда болуымен және тимустың жарақатымен байланыстырды [7, 8]. Мұның бәрі операциядан кейінгі жаралардың іріңдеуі, тәс сүйегінің остеомиелиті, іріңді медиастинит, перикардит, плевра эмпиемасы және сепсис сияқты асқынулардың даму ықтималдығын айтарлықтай арттырады [9].

Зерттеудің мақсаты – туа біткен жүрек ақауын, соның ішінде ҚПА-ын жабу үшін қолданылатын кең таралған операциялық әдістерге әдеби шолу жүргізу.

Әдіснамасы мен деректер. Соңғы кездері ҚПА емдеуде қолданылатын әдістер туралы заманауы ғылыми медициналық әдебиеттерге талдау жүргізілді.

Нәтижелері мен талқылау.

Қарапайым ҚПА хирургиялық түзету соңғы онжылдықта айтарлықтай өзгерді, оның барысында әртүрлі хирургиялық әдістер жасалды. Жалпы, стандартты ортаңғы стернотомия кардиохирургиялық оталардың басынан бері тамаша нәтиже беретін туа біткен жүрек ақауын түзетудің стандартты тәсілі ретінде қарастырылды [10]. Мінсіз түзету мен қолайлы косметикалық нәтижелерге қол жеткізу үшін министернотомияны [4, 11], стернотомиясыз трансксифоидты тәсілді, антеролатеральды торакотомияны [12, 13] және постеролатеральды торакотомияны [14] қамтитын бірнеше аз инвазивті тәсілдер ойлап табылып күнделікті приактикада қолданылды. ҚПА-уын түзететін оталардың клиникалық нәтижелері жақсарған сайын (операциядан кейінгі өлім-жітім нөлге жуық), бұл процедураларды бағалауда косметикалық әсерлер маңыздырақ болады. Ықтимал артықшылықтарға: жақсартылған косметикалық нәтижелер мен пациент үшін жайлылық, сондай-ақ жалпы шығындарды азайтатын ауруханада болу ұзақтығының қысқаруы жатады. Дегенмен, аз инвазивті тәсілдер отадан кейінгі ауырсынуды және қан кетуді шынымен азайтады, ал тыныс алу функциясының жақсаруы әлі де даулы мәселе.

ҚПА-уын транскатетерлік құрылғымен жабу стандартты емдеуге айналды және әсіресе перимембраналық ақаулар мен бұлшықет ақаулары үшін тамаша нәтижелер туралы хабарланды [1]. Дегенмен, ол аритмия, тамырлы асқынулар және трикуспидалды немесе аорталық қақпақшаның жарақаты сияқты бірнеше жағымсыз әсерлермен байланысты. Осылайша, үлкен секундум ақаулары мен күрделі ҚПА үшін бастапқы хирургиялық жөндеу әлі де қажет. [2,15] Транскатетерлі жабу құрылғыларының пайда болуы ҚПА емдеуді хирургтан интервенциялық, күрделі ҚПА, құрылғыны бекіту үшін жеткіліксіз шеңбері бар ақаулық, аритмия, қан тамырларының асқынулары және трикуспидальды қақпақша немесе аорта жарақаттары мәселелеріне айтарлықтай ауыстырғанымен клапан ҚПА жабу үшін бұл әдісті шектеді. Сондықтан ҚПА жабу үшін әртүрлі аз инвазивті кардиохирургиялық әдістер әзірленді. [16] Gaetano P. және Yoshimura N. авторлармен бірге орталық каннуляциямен антеротеральды торакотомия арқылы ҚПА-н түзетуден өткен 54 пациенттің клиникалық деректерін талдады. Антеротеральды торакотомия артықшылығы - жақсы косметикалық көрініс, келоидтық және гипертрофиялық тыртықтардың пайда болу мүмкіндігін азайту, жара инфекциясын жеңілдету және ерте мобилизация [17,18]. Ауруханада қысқа болу, ерте шығу және күнделікті өмірге ерте оралу да пациенттің денсаулығына жұмсалатын шығынды үнемдейді, бұл біздің елде өте маңызды. Сонымен қатар, жас ұлдар мен қыздардағы эстетикалық емес тыртықтардың жағымсыз психологиялық салдары ересек пациенттерге қарағанда маңыздырақ, бұл миниинвазвті әдісті танымал етеді. Хирургиялық әдістің косметикалық нәтижелерінің маңыздылығын Үндістандағы қыздар мен әйелдер үшін хирургиялық тыртық некеге тыйым салынатындығы айқындайды [19].

Нәтижесінде минималды инвазивтілігі және қолайлы косметикалық нәтижелері бар хирургиялық емес транскатетерлік араласулар пациенттер арасында көбірек танымал, кейде тіпті оңтайлы емес нәтижелер құнымен де [20, 21]. Сонымен қатар, ҚПА-ларды аз инвазивті кіру арқылы роботты түрде жөндеуге болады [22]. Табыс көрсеткіштерін арттыру, косметикалық нәтижелерді жақсарту және хирургиялық жарақаттарды азайту үшін ҚПА емдеуде аз инвазивті кардиохирургия көбірек қолданылады. Алайда тиісті әдебиеттер өте аз. Mishaly D. және т.б. [13] 2008 жылы туа біткен жүрек ақауларын қалпына келтіру үшін пациенттерге оң жақ алдыңғы миниторакотомия әдісі жасалған 75 пациенттің деректерін жариялады. Оның оталарының ерекшелігі - перифериялық каннуляция жасалған болатын. Бейжіңнен келген топ (Liu және т.б.) 488 пациенттің балалар мен жасөспірімдердегі торакотомия арқылы күрделі ақауларды (мысалы, Фалло тетрадасы) түзету болатындығын тәжірибесін жариялады [22]. Wang және т.б. Минималды оң жақ тік инфрааксиллярлық торакотомия арқылы ҚПА бар 274 пациентті оталағаны туралы хабарлады [12]. Олардың зерттеуінде кесілген жараның инфекциясынан, аритмиядан өлім немесе асқынулар болған жоқ, жасанды қан-айналым уақытында немесе отадан кейінгі жасанды тыныс алу аппаратымен дем алу уақытында айтарлықтай айырмашылықтар болған жоқ. Yamada және т.б. [23] миниторакотомия мен кәдімгі стернотомиядағы операциядан кейінгі ерте өмір сапасын салыстырғанда – миниторакотомия артықшылығын айқындады. Бұл зерттеулердің көпшілігінің ерекшеленетін перифериялық каннуляция саясатын қабылдаған болатын, алайда перифериялық

канюляция артериалды және венозды канюлялар өлшеміне, ал ол өз кезегінде пациент салмағына және бойына тікелей байланысты болғандықтан – канюля өлшемі кей жағдайларда миниинвазивті оталардың кемшілігі болады. Сонымен қатар, миниторакотомиялырдың мәжбүрлік орталық аорта канализациясы, сүт безінің асимметриялық дамуы, дефибрилляция және қарыншадан ауаны қиын шығару сияқты техникалық қиындықтар жақсы құжатталған. 2018 жылы Hong және т.б. [24] 182 пациенттің деректерін жариялады, бұл оң жақ сүт асты торакотомиясы және оң жақ тік инфра-аксилярлық торакотомия арқылы ҚПА жөндеуінің хирургиялық табыстылығы медиандық стернотомияға ұқсас болды, бұл барлық үш әдіс қанағаттанарлық клиникалық нәтижелерге қол жеткізе алады. Олардың нәтижелеріне сүйене отырып, олар оң жақ сүт асты торакотомиясын және оң жақ тік инфрааксиллярлық торакотомияны ҚПА хирургиялық жөндеуінде тиімді және қауіпсіз балама ретінде пайдалануды ұсынды.

Gaetano және т.б. [20] Италияда туа біткен жүрек ақауын түбегейлі түзетуге арналған орталық каннуляциялық әдіспен антеролатералды торакотомия саясаты 132 пациенттің нәтижесін жариялады және ұқсас нәтижелерге ие болды. Әйел пациенттер үшін Hong және т.б. [24] Гаетано хаттамаларына өте ұқсас, кесуге қол жеткізу ретінде антеротеральды миниторакотомияны қолдап, артықшылықтарын баяндады.

Хирургиялық нәтижелерді жақсарту және ҚПА жабуға арналған транскатетерлік әдістердің жақында жетілдірілуі аз инвазивті әдістерге сұранысты арттырды. Aydin және т.б. Минималды инвазивті ҚПА жабылуы Транскатетерлік жабылуының жарамсыздығы немесе сәтсіздігі жағдайды кесусіз күйден толық стернотомияға ауыстырылуы әдетте отбасы мен пациенттерді ренжітеді ндігін баяндаған болатын. ҚПА үшін аз инвазивті әдістерді қолдану өте сирек және әдетте жүрекшелер аралық ақауларды жабумен шектеледі. Косметикалық нәтижелерді жақсарту үшін жартылай бөлшектік стернотомия және оң жақ антеро- немесе постеролатеральды торакотомия сияқты әртүрлі балама тәсілдер сипатталған [14]. Дегенмен, олар тыртықтың көрінуіне, кеуде деформациясының қаупіне немесе сүт безінің асимметриясына байланысты, әсіресе жыныстық жетілуге дейінгі қыздарда орындалғанда оңтайлы емес екендігі анықталды [25]. Дегенмен, ҚПА хирургиялық жабуды қажет ететін пациенттердің көпшілігі кеуде қуысының және жүрек құрылымдарының кішкентай болуына байланысты аз инвазивті әдістерді орындау қиынырақ болып көрінетін кішкентай нәрестелер. Педиатриялық науқастарда кеуде қуысының минималды инвазивті тіліктерін қолдану жақсы эстетикалық нәтижелерге қол жеткізуге және қан кетуді, инфекцияны және операциядан кейінгі асқынуларды азайтуға бағытталған. Косметикалық жағынан жоғары нәтижелермен бірдей жөндеу сапасына қол жеткізу үшін стандартты медианалық стернотомияға әртүрлі балама кесулер әзірленді. Оң жақ антеролатеральды және сүт асты кеуде қуысының тіліктері қарапайым туа біткен жүрек ақауларын емдеу үшін кеңінен қолданылады. Дегенмен, осы әдістерді қолдану арқылы сүт безінің дамуы, қабырғалардың деформациясы және кеуде бұлшықеттерінің атрофиясы проблемаларына тап болуы мүмкін [26]. Министернотомия техникасында перифериялық каннуляция жиі қажет, ал стернотомия тыртығы операциядан кейін қалады [27]. Оң жақтық постеролатеральды миниторакотомия хирургиялық сапаны өзгертпестен туа біткен жүрек ақауларын жөндеуде жоғары косметикалық нәтижелерді қамтамасыз етуге бағытталған. Оң жақтық постеролатеральды миниторакотомия кезінде кесу сүт безі тінінің дамуына теріс әсер етпейді, өйткені ол алдыңғы қолтық асты сызығын кесіп өтпейді. Ал перифериялық канюляция болған бикини аймағында қалған тыртық болғандықтан, ол стандартты стернотомиямен салыстырғанда пациент пен ата-ананың үлкен қанағаттануымен әлдеқайда жақсы эстетикалық нәтиже береді [28,29]. ҚПА-ын транскатетер арқылы жабу соңғы уақытта транскатетерлік әдістердің жетілдірілуіне байланысты танымал болды, бірақ әсіресе дене салмағы төмен және қолқа қақпақшаларының жанында ҚПА бар науқастар әдетте бұл әдіске жарамайды [30]. Chen және т.б. [31] перкутандық құрылғы окклюзиясын ҚПА жабудың минималды инвазивті әдістерімен салыстырды және аз инвазивті әдіс құрылғының окклюзиясына қарағанда үнемді, бірақ асқыну жиілігі ұқсас екенін хабарлады. Оң жақтық антеролатеральды миниторакотомия процедурасы стандартты медианалық стернотомия техникасына өте ұқсас және көбінесе арнайы хирургиялық құралды қажет етпейді. Барлық кануляцияларды бір тілік арқылы орталықтан жасауға болады және шеткергі каннуляцияны қажет етпейтіндіктен, қан тамырларының асқыну қаупі жойылады [12]. Сондай-ақ төс сүйегінің тұтастығын сақтау маңызды. Медиастинальды диссекцияның аз болуы жараның инфекциясының аз болуына, операциядан кейінгі қан жоғалту мен ауырсынудың аз болуына және науқастың тезірек қалпына келуіне әкеледі [32]. Бұдан басқа, Li және т.б. [33] бұл әдіс салмағы <5 кг нәрестелерде қауіпсіз және сәтті қолданылғанын хабарлады. Біз сондай-ақ Оң жақтық антеролатеральды миниторакотомия әдісімен салмағы 4600 г бір науқастың ҚПА-ін жөндедік. Біздің тәжірибемізге сәйкес, кеуде қуысының тереңдігі таязырақ және тері мен кеуде икемділігі жоғары болғандықтан, кішкентай пациенттерде процедура жеңіл болды. Үлкен емделушілерде торакотомия мен жүрек арасындағы қашықтық ұзағырақ және тіндердің икемділігі аз болғандықтан, хирургия техникалық жағынан біршама қиынырақ болуы мүмкін, бірақ үлкен науқастарда қосымша кесу ешқашан қажет болмады. Оң жақ атриотомия үстінде барлық ақаулар жабылған; бұдан басқа, бес пациентте төменгі өкпе стенозын трансатриальды резекция арқылы жөндеуге болады. Liu және т.б. [3] мини-стернотомия (n = 66), оң бүйірлік торакотомия (n = 59) және медиандық стернотомия (n =

73) бар 198 пациентте ҚПА жабуын жасады. Үш топта да өлім-жітім болған жоқ, жүрек-өкпе шунттау және кросс-қапсырма уақыттары ұқсас болды. Мини-стернотомия да, оң жақ бүйірлік торакотомия да ҚПА жабу үшін қолайлы болып табылды, ал қарқынды терапия бөлімшесі мен ауруханада болу ұзақтығының қысқаруы ҚПА-ын оң бүйірлік торакотомия арқылы жабудың артықшылығы болды. Wang және т.б. (10) 274 пациентте ҚПА жабу оң жақ тік инфрааксиллярлық торакотомияны орындады және олар ҚПА жабу үшін қолайлы косметикалық және клиникалық нәтижелермен орындалуы мүмкін екенін түсіндірді. Сол сияқты, Heinisch және т.б. [34] тік оң жақ аксиларлы мини-торакотомия (n = 25) және медиандық стернотомия (n = 59) бар 84 пациентте ҚПА және толық атрио-вентрикулярлы байланыс түзетуін орындады. Қолқаның көлденең қысқышының ұзақтығы, реанимация бөлімінде болу, ауруханада болу және эхокардиографиялық бақылауда айтарлықтай айырмашылықтар байқалмады. Тік инфрааксилярлық тіліктен айырмашылығы тілік алдыңғы қолтық асты сызығын кесіп өтпей, қабырғаларға параллель жасалды. Осылайша, дене сызығына параллель аймағында қалатын етіп жақсырақ эстетикалық көрініс қамтамасыз етуге болады

Төменгі мини-стернотомия әдісімен ҚПА жабу - тағы бір жақсы қабылданған әдіс. Төменгі мини-стернотомия техникасы туралы алғашқы бандамалардан бері бұл әдіс басқа да туа біткен жүрек ауруларына, әсіресе қарыншалық перде ақауларына қолданылды [35]. Luo және т.б. [36] мини-стернотомия немесе толық стернотомия арқылы жөндеуден өтіп жатқан септальды ақаулары бар 100 пациенттің рандомизацияланған перспективалық зерттеуін хабарлады. Процедура операциядан кейінгі кеудеге орнатылған дренажының мөлшерін азайтты, ауруханада болуды қысқартты және әсіресе жас әйелдерде жақсы косметикалық әсерді қамтамасыз етті. Vieites және әріптестері [37] мини-стернотомия үлкен сериялар мен ақаулардың бірнеше түрлерінде толық стернотомияға қарағанда ерте экстубация жылдамдығы жоғары және асқынулар аз болғанын хабарлады. Олар сондай-ақ косметикалық нәтижелердің жақсарғанын, сондай-ақ мини-стернотомиядан кейінгі пациенттердің қанағаттануын хабарлады. Vo және т.б. [38] салмағы 7,5 кг-нан асатын емделушілерде жақсартылған косметикалық нәтижелермен 26 пациенттің Төменгі мини-стернотомия тәсілі VSD жабылуы сәтті өткенін хабарлады. Және бұл әдісті ҚПА түзету үшін трансатриальды немесе трансартериялық тәсілде және салмағы аз нәрестелерде қолдануға болатындығын хабарлады. Дегенмен, Sebastian және т.б. [39] мини-стернотомия тобындағы қан құю санында ешқандай айырмашылық жоқ, бірақ ұзартылған кардиопульмональды айналма және кросс-қысқыш уақыттарын баяндады. 2015 жылы Vieites және т.б. [37] Төменгі мини-стернотомия тамаша хирургиялық нәтижелер беретінін және балалар мен ересек емделушілерде кейбір туа біткен жүрек ақауларын жөндеуге қауіпсіз тәсілді құрайтынын хабарлады. Төменгі мини-стернотомия кәдімгі стернотомияға қарағанда ұзағырақ кардиопульмональды айналып өтуді және кросс-қысу уақытын қажет етеді, бірақ бұл популяцияларда аурушаңдықты арттырмайды. Сонымен қатар, бұл серияда Төменгі мини-стернотомия бар емделушілер кәдімгі стернотомия қабылдағандарға қарағанда ерте экстубация жылдамдығы жоғары және операциядан кейінгі асқынулар төмен болды.

Қорытынды.

Соңғы жылдары ересектерде де, балаларда да жүрекке минималды қолжетімді кардиохирургиялық әдісті қолдану артып келеді. Кардиохирургиялық әдістердің ішінде төменгі мини-стернотомия әдісімен ҚПА жабу оңтайлы, ишемиялық уақытты ұзартпайтын және ауруханада болу мерзімін қысқартатын әдістердің бірі болып табылады.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1 Xunmin C, Shisen J, Jianbin G, Haidong W, Lijun W. Comparison of results and complications of surgical and Amplatzer device closure of perimembranous ventricular septal defects. Int J Cardiol. 2007;120(1).

2 Hoffman, J, Kaplan, S. "The incidence of congenital heart disease". Journal of the American college of cardiology 2002; 39(12):1890–1900.

3 Liu H, Wang Z, Xia J, Hu R, Wu Z, Hu X, et al. Evaluation of Different Minimally Invasive Techniques in Surgical Treatment for Ventricular Septal Defect. Hear Lung Circ. 2018;27(3).

4 Nicholson IA, Bichell DP, Bacha EA, Del Nido PJ. Minimal sternotomy approach for congenital heart operations. Ann Thorac Surg. 2001;71(2).

5 Заргарли, Ф, Хилькин, А, Киселева, Н, Шилов, А. "Осложнения, возникающие после продольной стернотомии и борьба с ними". Грудная хирургия 1975(1):20–23.

6 Бокерия, Л. Минимально инвазивная хирургия сердца. 1998.

7 Бураковский, В, Рапопорт, Я, Гельштейн, Г, Степанян, Е, Цукерман, Г. "Осложнения при операциях на открытом сердце" 1972.

8 Лацис, А, Зондерсонс, Х, Озолс, А, Волколаков, Я. "Хирургическое лечение переднего гнойного медиастенига после операции на открытом сердце по поводу врожденных пороков". Вестник хирургии 1984(2):21–24.

9 Шевченко, Ю. "Щадящий доступ к сердцу при операциях в условиях искусственного кровообращения". Вестник хирургии 1983; 131(8):7–11.

10 Hopkins, R, Bert, A, Buchholz, B, Guarino, K, Meyers, M. "Surgical patch closure of atrial septal defects". The Annals of thoracic surgery 2004; 77(6):2144–2149.

11 Komai, H, Naito, Y, Fujiwara, K, Noguchi, Y. "Cosmetic benefits of lower midline skin incision for pediatric open heart operation: a review of 100 cases". The Japanese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2002; 50:55–58.

12 Wang, Q, Li, Q, Zhang, J, Wu, Z, Zhou, Q, Wang, Dj. "Ventricular septal defects closure using a minimal right vertical infraaxillary thoracotomy: seven-year experience in 274 patients". The Annals of thoracic surgery 2010; 89(2):552–555.

13 Mishaly, D, Ghosh, P, Preisman, S. "Minimally invasive congenital cardiac surgery through right anterior minithoracotomy approach". The Annals of thoracic surgery 2008; 85(3):831–835.

14 Yoshimura, N, Yamaguchi, M, Oshima, Y, Oka, S, Ootaki, Y, Yoshida, M. "Repair of atrial septal defect through a right posterolateral thoracotomy: a cosmetic approach for female patients". The Annals of thoracic surgery 2001; 72(6):2103–2105.

15 Yang, J, Yang, L, Wan, Y, Zuo, J, Zhang, J, Chen, W, Li, J, Sun, L, Yu, S, Liu, J, others. "Transcatheter device closure of perimembranous ventricular septal defects: mid-term outcomes". European heart journal 2010; 31(18):2238–2245.
16 Liu, H, Wang, Z, Xia, J, Hu, R, Wu, Z, Hu, X, Ren, W. "Evaluation of different minimally invasive techniques in surgical treatment for ventricular septal defect". Heart, Lung and Circulation 2018; 27(3):365–370.
17 Palma, G, Giordano, R, Russolillo, V, Cioffi, S, Palumbo, S, Mucerino, M, Poli, V, Langella, G, Vosa, C. "Anterolateral minithoracotomies for the radical correction of congenital heart diseases". Texas Heart Institute Journal 2009; 36(6):575.
18 Lukram, S, Sharma, M, Sharan, A, Dixit, S, Sharma, A, others. "Submammary incision as right minithoracotomy approach with intercostal nerve exclusion and blockage technique: A comparative study in the young Indian female population undergoing mitral valve replacement". Heart India 2016; 4(2):61.
19 Du, ZD, Hijazi, Z, Kleinman, C, Silverman, N, Larntz, K, Amplatzer Investigators. "Comparison between transcatheter and surgical closure of secundum atrial septal defect in children and adults: results of a multicenter nonrandomized trial". Journal of the American College of Cardiology 2002; 39(11):1836–1844.
20 Butera, G, Carminati, M, Chessa, M, Youssef, R, Drago, M, Giamberti, A, Pome, G, Bossone, E, Frigiola, A. "Percutaneous versus surgical closure of secundum atrial septal defect: comparison of early results and complications". American heart journal 2006; 151(1):228–234.
21 Gao, C, Yang, M, Xiao, C, Zhang, H. "Totally robotic repair of atrioventricular septal defect in the adult". Journal of cardiothoracic surgery 2015; 10:1–4.
22 Liu, Yl, Zhang, Hj, Sun, Hs, Li, Sj, Yan, J, Su, Jw, Yu, Ct. "Repair of cardiac defects through a shorter right lateral thoracotomy in children". The Annals of thoracic surgery 2000; 70(3):738–741.
23 Yamada, T, Ochiai, R, Takeda, J, Shin, H, Yozu, R. "Comparison of early postoperative quality of life in minimally invasive versus conventional valve surgery". Journal of anesthesia 2003; 17:171–176.
24 Hong, ZN, Chen, Q, Lin, ZW, Zhang, GC, Chen, LW, Zhang, QL, Cao, H. "Surgical repair via submammary thoracotomy, right axillary thoracotomy and median sternotomy for ventricular septal defects". Journal of Cardiothoracic Surgery 2018; 13:1–6.
25 Bleiziffer, S, Schreiber, C, Burgkart, R, Regenfelder, F, Kostolny, M, Libera, P, Holper, K, Lange, R. "The influence of right anterolateral thoracotomy in prepubescent female patients on late breast development and on the incidence of scoliosis". The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 2004; 127(5):1474–1480.
26 Prêtre R, Kadner A, Dave H, Dodge-Khatami A, Bettex D, Berger F. Right axillary incision: A cosmetically superior approach to repair a wide range of congenital cardiac defects. J Thorac Cardiovasc Surg. 2005;130(2).
27 Barbero-Marcial, M, Tanamati, C, Jatene, M, Atik, E, Jatene, A. "Transxiphoid approach without median sternotomy for the repair of atrial septal defects". The Annals of thoracic surgery 1998; 65(3):771–774.
28 Temur, B, Erek, E. "Repair of ventricular septal defect and pulmonary stenosis with right lateral mini-thoracotomy". Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2020; 28(3):555.
29 Kaya, M, Gulbeyaz, S, Y\ild\iz, O, Uyan\ik, G, Alt\in, H, Koçyiğit, , \.Irdem, A, Erek, E. "Patient perception, satisfaction and cosmetic results of surgical atrial septal defect closure: Minithoracotomy versus sternotomy". Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2015; 23(1).
30 Chen, Q, Lin, ZW, Hong, ZN, Cao, H, Zhang, GC, Chen, LW, Yu, LL, Zhang, QL. "Comparison of transthoracic device closure and surgical repair with right submammary or right infra-axillary thoracotomy for perimembranous VSD". The Thoracic and Cardiovascular Surgeon 2019; 67(01):008–013.
31 Chen, Z, Lin, B, Chen, W, Chen, Q, Guo, X, Chen, LL, Ge, J. "Percutaneous device occlusion and minimally invasive surgical repair for perimembranous ventricular septal defect". The Annals of Thoracic Surgery 2014; 97(4):1400–1406.
32 EREK, E, SARIOĞLU, T, B\.ILAL, M, KINOGLU, B, AYDEM\.IR, N, SARIO\uGLU, A, SANSOY, V, KARAO\uGLU, K. "Sağ On Memealt\i Minitorakotomisi ile". T\"URK KARD\.IYOLOJ\.I DERNE\uG\.I ARŞ\.IV\.I 1999; 27(7):491–495.
33 Li, G, Su, J, Fan, X, Li, Z, Zhang, J, Zhu, Y, Liu, A, Xu, Y, Xu, Y, Liu, Y. "Safety and efficacy of ventricular septal defect repair using a cosmetic shorter right lateral thoracotomy on infants weighing less than 5 kg". Heart, Lung and Circulation 2015; 24(9):898–904.
34 Heinisch, P, Wildbolz, M, Beck, M, Bartkevics, M, Gahl, B, Eberle, B, Erdoes, G, Jenni, HJ, Schoenhoff, F, Pfammatter, JP, others. "Vertical right axillary mini-thoracotomy for correction of ventricular septal defects and complete atrioventricular septal defects". The Annals of thoracic surgery 2018; 106(4):1220–1227.
35 Bichell, D, Geva, T, Bacha, E, Mayer, J, Jonas, R, Del Nido, P. "Minimal access approach for the repair of atrial septal defect: the initial 135 patients". The Annals of thoracic surgery 2000; 70(1):115–118.
36 Luo, W, Chang, C, Chen, S. "Ministernotomy versus full sternotomy in congenital heart defects: a prospective randomized study". The Annals of thoracic surgery 2001; 71(2):473–475.
37 Garcia Vieites, M, Cardenas, I, Loyola, H, Fernandez Arias, L, Garcia Hernandez, I, Martinez-Bendayan, I, Rueda, F, Cuenca Castillo, J, Portela Torron, F, Bautista-Hernandez, V. "Lower mini-sternotomy in congenital heart disease: just a cosmetic improvement?". Interactive cardiovascular and thoracic surgery 2015; 21(3):374–378.
38 Vo, A, Vu, T, Nguyen, D. "Ministernotomy for correction of ventricular septal defect". Journal of cardiothoracic surgery 2016; 11:1–4.
39 Sebastian, V, Guleserian, K, Leonard, S, Forbess, J. "Ministernotomy for repair of congenital cardiac disease". Interactive cardiovascular and thoracic surgery 2009; 9(5):819–821.

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
Құрамыс Сержан Құрамысұлы - докторант; Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті; e-mail – kuramys@mail.ru, Алматы, Қазақстан, моб.телефон +77021274444; ORCID ID 0009-0008-9928-9866
Джошибаев Сейтхан - м.ғ.д., профессор, академик; Ғылыми-клиникалық трансплантология және кардиохирургия орталығы, директор; Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті; ғылыми жетекші; контактная информация: e-mail – dseit@list.ru, Тараз, Қазақстан, моб.телефон +77017812014; ORCID ID 0000-0002-0630-0042
Шейшенов Жалил - м.ғ.к., Ғылыми-клиникалық трансплантология және кардиохирургия орталығы, бас дәрігер; контактная информация: e-mail – zhalil.sheyshenov@mail.ru, Тараз, Қазақстан, моб.телефон +77079837763; ORCID ID 0000-0003-0243-9482
Болатбеков Берик - PhD, Халықаралық Қазақ-Түрік Университеті, аға оқытушы, ЖШС Кардиомед Клиникасы, директор; e-mail – bekamaika@mail.ru, Шымкент, Қазақстан, моб.телефон +77079838325; ORCID ID 0000-0002-0181-7501

Информация об авторах
Курамыс Сержан Курамысулы - докторант; Казахский национальный университет имени аль-Фараби; электронная почта - kuramys@mail.ru, г. Алматы, Казахстан, сотовый телефон +77021274444; ORCID ID 0009-0008-9928-9866
Джошибаев Сейтан – д.м.н., профессор, академик; Научно-клинический центр трансплантологии и кардиохирургии, директор; Казахский национальный университет имени аль-Фараби; научный руководитель; контактная информация: электронная почта - dseit@list.ru, г. Тараз, Казахстан, сотовый телефон +77017812014; ORCID ID 0000-0002-0630-0042
Шейшенов Джалил – к.м.н., Научно-клинический центр трансплантологии и кардиохирургии, главный врач; контактная информация: электронная почта - zhalil.sheyshenov@mail.ru, Казахстан, Тараз, моб.тел. +77079837763; ORCID ID 0000-0003-0243-9482
Берик Болатбеков – PhD, Международный казахско-турецкий университет, старший преподаватель, ТОО «Клиника Кардиомед», директор; электронная почта - bekamaika@mail.ru, г.Шымкент, Казахстан, моб.тел. +77079838325; ORCID ID 0000-0002-0181-7501

Information about the authors
Kuramys Serzhan Kuramysuly - doctoral student; Al-Farabi Kazakh National University; e-mail - kuramys@mail.ru, Almaty, Kazakhstan, cell phone +77021274444; ORCID ID 0009-0008-9928-9866
Joshybaev Seithan – Doctor of medical Sciences, professor, academician; Scientific-clinical transplantology and cardiac surgery center, director; Al-Farabi Kazakh National University; scientific leader; contact information: e-mail - dseit@list.ru, Taraz, Kazakhstan, cell phone +77017812014; ORCID ID 0000-0002-0630-0042
Sheyshenov Jalil – candidate of medical Sciences, Scientific-Clinical Transplantology and Cardiac Surgery Center, Chief Physician; contact information: e-mail - zhalil.sheyshenov@mail.ru, Taraz, Kazakhstan, cell phone +77079837763; ORCID ID 0000-0003-0243-9482
Berik Bolatbekov - PhD, International Kazakh-Turkish University, senior lecturer, LLP Cardiomed Clinic, director; e-mail - bekamaika@mail.ru, Shymkent, Kazakhstan, cell phone +77079838325; ORCID ID 0000-0002-0181-7501

Алынды: 05.04.2023 / Қабылданды: 07.04.2023 / Онлайн жарияланды: 31.08.2023
ӘОЖ 340.6
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.40.77.007

С.А. Мұсабекова[1], К.Э. Мхитарян[1], Х.Р. Абдикадирова[1], Р.М. Дусмаилов[1]
[1] «Қарағанды Медицина Университеті» КеАҚ, Қарағанды қ., Қазақстан

МИШЫҚ ҚЫРТЫСЫНЫҢ ЖАСҚА БАЙЛАНЫСТЫ ӨЗГЕРІСТЕРІНІҢ СОТ-МЕДИЦИНАЛЫҚ МАҢЫЗЫ

Түйін: Белгісіз адам денелері табылған кезде биологиялық жасты анықтау жаппай апат немесе табиғи апаттар кезінде маңызды, өйткені қайтыс болған кездегі жас, туған күні және қайтыс болған жылы, сондай-ақ жынысы тергеуге көптеген ықтимал сәйкестіктер арасында адамның жеке басын анықтауға көмектеседі.
Зерттеу мақсаты: мишық қыртысының морфологиялық ерекшеліктерін қолдана отырып, мәйіттің биологиялық жасын анықтау мүмкіндігін зерттеу.
Материалдар мен әдістер: 18 мен 78 жас аралығындағы мәйіттердің мишық қыртысының тіндерінде (N=235) зақымданбаған, патологиялық өзгерістер зерттелді. Молекулалық қабаттың қалыңдығы мен түйіршікті қалыңдығының арақатынасы өлшенді және иммуногистохимия арқылы орнатылған S-100 алмұрт тәрізді нейрондардың иммунонегативті ақуыздық пайызымен қорытындыланды.
Нәтижелер: Мишық қыртысының молекулалық және түйіршікті қабаттарының морфометриясына жүргізілген статистикалық талдау және иммуногистохимиялық маркер S-100 ақуызы жасына байланысты ерлер мен әйелдерде статистикалық маңызды айырмашылықтарды анықтады. Қартайған кезде ми қыртысының молекулалық қабатының қалыңдығы төмендейді. Иммуногистохимия нәтижелері 60 жасқа дейінгі адамдарда S-100 ақуызының экспрессиясының болуын көрсетті 16,5±0,8% - дан 16,9±0,8% - ға дейін алмұрт тәрізді нейрондардың жалпы санынан, жынысы мен жарты шарына байланысты 70 жастан асқан адамдарда бұл параметрлердің статистикалық тұрғыдан айқын өсуі 22,9±0,9% - дан 24,6±1,1% - ға дейін байқалды.
Қорытынды: Мишық қыртысының молекулалық және түйіршікті қабаттарының морфометрия параметрлерінің жасына байланысты өзгергіштігін S-100 ақуызының иммуногистохимиялық маркерін қолданумен бірге мәйіттің биологиялық жасын анықтауда маңызды және сот-медициналық маңызы зор.
Түйінді сөздер: сот-медициналық зерттеу, мишық қыртысы, биологиялық жас, сараптама.

S.A. Mussabekova[1], X.E. Mkhitaryan[1], H.R. Abdikadyrova, R.M. Dusmailov[1]
[1]Non-commercial joint stock company «Medical University of Karaganda»

FORENSIC SIGNIFICANCE OF AGE CHANGES IN THE CEREBELLAR CORTEX

Resume: Determining biological age when unidentified human bodies are discovered is important in the context of a mass catastrophe or natural disaster, as age at death, date of birth and year of death, and gender can help an investigation identify a person's identity among a large number of possible matches.
The purpose of the study: to study the possibility of determining the biological age of a corpse using the morphological features of the cerebellar cortex.

Мусабекова С.А.[1], Мхитарян К.Э.[1], Абдикадирова Х.Р.[1], Дусмаилов Р.М.[1]
[1]НАО «Медицинский Университет Караганды», г. Караганда, Казахстан

СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОРЫ МОЗЖЕЧКА

Резюме: Определение биологического возраста при обнаружении неизвестных человеческих тел важно в условиях массовой катастрофы или стихийных бедствий, так как возраст на момент смерти, дата рождения и год смерти, а также пол могут помочь следствию идентифицировать личность человека среди большого количества возможных совпадений.
Цель исследования: изучить возможность определения биологического возраста трупа с использованием морфологических

Materials and methods
Pathological changes in the tissue of the cerebellar cortex of corpses (n=235) aged 18 to 78 years were studied without damage. The ratio of the thickness of the molecular layer to the thickness of the granular layer was measured and summed up with the percentage of pyriform neurons immunonegative for the S-100 protein, as determined by immunohistochemistry.
Results: The statistical analysis of the morphometry of the molecular and granular layers of the cerebellar cortex and the immunohistochemical marker protein S-100 revealed statistically significant differences in men and women depending on age. The thickness of the molecular layer of the cerebellar cortex decreases in old age. The results of immunohistochemistry demonstrated in persons under 60 years of age the presence of S-100 protein expression from 16.5 ± 0.8% to 16.9 ± 0.8% of their total number of pyriform neurons, depending on gender and hemisphere, in persons over 70 years of age. years, a statistically significant increase in these parameters from 22.9±0.9% to 24.6±1.1% was noted.
Conclusion: Variability depending on the age of the parameters of morphometry of the molecular and granular layers of the cerebellar cortex in combination with the use of the immunohistochemical marker protein S-100 has an important forensic significance in determining the biological age of a corpse.
Keywords: forensic medical research, cerebellar cortex, biological age, examination.

особенностей коры мозжечка.
Материалы и методы: Исследовали не имеющие повреждений, патологических изменений ткани коры мозжечка трупов (n=235) в возрасте от 18 до 78 лет. Измеряли соотношение толщины молекулярного слоя к толщине зернистого и суммировали с процентным соотношением иммунонегативных к белку S-100 грушевидных нейронов, установленных с помощью иммуногистохимии.
Результаты: Проведенный статистический анализ морфометрии молекулярного и зернистого слоев коры мозжечка и иммуногистохимический маркер белок S-100 выявил статистически значимые различия у мужчин и женщин, в зависимости от возраста. Толщина молекулярного слоя коры мозжечка в старческом возрасте уменьшается. Результаты иммуногистохимии продемонстрировали у лиц до 60 лет присутствие экспрессии белка S-100 от 16,5±0,8% до 16,9±0,8% грушевидных нейронов от их общего количества, в зависимости от пола и полушария, у лиц старше 70 лет отмечено статистически достоверное увеличение этих параметров от 22,9±0,9% до 24,6±1,1%.
Заключение: Вариабельность в зависимости от возраста параметров морфометрии молекулярного и зернистого слоев коры мозжечка в совокупности с применением иммуногистохимического маркера белка S-100 имеет важное судебно-медицинское значение при определении биологического возраста трупа.
Ключевые слова: судебно-медицинское исследование, кора мозжечка, биологический возраст, экспертиза.

Кіріспе: Жеке тұлғаны сот-медициналық сәйкестендіру мәселесі табиғи апаттар, ауқымды апаттар, жергілікті әскери қақтығыстар, террористік актілер және т. б. жағдайлар кезінде әрдайым мұқият назар аударатын объекті болып саналады. Мұндай оқиғалардың ерекшеліктері денелердің бөлшектенуі бар адамдардың жаппай қырылуы ғана емес, сонымен қатар қазіргі заманғы сәйкестендіру молекулалық-генетикалық әдістері тиімсіз болатын нақты зерттеу объектілері (сүйек қалдықтары, бөлшектелген және күйдірілген мәйіттер немесе олардың бөліктері, сондай-ақ шіріген-трансформацияланған және мумияланған денелер) болып табылады [1]. Сонымен қатар, қаза болған адамды визуалды тану көбінесе мүмкін емес, өйткені ерекше белгілер диагностикалық маңыздылығын жоғалтады. Мұндай жағдайларда міндеттерге және сәйкестендіру үшін қолда бар материалға байланысты сот - медициналық сарапшылар тұлғаны сәйкестендірудің баламалы әдістерін (саусақ ізі, салыстырмалы-анатомиялық, остеометриялық, стоматологиялық мәртебесі бойынша сәйкестендіру және т. б.) пайдаланады [2]. Адамның жасы көбінесе сот-медициналық сәйкестендірудегі деректердің негізгі бөлігі болып табылады [3]. Көптеген зерттеулер мәйіттің биологиялық жасын белгілеу саласында бұрын жинақталған материалды қарап, осы бағыттағы әрі қарайғы зерттеулердің болашағын анықтады [4]. Осындай бағыттардың бірі-мишық қыртысын зерттеу болып табылады. Ғылыми әдебиеттерде әртүрлі патологиялармен мишықтың анатомиялық сипаттамалары мен құрылымдық ұйымдастырылуы туралы жеткілікті ақпарат бар [5,6,7]. Алайда, мишықтың жас ерекшеліктері туралы білім аз және толық емес. Жеке тұлғаны жоғары сенімділік дәрежесімен сәйкестендіруге ықпал ететін биологиялық жасты инвазивті емес анықтаудың тиімді критерийлерін әзірлеу сот-медициналық практика үшін өзекті мәселе болып табылады.

Зерттеу мақсаты: мишық қыртысының морфологиялық ерекшеліктерін қолдана отырып, мәйіттің биологиялық жасын анықтау мүмкіндігін зерттеу.

Әдістер мен материалдар:
Әр түрлі жастағы (18-78 жас) 125 ер және 110 әйел (N=235) мәйіттерді тригонометриялық, гистологиялық, иммуноморфологиялық және морфометриялық сот-медициналық зерттеулердің көмегімен мишық қыртысының жасқа байланысты өзгерістерін сандық бағалау жүргізілді. Зерттеуге мишық зақымданбаған және патологиялық өзгерістері жоқ мәйіттер кірді. Тіндер сол және оң жарты шарларда, олардың төменгі жарты ай бөліктеріндегі қыртыстың жоғарғы жағында зерттелді. Зерттеуге арналған бөліктер 24 сағат бойы бейтарап, буферленген 10% формалин ерітіндісінде бекітілді. Гистологиялық кесінділерді бояу гематоксилин-эозин және Снесарев модификациясындағы Ниссль әдісі арқылы жүзеге асырылды. Молекулалық және түйіршікті қабаттардың қалыңдығы осы қабаттардың линзаның диаметрі бойынша орналасуымен өлшенді (үлкейту - 10х). Әр препаратта 5-тен 10-ға дейін өлшеулер жүр-

гізілді, содан кейін әр жағдай үшін орташа мәндер мен стандартты ауытқулар есептелді. Иммуногистохимиялық зерттеулер стандартты хаттамаларды қолдана отырып жүргізілді. S100 ақуызына концентрацияланған бастапқы моноклоналды антиденелер қолданылды (1:100 сұйылтуда). Иммуногистохимиялық зерттеулер өндіруші – фирма ұсынған оң бақылауларды қолдана отырып жүргізілді. Кесінділер канадалық бальзамға бекітілгеннен кейін микроскоптың (400 × үлкейту) сәулесінде зерттелді. Антиген - позитивті алмұрт тәрізді нейрондарды тексеру қоңыр түстің пайда болуымен жүргізілді (препаратты жарық-оптикалық деңгейде қарау). Мишықтың төменгі жарты ай бөлігінің қабығындағы мәйіттің биологиялық жасын анықтау үшін молекулалық және түйіршікті қабаттардың қалыңдығы мкм өлшенді. Содан кейін иммуногистохимия арқылы анықталған иммунонегативті S-100 алмұрт тәрізді нейрондардың ақуызға пайыздық қатынасын қорытындылау арқылы қабаттардың қалыңдығының арақатынасы анықталды. Мәйіттің биологиялық жасы 70 және одан жоғары болған кезде 2,2-ден аз деп есептелді; 2,2-ден жоғары болған кезде 60 жас және одан кіші [5].

Нәтижелерге статистикалық талдау Statistica 10.0 (StatSoft Inc., АҚШ) және SPSS 20 бағдарларын қолдана отырып жүргізілді. Сипаттамалық және параметрлік статистика әдістері қолданылды: мәндер вариация коэффициентін (Cv) есептей отырып, максималды (Max), минималды (Min), медиана (IU), стандартты ауытқу (σ) түрінде ұсынылған. Қалыңдығын өлшеу нәтижелері микрометрмен (мкм) көрсетілген.

Нәтижелер:

Аутопсиялық материалды морфометриялық зерттеу әртүрлі жас кезеңдерінде және жынысына қарамастан, мишықтың төменгі жарты ай бөлігіндегі қыртысты қабаттардың қалыңдығының параметрлері айтарлықтай өзгеретінін көрсетті. 1-ші кестеде 60 жасқа дейінгі және 70 жастан асқан адамдарда әртүрлі жарты шарлардағы мишық қыртысының молекулалық және түйіршікті қабатының алынған өлшемдері келтірілген. Мишықтың қырытысты қабаттарының қалыңдығын салыстырмалы талдау оның қартайған кездегі молекулалық қабатта жаспен салыстырғанда статистикалық тұрғыдан айқын төмендеуін анықтады. Бұл ретте зерттелетін жас топтарында түйіршікті қабаттың қалыңдығын салыстыру кезінде статистикалық айқын айырмашылық анықталған жоқ.

60 жасқа толмаған адамдардағы иммуногистохимия нәтижелері оң жарты шарда S-100 ақуызының экспрессиясының еркектердегі жалпы санының тек 16,9±0,9%-ы және әйелдерде 16,7±0,9%-ы бар екенін көрсетті. Сол жақ жарты шардағы сол ерлер мен әйелдерде: S-100 ақуызына иммунопозитивті алмұрт тәрізді нейрондарының саны сәйкесінше 16,9±0,8% және 16,5±0,8% құрады. 70 жастан асқан адамдарда S -100 ақуызына иммунопозитивті алмұрт тәрізді нейрондар санының оң жарты шарда 24,6±1,1% - ға дейін және әйелдерде 22,9±0,9% - ға дейін статистикалық айқын өсуі байқалады. Сол жақ жарты шарда бұл көрсеткіш статистикалық тұрғыдан айқын 23,2±1,1% - ға дейін және әйелдерде 22,9±1,0% - ға дейін артады.

Талқылау. Биологиялық жас пен жынысты анықтау адамның жеке басын жекелендіруде шешуші болуы мүмкін: жынысты ДНҚ әдістері арқылы анықтауға болады, ал жасты анықтау арқылы бәрі оңай емес [1,4,8]. Балалар мен жасөспірімдердің жасын бағалау көбінесе қаңқа мен тістің дамуын рентгенологиялық зерттеу сияқты морфологиялық әдістерге байланысты болады [7]. Алайда, ересектерде осы әдістерге негізделген жасты бағалау әлдеқайда дәл емес. Әртүрлі аурулары бар адамдарда Пуркинье жасушаларындағы морфофункционалды өзгерістердің барлық түрлерін көрсететін жарияланған жұмыстардың айтарлықтай санына қарамастан, олардың патологиялық үдерістермен байланысты емес жасқа байланысты өзгеруі егжей-тегжейлі сипатталмаған [3,9]. Мишық қыртысы қабаттарының қалыңдығы параметрлерінің динамикасы туралы алынған мәліметтер басқа ғалымдардың зерттеу нәтижелерімен біршама ұқсастыққа ие және постнатальды онтогенез кезеңдеріндегі әртүрлі филогенетикалық дамумен түсіндіріледі [5]. Оң жақ жарты шардағы мишық қабаттарының қалыңдығының басым болу тенденциясын атап өткен жөн, оны оң қолдың құзыреті бар адамдарда оң жақ жоғарғы және төменгі аяқтардың моторлық қызметтерінің күрделенуімен түсіндіруге болады [4,10]. Зерттеу барысында анықталған Пуркинье жасушаларының жас пен кәрілікке дейінгі денелері арасындағы қашықтықтың ұлғаюын, сондай - ақ осы нейрондардағы анықталған сандық қана емес, сонымен қатар сапалық өзгерістерді жасушалардағы ақуыз және ион алмасуының бұзылуымен түсіндіруге болады, бұл жасқа байланысты нейродегенерацияға тән жүйке тінінің цито-және миелоархитектоникасының өзгеруіне әкеледі [4,5].

Зерттеу нәтижелері S-100 ақуызына иммунопозитив-

Кесте 1 - Мишықтық молекулалық және түйіршікті қыртыстың қалыңдығының жас шамасына байланысты өзгеруі

Жасы	Жартышар	Молекулалық қабаттың қалыңдығы, мкм						Түйіршікті қабаттың қалыңдығы, мкм					
		M±m	Max	Min	σ	Cv	Me	M±m	Max	Min	σ	Cv	Me
60 жасқа дейін	ЛСол жақ	415,8±15,8	493,9	335	50,5	6,2	406,8	256,9±9,3	304	200	28,4	3,2	262
70 жастан асқан		298,0±13,0	343,9	239	33,3	3,8	304	238,6±6,9	283	195	28,8	3,5	241
60 жасқа дейін	ПОң жақ	417,8±15,3	495	336	8,3	3,2	411	258,2±9,8	308	202	28,8	33,2	264
70 жастан асқан		301,7±12,9	347,9	39	28,6	33,5	308,9	240,7±7,8	285	196	28,4	33,5	243

ті Пуркинье жасушаларының саны жасына қарай артатынын көрсетті. S-100 ақуызы цитокин болмаса да, ол молекулалық фактор арқылы дене тіндерінің зақымдануының маркері ретінде әрекет ете алады. Сонымен қатар, берілген ақуыздың қызметі оның концентрациясына байланысты. Цитоплазмадағы төмен концентрацияда S100 ақуызы нейротрофиялық әсерлерді көрсетеді, бұл нейрондардың өмір сүруінің жоғарылауына және олардың дендриттерінің өсуіне әкеледі. Жоғары концентрацияда S-100 ақуызы нейрондық апоптоз үдерісін жеделдету арқылы тежегіш әсерге ие. Осы морфологиялық көрініс адамның Пуркинье жасушаларындағы жасқа байланысты өзгерістерге жаңа көзқараспен қарауға және морфологиялық тұрғыдан егде жастағы және кәрілік жастағы үйлестіру мәселесінің пайда болуын түсіндіруге мүмкіндік береді [3]. S-100 алмұрт тәрізді нейрондардың көбеюін жүйке тінінің гомеостазын қолдайтын компенсаторлық механизмдермен түсіндіруге болады, өйткені бұл S-100 ақуызының тікелей қызметі.

Қорытынды. Белгісіз адамдардың мәйіттерінің жеке басын анықтау кезінде биологиялық жас туралы ғылыми негізделген деректерді алу үшін күрделі сот-медициналық жағдайларда объективті критерий болып табылатын S-100 ақуызының иммуногистохимиялық маркерін қолдана отырып, мишық қыртысының молекулалық және түйіршікті қабаттарының морфометриясының параметрлеріне сүйенуге болады.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1 Ремизова АС, Ульяновская СА. К вопросу о методах идентификации личности. Современные проблемы науки и образования. 2020;6. DOI 10.17513/spno.30382.
2 Mussabekova SA. Forensic Medical Capacities of Research of Saliva Stains on Physical Evidence after Washing. International Journal of Law and Political Sciences. 2017;11(5):1123-1127. DOI:10.5281/zenodo.1130175.
3 Garizoain G, Parra RC, Escalante-Flórez KJ, Aranda CM, Luna LH, Condori LA. Age-at-death estimation in adults using three forensic methodologies: A Lamendin's technique approach for Latin American context and the extension of a forensic international dental database. J Forensic Sci. 2021;66:2456-2468. DOI:10.1111/1556-4029.14805.
4 Кильдюшов ЕМ, Егорова ЕВ, Дворников АС, Делян ВА. Определение биологического возраста индивида в судебно-медицинской практике (обзор литературы). Судебная медицина. 2020;6(3): 4-11. DOI: 10.19048/fm317.
5 Balandin AA, Zheleznov LM, Balandina IA, Balandin VA, Borodulin DV. Morphological characteristics of the cerebellar cortex at a young age and changes in its cytoarchitectonics in opioid dependence. Sud Med Ekspert. 2021;64(2):18-22. DOI: 10.17116/sudmed20216402118.
6 Әділбек СӘ, Мусабекова СА. Қарағанды облысы аумағындағы суицид динамикасы. Медицина и экология. 2021;2(99):40-48.
7 Bethard JD, Berger JM, Maiers J, Ross AH. Bone Mineral Density Adult Age Estimation in Forensic Anthropology: A Test of the DXAGE Application. J Forensic Sci. 2019;64:1125-1128. DOI:10.1111/1556-4029.13987.
8 Jazwinski SM, Kim S. Examination of the Dimensions of Biological Age. Front. Genet. 2019;10:263. DOI: 10.3389/fgene.2019.00263.
9 Paparazzo E, Geracitano S, Lagani V, Bartolomeo D, Aceto MA, D'Aquila P, Citrigno L, Bellizzi D, Passarino G, Montesanto A. A Blood-Based Molecular Clock for Biological Age Estimation. Cells. 2023;12:32. DOI:10.3390/cells12010032.
10 Beltrán-Sánchez H, Palloni A, Huangfu Y, McEniry M. Modeling biological age and its link with the aging process. PNAS Nexus. 2022;1(3):135. DOI:10.1093/pnasnexus/pgac135.

REFERENCES

1 Remizova AS, Ulyanovsk SA. To the question of methods of identification of a person. Modern problems of science and education. 2020;6. DOI 10.17513/spno.30382.
2 Mussabekova SA. Forensic Medical Capacities of Research of Saliva Stains on Physical Evidence after Washing. International Journal of Law and Political Sciences. 2017;11(5):1123-1127. DOI:10.5281/zenodo.1130175.
3 Garizoain G, Parra RC, Escalante-Flórez KJ, Aranda CM, Luna LH, Condori LA. Age-at-death estimation in adults using three forensic methodologies: A Lamendin's technique approach for Latin American context and the extension of a forensic international dental database. J Forensic Sci. 2021;66:2456-2468. DOI:10.1111/1556-4029.14805.
4 Kildyushov EM, Egorova EV, Dvornikov AS, Delyan VA. Estimation of individual biological age in individual in forensic medicine (review). Russian Journal of Forensic Medicine. 2020;6(3): 4-11. DOI: 10.19048/fm317.
5 Balandin AA, Zheleznov LM, Balandina IA, Balandin VA, Borodulin DV. Morphological characteristics of the cerebellar cortex at a young age and changes in its cytoarchitectonics in opioid dependence. Sud Med Ekspert. 2021;64(2):18-22. DOI: 10.17116/sudmed20216402118.
6 Adilbek SƏ, Musabekova SA. Karagandy oblysy aumagyndagy suicide dynamics. Medicine and ecology. 2021;2(99):40-48.
7 Bethard JD, Berger JM, Maiers J, Ross AH. Bone Mineral Density Adult Age Estimation in Forensic Anthropology: A Test of the DXAGE Application. J Forensic Sci. 2019;64:1125-1128. DOI:10.1111/1556-4029.13987.
8 Jazwinski SM, Kim S. Examination of the Dimensions of Biological Age. Front. Genet. 2019;10:263. DOI: 10.3389/fgene.2019.00263.
9 Paparazzo E, Geracitano S, Lagani V, Bartolomeo D, Aceto MA, D'Aquila P, Citrigno L, Bellizzi D, Passarino G, Montesanto A. A Blood-Based Molecular Clock for Biological Age Estimation. Cells. 2023;12:32. DOI:10.3390/cells12010032.
10 Beltrán-Sánchez H, Palloni A, Huangfu Y, McEniry M. Modeling biological age and its link with the aging process. PNAS Nexus. 2022;1(3):135. DOI:10.1093/pnasnexus/pgac135.

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
Мұсабекова Сәуле Амангельдиевна, медицина ғылымдарының кандидаты, ҚМУ КЕАҚ патология кафедрасының профессоры, MusabekovaS@qmu.kz, +7(701)6221762. Scopus Author ID: 57210185201. Web of Science Researcher ID: AFW-6507-2022. ORCID: 0000-0001-9622-8218. https://orcid.org/0000-0001-9622-8218
Мхитарян Ксения Эдуардовна, медицина ғылымдарының кандидаты, ҚМУ КЕАҚ информатика және биостатистика кафедрасының қауымдастырылған профессоры, Mhitaryan@qmu.kz, +77017636947. ORCID: 0000-0002-7142-7656 https://orcid.org/0000-0002-7142-7656
Абдикадирова Хамида Рахимовна, медицина ғылымдарының кандидаты, ҚМУ КеАҚ патология кафедрасының қауымдастырылған профессоры, Abdikadirova@qmu.kz, +77072495766. ORCID: 0000-0003-0413-2396 https://orcid.org/0000-0003-0413-2396
Дусмаилов Рахимжан Мендашевич, ҚМУ КеАҚ патология кафедрасының оқытушысы, Dusmailov@qmu.kz, +7(701)6865362. ORCID: 0000-0002-0477-7373 https://orcid.org/0000-0002-0477-7373

Авторлар туралы мәліметтер:
Мұсабекова Сәуле Амангельдиевна, медицина ғылымдарының кандидаты, ҚМУ КЕАҚ патология кафедрасының профессоры, MusabekovaS@qmu.kz, +7(701)6221762. Scopus Author ID: 57210185201. Web of Science Researcher ID: AFW-6507-2022. ORCID: 0000-0001-9622-8218. https://orcid.org/0000-0001-9622-8218
Мхитарян Ксения Эдуардовна, медицина ғылымдарының кандидаты, ҚМУ КЕАҚ информатика және биостатистика кафедрасының қауымдастырылған профессоры, Mhitaryan@qmu.kz, +77017636947. ORCID: 0000-0002-7142-7656 https://orcid.org/0000-0002-7142-7656
Абдикадирова Хамида Рахимовна, медицина ғылымдарының кандидаты, ҚМУ КеАҚ патология кафедрасының қауымдастырылған профессоры, Abdikadirova@qmu.kz, +77072495766. ORCID: 0000-0003-0413-2396 https://orcid.org/0000-0003-0413-2396
Дусмаилов Рахимжан Мендашевич, ҚМУ КеАҚ патология кафедрасының оқытушысы, Dusmailov@qmu.kz, +7(701)6865362. ORCID: 0000-0002-0477-7373 https://orcid.org/0000-0002-0477-7373

Information about the authors:
Saule Amangeldievna Musabekova, candidate of medical sciences, professor of the Department of Pathology of KMU KEAS, MusabekovaS@qmu.kz, +7(701)6221762. Scopus Author ID: 57210185201. Web of Science Researcher ID: AFW-6507-2022. ORCID: 0000-0001-9622-8218. https://orcid.org/0000-0001-9622-8218
Ksenia Eduardovna Mkhitaryan, candidate of medical sciences, associate professor of the Department of Informatics and Biostatistics of KSU KESK, Mhitaryan@qmu.kz, +77017636947. ORCID: 0000-0002-7142-7656 https://orcid.org/0000-0002-7142-7656
Hamida Rakhimovna Abdikadirova, candidate of medical sciences, associate professor of the department of pathology of KMU KeJSC, Abdikadirova@qmu.kz, +77072495766. ORCID: 0000-0003-0413-2396 https://orcid.org/0000-0003-0413-2396
Rahimzhan Mendashevich Dusmailov, lecturer of the Department of Pathology of KMU KeJSC, Dusmailov@qmu.kz, +7(701)6865362. ORCID: 0000-0002-0477-7373 https://orcid.org/0000-0002-0477-7373

Получена: 24.04.2023 / Принята: 07.08.2023 / Опубликована online: 31.08.2023
УДК: 616.5-002
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.13.81.008

Г.Н. Нурланова [1], А.Н. Искакова [1], А.Р. Астрахано[в] [1], М.С. Курмангазин[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 ВАРИАНТОВ ГЕНА TLR3 В КЛИНИКЕ HBV ИНФЕКЦИИ

Резюме: Хронический гепатит В (ХГВ) является серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире. По текущим оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2015 году около 257 миллионов человек в мире жили с ХГВ [1,2]. Течение ХГВ варьирует от бессимптомного носительства поверхностного антигена гепатита В (HBsAg) до тяжелых, активных вариантов с прогрессированием фиброза, формированием цирроза печени и развитием гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).
Цель исследования: Изучить клинику ВГВ в зависимости от полиморфизма гена rs1879026.
Материалы и методы исследования. Протокол исследования соответствовал Хельсинской декларации 1975 года и одобрен локальным этическим комитетом Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, протокол № от 13 марта 2020 года. Обследование 122 пациентов с диагнозом хронический вирусный гепатит В базе Актюбинского и Атырауского областного гепатологического центра. Средний возраст пациентов составил 46,8±11,8 лет, срок инфицирования 2,65±1,8.
Результаты. При анализе половой принадлежности пациентов в группах не дал статистически значимых результатов (p=0,806): 64,5% мужчин (n-49) и 35,5% (n-27) в 1 группе, 58,7% (n-27) мужчин и 41,3% (n-19) женщин во 2 группе. Анализ возрастных данных также, не выявил статистически значимых различий. Средний возраст в 1 группе составил - 45 ± 12 лет, во 2 группе - 49 ± 9 лет. Анализ распределения пациентов по стадиям фиброза печени выявил, что у большинства пациентов в 1 группе имела место стадия F0 по шкале METAVIR – 27,5%, n=11 обследованных, реже диагностировали F2 – 25%, n=10, F3 – 17,5%, n=7, F1 выявляли у 15%, n=6. Продвинутый фиброз печени F4 имел место у 15%, n=6 обследованных. Во 2 группе большинство пациентов имели F4 – 38,9%, n=7, у 27,8%, n=5 наблюдался фиброз 2 степени. F1 и F2 наблюдались у 22,2%, n=4, 27,8%, n=5 соответственно. Пациентов с фиброзом 3 степени во 2 группе не было. При оценке показателя "Фиброз" в зависимости от полиморфизма гена rs1879026, нам не удалось установить статистически значимых различий (p = 0,084). Длительность заболевания в среднем составила 2[1-4] года в 1 группе и 2[1-3] года во 2 группе. Разница показателей была статистически незначимой (p = 0,739).
Ключевые слова: Хронический вирусный гепатит, гепатит В, TLR3 рецепторы, полморфизм TLR3.

G.N. Nurlanova [1], A.N. Iskakova [1], A.R. Astrakhanov [1], M.S.Kurmangazin[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 POLYMORPHISM OF TLR3 GENE VARIANTS IN THE CLINIC OF HBV INFECTION

Resume: Chronic hepatitis B (HBV) is a serious public health problem worldwide. According to current estimates of the World Health Organization (WHO), in 2015 about 257 million people in the world lived with HBV [1,2]. The course of HBV varies from asymptomat-

Г.Н. Нурланова [1], А.Н. Искакова [1], Ә.Р. Астраханов[1], М.С. Курмангазин[1], Г.Д. Жумагалиева[2]
[1]Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе қ, Қазақстан
[2] Астана Медицина университеті, Астана қаласы, Казахстан

HBV ИНФЕКЦИЯ КЛИНИКАСЫНДАҒЫ TLR3 ГЕНДІК НҰСҚАЛАРЫНЫҢ ПОЛИМОРФИЗМІНІҢ РӨЛІ

Түйін: Созылмалы В гепатиті бүкіл әлемде денсаулық сақтаудың маңызды мәселесі болып табылады. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (ДДҰ) қазіргі бағалауы бойынша 2015 жылы әлемде шамамен 257 миллион адам HBV-мен өмір сүрген [1,2]. ГЦК

ic carriage of hepatitis B surface antigen (HBsAg) to severe, active variants with the progression of fibrosis, the formation of cirrhosis of the liver and the development of hepatocellular carcinoma (HCC).

Objective: To study the effect of single nucleotide polymorphisms (SNP) TLR3 on the rate of progression of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis.

Materials and methods of research. Examination of 161 patients with chronic viral hepatitis B (n=49), B with D agent (n=10), C (n=102) on the basis of Aktobe and Atyrau regional Hepatological Center. The gender of the patients was as follows: men – 85, women – 76. The complex of laboratory methods of examination of patients with HBV included: general clinical examination of peripheral blood, determination of biochemical blood parameters that characterize the functional state of the liver (total bilirubin and its fractions, ALT (alanine aminotransferase), AST (aspartate aminotransferase), GGTP (gammaglutamyltranspeptidase), alkaline phosphatase, total protein, albumin, creatinine, urea), a study of single nucleotide polymorphisms (SNP) TLR3.

Results. Analysis of the distribution of patients by stages of liver fibrosis revealed that the majority had stage F0 on the METAVIR scale – 34%, n=54 examined, F1 was less often diagnosed – 20%, n=33, and stages F2 and F3 were detected in 16%, n=26 and 11%, n=18 patients accordingly. Advanced liver fibrosis F4 occurred in 19%, n=30 examined.

Keywords: Chronic viral hepatitis, hepatitis B, TLR3 receptors, TLR3 polymorphism.

ағымы В гепатитінің беткі антигенін (HBsAg) асимптоматикалық тасымалдаудан бастап, фиброздың дамуымен, бауыр циррозының пайда болуымен және гепатоцеллюлярлық карциноманың (ГЦК) дамуымен ауыр, белсенді нұсқаларға дейін.

Зерттеудің мақсаты: TLR3 бір нуклеотидті полиморфизмдерінің (SNP) созылмалы вирустық гепатитпен ауыратын науқастарда бауыр фиброзының даму жылдамдығына әсерін зерттеу.

Зерттеу материалдары мен әдістері. Ақтөбе және Атырау облыстық гепатологиялық орталығының базасында в (N=49), В D агентімен (n=10), с (n=102) созылмалы вирустық гепатиті бар 161 пациентті тексеру. Пациенттердің жынысы келесідей болды: ерлер – 85, әйелдер – 76. СВГ В бар пациенттерді тексерудің зертханалық әдістерінің кешеніне мыналар кірді: перифериялық қанды Жалпы клиникалық зерттеу, бауырдың функционалдық жағдайын сипаттайтын қанның биохимиялық көрсеткіштерін анықтау (жалпы билирубин және оның фракциялары, alt(аланинаминотрансфераза), АСТ (аспартатаминотрансфераза), GGTP (гаммаглютамилтранспептидаза), ALP (сілтілі фосфатаза), жалпы ақуыз, альбумин, креатинин, мочевина), бір нуклеотидті полиморфизмдерді зерттеу (SNP) TLR3.

Нәтижелер. Бауыр фиброзының сатылары бойынша пациенттердің таралуын талдау metavir шкаласы бойынша F0 сатысы – 34%, N = 54 зерттелгендер, F1 – 20%, n=33 диагнозы аз, ал F2 және F3 сатылары 16%, n=26 және 11%, n=18 пациенттерде анықталды тиісінше. Жетілдірілген F4 бауыр фиброзы зерттелгендердің 19%, n=30-место болды.

Түйінді сөздер: Созылмалы вирустық гепатит, В гепатиті, С гепатиті, фиброз, TLR3 рецепторлары, TLR3 полморфизмі.

Актуальность. Хронический гепатит В (ХГВ) является серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире. По текущим оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2015 году около 257 миллионов человек в мире жили с ХГВ [1,2]. Течение ХГВ варьирует от бессимптомного носительства поверхностного антигена гепатита В (HBsAg) до тяжелых, активных вариантов с прогрессированием фиброза, формированием цирроза печени и развитием гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

Многочисленные данные свидетельствуют о том, что сам вирусологический фон, генетический фон хозяина, а также иммунологические факторы связаны с персистенцией инфекции ВГВ [3]. Предыдущие исследования показали, что лиганды TLR могут подавлять репликацию ВГВ in vitro и in vivo [4,5]. Активация TLR-опосредованного иммунитета может служить дополнительным иммунотерапевтическим вариантом для лечения хронической инфекции HBV в сочетании с противовирусным лечением [5]. HBV может взаимодействовать с сигнальным каскадом TLR, и изменение экспрессии TLR может быть критически важным для возможного объяснения механизмов ускользания вирус-индуцированной иммунной модуляции.

Цель исследования: Изучить клинику ВГВ в зависимости от полиморфизма гена rs1879026.

Материалы и методы исследования.

Протокол исследования соответствовал Хельсинской декларации 1975 года и одобрен локальным этическим комитетом Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, протокол №65 от 13 марта 2020 года.

Обследование 122 пациентов с диагнозом хронический вирусный гепатит В базе Актюбинского и Атырауского областного гепатологического центра. Средний возраст пациентов составил 46,8±11,8 лет, срок инфицирования 2,65±1,8.

Диагноз устанавливался с учетом клинико-эпидемиологических и лабораторных данных, верифицирован обнаружением серологических маркеров HCV: обнаружении австралийского антигена (HBsAg) методом иммуноферментного анализа (ИФА) и обнаружения ДНК ВГВ методом ПЦР.

Методом ПЦР определяли полиморфизм гена rs1879026 в условиях лаборатории МЦ ЗКМУ имени Марата Оспанова. Соответственно результату исследования пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа – гомозиготный генотип СС – 76 пациентов, 2 – группа гетерозиготный генотип – СА – 46 пациентов. Следует отметить, что у пациентов с ХВГВ не было обнаружено гомозиготного генотипа АА.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.4 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50).
Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).
В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).
Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.
Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью t-критерия Уэлча.
Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью, критерия Геймса-Хауэлла (при неравных дисперсиях).
Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни.
Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Результаты и обсуждение.

При анализе половой принадлежности пациентов в группах не дал статистически значимых результатов (p=0,806): 64,5% мужчин (n-49) и 35,5% (n-27) в 1 группе, 58,7% (n-27) мужчин и 41,3% (n-19) женщин во 2 группе. Анализ возрастных данных также, не выявил статистически значимых различий. Средний возраст в 1 группе составил - 45 ± 12 лет, во 2 группе - 49 ± 9 лет.

Анализ распределения пациентов по стадиям фиброза печени выявил, что у большинства пациентов в 1 группе имела место стадия F0 по шкале METAVIR – 27,5%, n=11 обследованных, реже диагностировали F2 – 25%, n=10, F3 – 17,5%, n=7, F1 выявляли у 15%, n=6. Продвинутый фиброз печени F4 имел место у 15%, n=6 обследованных. Во 2 группе большинство пациентов имели F4 – 38,9%, n=7, у 27,8%, n=5 наблюдался фиброз 2 степени. F1 и F2 наблюдались у 22,2%, n=4, 27,8%, n=5 соответственно. Пациентов с фиброзом 3 степени во 2 группе не было. При оценке показателя "Фиброз" в зависимости от полиморфизма гена rs1879026, нам не удалось установить статистически значимых различий (p = 0,084). Длительность заболевания в среднем составила 2[1-4] года в 1 группе и 2[1-3] года во 2 группе. Разница показателей была статистически незначимой (p = 0,739).
Также, нами были получены статистически значимые данные (p=0,019) при оценке уровня виремии в зависимости от от полиморфизма гена rs1879026. Высокая вирусная нагрузка была у 12,5%, n=5 пациентов в 1 группе и 33,3%, n=6 пациентов во 2 группе. Также, средний уровень вирусной нагрузки отмечался у 60%, n=24 в 1 группе и 66,7%, n=12 во 2 группе. У 27,5%, n=11 пациентов 1 группы уровень виремии был низкий, во 2 группе пациентов с низкой виремией не было.
Показатели цитолитического и холестатического синдромов такие как уровень АЛаТ и АСаТ, общего и прямого билирубина, щелочной фосфатазы, гаммаглютамилтранспептидазы также оценивались у пациентов с ХВГВ. Наличие гетерозиготного генотипа СА характеризовалась статистически значимым усилением холестатического компонента. Так, у пациентов 2 группы содержание общего и прямого билирубина был статистически значимо выше чем у пациентов с генотипом СС. Исходные и клинические характеристики субъектов исследования, пациентов, инфицированных ВГВ представлены в таблице №1.

Таблица 1 – Анализ биохимических показателей в зависимости от полиморфизма гена rs1879026

Показатель	Группы	Me / M ± SD	Q_1 – Q_3 / 95% ДИ	p
Общий билирубин	СС	15	7 – 20	0,049
	СА	19	13 – 21	
Прямой билирубин	СС	5	3 – 7	0,009
	СА	8	5 – 10	
АлАТ	СС	29	17 – 37	0,54
	СА	31	17 – 40	
АсАТ	СС	27	13 – 41	0,724
	СА	29	17 – 41	
Холестерин	СС	4 ± 1	4 – 5	0,887
	СА	4 ± 1	4 – 5	
Щелочная фосфатаза	СС	76	48 – 100	0,801
	СА	60	48 – 116	
ГГТП	СС	39	23 – 54	0,501
	СА	42	34 – 60	

Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в гене TLR3 могут вызывать изменения в экспрессии белка или гена, что влияет на функцию и эффективность передачи сигнала и, таким образом, на измененный иммунный ответ. В предыдущих отчетах полиморфизмы TLR3 rs1879026, rs3775296, rs3775291, rs5743305 были связаны с исходом вируса гепатита С (ВГС) и инфекции ВГВ, а также с развитием последующего цирроза печени и ГЦК, прежде всего в азиатских популяциях [6] TLR играют ключевую роль в качестве рецепторов распознавания образов; они активируют врожденную иммунную систему [7,8] и необходимы для эффективной защиты хозяина от вирусной инфекции. Недостатки TLR или передачи сигналов, связанных с TLR, значительно снижают реакцию Т-клеток хозяина на HBV и могут способствовать персистенции HBV [9]. Таким образом, ожидается, что генетическая изменчивость TLR повлияет на восприимчивость к хронической инфекции HBV. Множественные SNP в генах TLR (TLR3 rs1879026, rs3775290 и rs3775291, TLR7 rs179010 и TLR9 rs352140) были исследованы на предмет их связи с риском инфицирования HBV [10–12]. SNP в TLR3 могут быть связаны с повышенным риском хронической инфекции HBV. Al-Qahtani et al [10] исследовали SNP в гене TLR3 у пациентов из Саудовской Аравии, хронически инфицированных ВГВ, включая 707 пациентов и 600 неинфицированных контрольных групп. Только TLR3 rs1879026 (ОШ [95% ДИ] = 0,809 [0,655–0,999], P = 0,0480) и гаплотип GCGA (rs1879026, rs5743313, rs5743314 и rs5743315) (P = 0,0339) потенциально способствуют риску заражения ВГВ [12]. По данным Goktas EF, уровень ДНК HBV был выше у лиц с генотипом TT, а генотип CC чаще встречался у больных активным ХГВ. Эти результаты предполагают возможную связь между СНВ и полиморфизмом гена TLR 3 (1377C/T) [13].

Результаты исследования группы авторов показали, что экспрессия мРНК TLR3/5/7/9/10 и TLR2/4/6 повышалась в активной стадии ХГВ и печеночной недостаточности, связанной с ХГВ, соответственно. Обнаружено, что экспрессия мРНК TLR9 отрицательно коррелирует с сывороточной аланинаминотрансферазой (ALT), Tbil, PTA и положительно коррелирует с вирусной нагрузкой вируса гепатита В (HBV) у пациентов с ХГВ [14].

Заключение. Таким образом, наличие гетерозиготного генотипа CA характеризовалась статистически значимым усилением холестатического компонента. Учитывая небольшой размер выборки настоящего исследования, мы предлагаем провести дальнейшие исследования с более крупными когортами и из разных этнических групп, чтобы подтвердить наши предположения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 World Health Organization. Global hepatitis report. 2017. P. 9.
2 Aslam A. et al. Management of chronic hepatitis B during pregnancy // Gastroenterology Report. Oxford University Press, 2018. Vol. 6, № 4. P. 257–262.
3 Wu W. et al. Genetic variants in NTCP exon gene are associated with HBV infection status in a Chinese Han population // Hepatology Research. Blackwell Publishing Ltd, 2018. Vol. 48, № 5. P. 364–372.
4 Zhang X. et al. Preclinical development of TLR ligands as drugs for the treatment of chronic viral infections // Expert Opinion on Drug Discovery. 2012. Vol. 7, № 7. P. 597–611.
5 Ma Z. et al. Interaction between hepatitis B virus and toll-like receptors: Current status and potential therapeutic use for chronic hepatitis B // Vaccines. MDPI AG, 2018. Vol. 6, № 1.
6 Geng P.L. et al. Toll-like receptor 3 is associated with the risk of HCV infection and HBV-related diseases // Medicine (United States). Lippincott Williams and Wilkins, 2016. Vol. 95, № 21.
7 Chang Z.L. Important aspects of Toll-like receptors, ligands and their signaling pathways // Inflammation Research. Birkhauser Verlag AG, 2010. Vol. 59, № 10. P. 791–808.
8 Kondo Y., Ueno Y., Shimosegawa T. Toll-like receptors signaling contributes to immunopathogenesis of HBV infection // Gastroenterology Research and Practice. 2011.
9 Ma Z. et al. The IL-1R/TLR signaling pathway is essential for efficient CD8 + T-cell responses against hepatitis B virus in the hydrodynamic injection mouse model // Cell Mol Immunol. Chinese Soc Immunology, 2017. Vol. 14, № 12. P. 997–1008.
10 Al-Qahtani A. et al. Toll-like receptor 3 polymorphism and its association with hepatitis B virus infection in Saudi Arabian patients // J Med Virol. 2012. Vol. 84, № 9. P. 1353–1359.
11 Zhu J. et al. Toll like receptor7 polymorphisms in relation to disease susceptibility and progression in Chinese patients with chronic HBV infection // Sci Rep. Nature Publishing Group, 2017. Vol. 7, № 1.
12 Huang X. 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. Elsevier B.V., 2015. Vol. 569, № 2. P. 218–224.
13 Goktas EF, Bulut C, Goktas MT, Ozer EK, Karaca RO, Kinikli S, Demiroz AP, Bozkurt A. Investigation of 1377C/T polymorphism of the Toll-like receptor 3 among patients with chronic hepatitis B. Can J Microbiol. 2016 Jul;62(7):617-22. doi: 10.1139/cjm-2016-0129. Epub 2016 Apr 18. PMID: 27314608.
14 Wang K, Liu H, He Y, Chen T, Yang Y, Niu Y, Chen H, Chen Y, Liu J, Ye F, Lin S, Zhao Y. Correlation of TLR1-10 expression in peripheral blood mononuclear cells with chronic hepatitis B and chronic hepatitis B-related liver failure. Hum Immunol. 2010 Oct;71(10):950-6. doi: 10.1016/j.humimm.2010.07.013. Epub 2010 Jul 24. PMID: 20667457.

REFERENCES

1 World Health Organization. Global hepatitis report. 2017. P. 9.
2 Aslam A. et al. Management of chronic hepatitis B during pregnancy // Gastroenterology Report. Oxford University Press, 2018. Vol. 6, № 4. P. 257–262.
3 Wu W. et al. Genetic variants in NTCP exon gene are associated with HBV infection status in a Chinese Han population // Hepatology Research. Blackwell Publishing Ltd, 2018. Vol. 48, № 5. P. 364–372.
4 Zhang X. et al. Preclinical development of TLR ligands as drugs for the treatment of chronic viral infections // Expert Opinion on Drug Discovery. 2012. Vol. 7, № 7. P. 597–611.

5 Ma Z. et al. Interaction between hepatitis B virus and toll-like receptors: Current status and potential therapeutic use for chronic hepatitis B // Vaccines. MDPI AG, 2018. Vol. 6, № 1.
6 Geng P.L. et al. Toll-like receptor 3 is associated with the risk of HCV infection and HBV-related diseases // Medicine (United States). Lippincott Williams and Wilkins, 2016. Vol. 95, № 21.
7 Chang Z.L. Important aspects of Toll-like receptors, ligands and their signaling pathways // Inflammation Research. Birkhauser Verlag AG, 2010. Vol. 59, № 10. P. 791–808.
8 Kondo Y., Ueno Y., Shimosegawa T. Toll-like receptors signaling contributes to immunopathogenesis of HBV infection // Gastroenterology Research and Practice. 2011.
9 Ma Z. et al. The IL-1R/TLR signaling pathway is essential for efficient CD8 + T-cell responses against hepatitis B virus in the hydrodynamic injection mouse model // Cell Mol Immunol. Chinese Soc Immunology, 2017. Vol. 14, № 12. P. 997–1008.
10 Al-Qahtani A. et al. Toll-like receptor 3 polymorphism and its association with hepatitis B virus infection in Saudi Arabian patients // J Med Virol. 2012. Vol. 84, № 9. P. 1353–1359.
11 Zhu J. et al. Toll like receptor7 polymorphisms in relation to disease susceptibility and progression in Chinese patients with chronic HBV infection // Sci Rep. Nature Publishing Group, 2017. Vol. 7, № 1.
12 Huang X. 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. Elsevier B.V., 2015. Vol. 569, № 2. P. 218–224.
13 Goktas EF, Bulut C, Goktas MT, Ozer EK, Karaca RO, Kinikli S, Demiroz AP, Bozkurt A. Investigation of 1377C/T polymorphism of the Toll-like receptor 3 among patients with chronic hepatitis B. Can J Microbiol. 2016 Jul;62(7):617-22. doi: 10.1139/cjm-2016-0129. Epub 2016 Apr 18. PMID: 27314608.
14 Wang K, Liu H, He Y, Chen T, Yang Y, Niu Y, Chen H, Chen Y, Liu J, Ye F, Lin S, Zhao Y. Correlation of TLR1-10 expression in peripheral blood mononuclear cells with chronic hepatitis B and chronic hepatitis B-related liver failure. Hum Immunol. 2010 Oct;71(10):950-6. doi: 10.1016/j.humimm.2010.07.013. Epub 2010 Jul 24. PMID: 20667457.

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
Курмангазин Мейрамбек Сагнаевич - кандидат медицинских наук, доцент, руководитель кафедры инфекционных болезней и детских инфекции НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», mskurmangazin@mail.ru https://ORCID 0000-0002-1112-9948
Жумагалиева Галина Даутовна - профессор кафедры детских инфекционных болезней, galdau@mail.ru, город Астана, Казахстан, 87078258977, https://orcid.org/0000-0002-5448-072X

Авторлар туралы мәліметтер:
Нұрланова Гүлжанат Нұрланқызы, «Марата Оспанова атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» НАО жұқпалы аурулар кафедрасының ассистенті, gul_88_25@mail.ru, 87019440686 https:// ORCID 0000-0003-3313-514X
Искакова Айгерім Набиевна, «Марат Оспанова атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» НАО жұқпалы аурулар кафедрасының доценті, phd1013@mail.ru https://ORCID 0000-0002-8022-5212
Астраханов Әкежан Рүстемұлы, «Марата Оспанова атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» НАО жұқпалы аурулар кафедрасының ассистенті, astrakhanov.akezhan@mail.ru https://ORCID 0000-0001-5363-3168
Құрманғазин Мейрамбек Сағнайұлы, м.ғ.к., доцент, «Марат Оспанова атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» НАО жұқпалы аурулар және балалар инфекциялары кафедрасының меңгерушісі, mskurmangazin@mail.ru https://ORCID 0000-0002-1112 -9948
Жұмағалиева Галина Даутқызы, балалар жұқпалы аурулары кафедрасының профессоры, galdau@mail.ru, Астана, Қазақстан, 87078258977, https://orcid.org/0000-0002-5448-072X

Information about the authors:
Nurlanova Gulzhanat Nurlanovna, assistant of the Department of Infectious Diseases of "Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University ", gul_88_25@mail.ru, 87019440686 https:// ORCID 0000-0003-3313-514X
Iskakova Aygerim Nabievna, assistant professor of infectious diseases department of "Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University ", phd1013@mail.ru https://ORCID 0000-0002-8022-5212
Astrakhanov Akezhan Rustemuly, assistant of the Department of Infectious Diseases of "Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University ", astrakhanov.akezhan@mail.ru https://ORCID 0000-0001-5363-3168
Kurmangazin Meirambek Sagnaevich, candidate of medical sciences, associate professor, head of the Department of Infectious Diseases and Children's Infections of "Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University", mskurmangazin@mail.ru https://ORCID 0000-0002-1112-9948
Zhumagalieva Galina Dautovna, professor of the Department of Children's Infectious Diseases, galdau@mail.ru, Astana, Kazakhstan, 87078258977, https://orcid.org/0000-0002-5448-072X

Получена: 24.04.2023 / Принята: 08.08.2023 / Опубликована online: 31.08.2023
УДК 616.36-004-07
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.62.24.009

НУРЛАНОВА ГУЛЖАНАТ НУРЛАНОВНА[1], ИСКАКОВА АЙГЕРИМ НАБИЕВНА[1], АСТРАХАНОВ ӘКЕЖАН РҮСТЕМҰЛЫ[1], КУРМАНГАЗИН МЕЙРАМБЕК САГНАЕВИЧ[1], ЖУМАГАЛИЕВА ГАЛИНА ДАУТОВНА[2]
[1]Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, г. Актобе, Казахстан
[2] Медицинский университет Астана, г. Астана, Казахстан

ПРЕДИКТОРЫ БЫСТРОГО ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ

Резюме. Ежегодная частота возникновения гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) у пациентов с ХГВ и резвившимся циррозом составляет 2–5%. Вирус гепатита С в индустриально развитых странах обусловливает развитие у 20% больных острого гепатита, у 70% - хронического гепатита, у 40% – цирроза печени в терминальной стадии, у 60% – гепатоцеллюлярной карциномы [1]. На ранних стадиях фиброза нет клинических проявлений, и лишь при гистологическом исследовании биоптата выявляется чрезмерное накопление соединительной ткани. В дальнейшем фиброз ведет к образованию узлов регенератов, сосудистых анастомозов – формированию цирроза печени [2].
Цель исследования: Изучить влияние однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) TLR3, этиологического агента, уровня виремии и лабораторных данных на скорость прогрессирования фиброза печени у пациентов с хроническими вирусными гепатитами.
Материалы и методы исследования. Обследование 161 пациентов с хроническим вирусным гепатитом В (n=49), В с D агентом (n=10), С (n=102) на базе Актюбинского и Атырауского областного гепатологического центра. Половая принадлежность пациентов была следующей: мужчины – 85, женщины – 76. Комплекс лабораторных методов обследования пациентов с ХГС включал в себя: общеклиническое исследование периферической крови, определение биохимических показателей крови, которые характеризуют функциональное состояние печени (общий билирубин и его фракции, АЛТ(аланинаминотрансфераза), АСТ (аспартатаминотрансфераза), ГГТП (гаммаглютамилтранспептидаза), ЩФ (щелочная фосфатаза), общий белок, альбумин, креатинин, мочевина), исследование однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) TLR3.
Результаты. Анализ распределения пациентов по стадиям фиброза печени выявил, что у большинства имела место стадия F0 по шкале METAVIR – 34%, n=54 обследованных, реже диагностировали F1 – 20%, n=33, а стадии F2 и F3 выявляли у 16%, n=26 и 11%, n=18 пациентов соответственно. Продвинутый фиброз печени F4 имел место у 19%, n=30 обследованных.
Ключевые слова: хронический вирусный гепатит, гепатит В, гепатит С, фиброз, TLR3 рецепторы, полморфизм TLR3.

G.N Nurlanova [1], A.N Iskakova [1], A.R Astrakhanov [1], M.S.Kurmangazin[1], G.D.Zhumagaliyeva [2]
[1]Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University, Aktobe, Kazakhstan
[2] Astana Medical University, Astana, Kazakhstan

PREDICTORS OF RAPID PROGRESSION OF LIVER FIBROSIS IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS

Resume. The annual incidence of hepatocellular carcinoma (HCV) in patients with advanced cirrhosis is 2-5%. Hepatitis C virus in industrially developed countries causes the development of acute hepatitis in 20% of patients, chronic hepatitis in 70%, terminal liver cirrhosis

Г.Н. Нурланова [1], А.Н. Искакова [1], Ә.Р. Астраханов [1], М.С. Курмангазин[1], Г.Д. Жумагалиева[2]
[1]Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе қ, Қазақстан
[2] Астана Медицина университеті, Астана қаласы, Казахстан

СОЗЫЛМАЛЫ ВИРУСТЫҚ ГЕПАТИТТЕРДЕГІ БАУЫР \ ФИБРОЗЫНЫҢ ЖЫЛДАМ ДАМУЫН БОЛЖАУШЫЛАРЫ

Түйін. HCV және дамыған циррозы бар науқастарда Гепатоцеллюлярлы карциноманың (ГЦК) жылдық жиілігі 2-5% құрайды. Индустриалды дамыған елдердегі С гепатиті вирусы жедел

in 40%, hepatocellular carcinoma in 60% [1]. In the early stages of fibrosis, there are no clinical manifestations, and only a histological examination of the biopsy reveals excessive accumulation of connective tissue. In the future, fibrosis leads to the formation of regenerate nodes, vascular anastomoses – the formation of liver cirrhosis [2].

Objective: To study the effect of single nucleotide polymorphisms (SNP) TLR3, etiological agent, viremia level and laboratory data on the rate of progression of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis.

Materials and methods of research. Examination of 161 patients with chronic viral hepatitis B (n=49), B with D agent (n=10), C (n=102) on the basis of Aktobe and Atyrau regional Hepatological Center. The gender of the patients was as follows: men – 85, women – 76. The complex of laboratory methods of examination of patients with HCV included: general clinical examination of peripheral blood, determination of biochemical blood parameters that characterize the functional state of the liver (total bilirubin and its fractions, ALT (alanine aminotransferase), AST (aspartate aminotransferase), GGTP (gammaglutamyltranspeptidase), alkaline phosphatase, total protein, albumin, creatinine, urea), single nucleotide polymorphisms (SNP) TLR3 study.

Results. Analysis of the distribution of patients by stages of liver fibrosis revealed that the majority had stage F0 on the METAVIR scale – 34%, n=54 examined, F1 was less often diagnosed – 20%, n=33, and stages F2 and F3 were detected in 16%, n=26 and 11%, n=18 patients accordingly. Advanced liver fibrosis F4 occurred in 19%, n=30 examined.

Keywords. Chronic viral hepatitis, hepatitis B, hepatitis C, fibrosis, TLR3 receptors, TLR3 polymorphism.

гепатитпен ауыратын науқастардың 20% - развитие, созылмалы гепатиттің 70% – у, соңғы сатыдағы бауыр циррозының 40% – у, гепатоцеллюлярлық карциноманың 60% - развитие дамуын анықтайды [1]. Фиброздың алғашқы кезеңдерінде клиникалық көріністер болмайды, тек биоптатты гистологиялық зерттеу кезінде дәнекер тіннің шамадан тыс жинақталуы анықталады. Болашақта фиброз регенерат түйіндерінің пайда болуына, тамырлы анастомоздарға – бауыр циррозының пайда болуына әкеледі [2].

Зерттеудің мақсаты: TLR3 бір нуклеотидті полиморфизмдері (SNP), этиологиялық агент, виремия деңгейі және зертханалық деректердің созылмалы вирустық гепатитпен ауыратын науқастардағы бауыр фиброзының даму жылдамдығына әсерін зерттеу.

Зерттеу материалдары мен әдістері. Ақтөбе және Атырау облыстық гепатологиялық орталығының базасында в (N=49), B D агентімен (n=10), с (n=102) созылмалы вирустық гепатиті бар 161 пациентті тексеру. Пациенттердің жынысы келесідей болды: ерлер – 85, әйелдер – 76. ХГС бар пациенттерді тексерудің зертханалық әдістерінің кешеніне мыналар кірді: перифериялық қанды Жалпы клиникалық зерттеу, бауырдың функционалдық жағдайын сипаттайтын қанның биохимиялық көрсеткіштерін анықтау (жалпы билирубин және оның фракциялары, ALT- (аланинаминотрансфераза), ACT (аспартатаминотрансфераза), GGTP (гаммаглютамилтранспептидаза), ALP (сілтілі фосфатаза), жалпы ақуыз, альбумин, креатинин, мочевина), бір нуклеотидті полиморфизмдерді зерттеу (SNP) TLR3.

Нәтижелер. Бауыр фиброзының сатылары бойынша пациенттердің таралуын талдау metavir шкаласы бойынша F0 сатысы – 34%, N = 54 зерттелгендер, F1 – 20%, n=33 диагнозы аз, ал F2 және F3 сатылары 16%, n=26 және 11%, n=18 пациенттерде анықталды тиісінше. Жетілдірілген F4 бауыр фиброзы зерттелгендердің 19%, n=30-место болды.

Түйінді сөздер: Созылмалы вирустық гепатит, В гепатиті, С гепатиті, фиброз, TLR3 рецепторлары, TLR 3 полморфизмі.

Актуальность.

По данным ВОЗ, более 5% населения земного шара инфицировано вирусным гепатитом В и около 1% — вирусным гепатитом С. Сочетанная инфекция встречается у 3% населения Европы и обусловливает 5% случаев острых вирусных гепатитов. Распространенность хронического вирусного гепатита В (ХГВ) широко варьирует от высокой (>8% в Африке, Азии и Восточно-Тихоокеанском регионе) и умеренной (2–7% в Южной и Восточной Европе) до низкой (<2% в Западной Европе, Северной Америке и Австралии). Ежегодная частота возникновения гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) у пациентов с ХГВ и развившимся циррозом составляет 2–5%. Вирус гепатита С в индустриально развитых странах обусловливает развитие у 20% больных острого гепатита, у 70% - хронического гепатита, у 40% – цирроза печени в терминальной стадии, у 60% – гепатоцеллюлярной карциномы [1].

Фиброз печени – это локальное или диффузное увеличение количества соединительной ткани, внеклеточного матрикса (коллагеновой волокнистой ткани в перисинусоидном пространстве) и основной путь прогрессирования хронических диффузных заболеваний печени. На ранних стадиях фиброза нет клинических проявлений, и лишь при гистологическом исследовании биоптата выявляется чрезмерное накопление соединительной ткани. В дальнейшем фиброз ведет к образованию узлов регенератов, сосудистых анастомозов – формированию цирроза печени [2]. По данным мировой статистики частота формирования ЦП зависит от причины поражения печени, в том числе при вирусном гепатите от вида гепатотропного вируса. Так, частота формирования ЦП при HBV-моноинфеции достигает 4%, тогда как при HBV/HDV-микст инфекции — возрастает до 40%. При HCV-инфекции ЦП, по данным разных авторов, развивается в 1,5—58% случаев [3]. Надежные неинвазивные методы оценки фиброза печени все чаще используются при ведении пациентов с хроническим вирусным гепатитом, помогая прогнозировать прогноз, принимать решения о лечении и рас-

пределять пациентов для противовирусной терапии, а также новых антифибротических методов лечения. Транзиентная эластография с помощью Fibroscan была разработана как точный, воспроизводимый и неинвазивный тест для оценки прогрессирующего фиброза печени. Это были наиболее широко проверенные инструменты практически при всех хронических заболеваниях печени, включая ХГВ и ХГС. Прелесть этого инструмента заключается в его неинвазивности, что позволяет проводить повторные оценки фиброза печени у большого числа бессимптомных пациентов в поперечном сечении и серийно [4]. Вирусная активность вызывает постоянное повреждение печени иммунной системы, предлагая в ответ непрерывное восстановление тканей, но в дезорганизованной материи. Кроме того, было изучено влияние вирусного Х-белка на активность клеточной ДНК с потенциальными ангиогенными, фиброгенными и онкогенными эффектами [5]. Без сомнения, оценка и классификация фиброза на ранней стадии представляет собой важный фактор для прогнозирования эволюции цирроза печени у пациентов с ХВГ В и С.

Генетические, экологические и вирусные факторы хозяина, по-видимому, играют важную роль в определении прогрессирования хронической инфекции ВГС до цирроза печени и ГЦК. Однако основные молекулярные механизмы остаются плохо изученными. Было показано, что некоторые белки ВГС активируют митогенные процессы, тем самым оказывая прямое онкогенное действие. С другой стороны, компоненты ВГС также стимулируют воспалительные пути, например, через запуск толл-подобных рецепторов (TLR)[6].

Цель исследования: Изучить влияние однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) TLR3, этиологического агента, уровня виремии и лабораторных данных на скорость прогрессирования фиброза печени у пациентов с хроническими вирусными гепатитами.

Материалы и методы исследования.

Протокол исследования соответствовал Хельсинской декларации 1975 года и одобрен локальным этическим комитетом Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, протокол №65 от 13 марта 2020 года.

Обследование 161 пациентов с хроническим вирусным гепатитом В (n=49), В с D агентом (n=10), С (n=102) на базе Актюбинского и Атырауского областного гепатологического центра. Половая принадлежность пациентов была следующей: мужчины – 85, женщины – 76. Обследование впервые выявленных больных проводилось до назначения противовирусной терапии. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Диагноз устанавливался с учетом клинико-эпидемиологических и лабораторных данных, верифицирован обнаружением серологических маркеров HCV: Рибонуклеиновую кислоту (РНК) ВГС выявляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на фотометре для микропланшете PR 4100 производства BIORAD.

У всех обследуемых проводился забор венозной крови для проведения молекулярно-генетического анализа. Выделение геномной ДНК из периферической крови исследуемых проводилось с использованием комплектов реагентов «ДНК-Кровь-М-100» компании ООО «ТестГен» (Россия). Принцип используемого в наборе метода основан на обратимом связывании нуклеиновых кислот на поверхности магнитных частиц. Генотипирование полиморфизма TLR3 (rs5743312, rs5743305, rs3775291, rs5743311, rs1879026) проводилось методом ПЦР в режиме реального времени на амплификаторе ДТ-прайм (ДНК-технологии, Россия) с использованием коммерческих наборов реактивов ООО «ТестГен» (Россия) методом флуоресцентной детекции на основе разрушаемых олигонуклеотидных зондов с использованием синтетических аналогов олигонуклеотидов.

Комплекс лабораторных методов обследования пациентов с ХГС включал в себя: общеклиническое исследование периферической крови, определение биохимических показателей крови, которые характеризуют функциональное состояние печени (общий билирубин и его фракции, АЛТ(аланинаминотрансфераза), АСТ (аспартатаминотрансфераза), ГГТП (гаммаглютамилтранспептидаза), ЩФ (щелочная фосфатаза), общий белок, альбумин, креатинин, мочевина), исследование однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) TLR3. Ориентировочную длительность инфицирования ВГС определяли на основании оценки анамнестических данных (перенесенный острый гепатит С, трансфузия крови и её компонентов до введения обязательного скрининга доноров, начало системного употребление инъекционных наркотиков), при отсутствии в анамнезе данных фактов – на основании клинических и лабораторных (первое выявление антител к ВГС, повышение уровней АЛТ, АСТ, указанные в амбулаторных картах). Стадию фиброза печени по шкале METAVIR оценивали методами FibroTest на анализаторе Cobas 6000 (тест-система Roche Diagnostics, Швейцария) и транзиентной эластометрии печени – на УЗ-сканере «Ultima PA-Expert» (Украина) до назначения противовирусной терапии ХГС. Скорость прогрессирования фиброза печени рассчитывали по формуле T. Poynard (стадию фиброза печени по шкале METAVIR делили на время, за которое она сформировалась, измеряли в единицах в год (ед/год) [6]. Медиана СПФ (скорости прогрессирования фиброза) составила 0,6 [0-1] ед/год, в зависимости от чего больные были разделены на две группы: - I – с быстро прогрессирующим фиброзом печени (СПФ>0,6 ед/год), n=84; - II – с медленно прогрессирующим фиброзом печени (СПФ≤0,6 ед/год), n=78. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.4 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирно-

ва (при числе исследуемых более 50).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью, критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10)

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Результаты и обсуждение.

Анализ распределения пациентов по стадиям фиброза печени выявил, что у большинства имела место стадия F0 по шкале METAVIR – 34%, n=54 обследованных, реже диагностировали F1 – 20%, n=33, а стадии F2 и F3 выявляли у 16%, n=26 и 11%, n=18 пациентов соответственно. Продвинутый фиброз печени F4 имел место у 19%, n=30 обследованных.

Обращало на себя внимание неравномерное распределение пациентов по стадиям фиброза печени несмотря на то, что у преобладающего большинства (80%, n=129) длительность инфицирования по эпидемиологическим данным составляла не более 5 лет, что указывает на разную скорость формирования фиброза. В связи с этим, представилось целесообразным проанализировать и оценить возможные клинико-генетические факторы, определяющие скорость прогрессирования фиброза печени у данной категории пациентов.

Проведенный анализ уровня виброза от этиологической структуры вирусного гепатита показал, что наличие вирусного гепатита В с дельта агентом была ассоциирована с глубокими поражениями печеночной ткани: ВГВ+Д - 4 [2-4], ВГВ - 2 [0-3], ВГС - 1 [0-3], p<0,001. Также, достоверная, умеренной тесноты по шкале Чеддока (r=0,347) корреляционная связь была получена при оценке связи возраста и уровня фиброза, p<0,001. Наблюдаемая зависимость уровня фиброза от возраста описывается уравнением парной линейной регрессии: Yfibroz = 0,047 × Xvozrast - 0,579. При увеличении показателя возраста на 1 следует ожидать увеличение уровня фиброза на 0,047. Полученная модель объясняет 12,3% наблюдаемой дисперсии показателя «Фиброз». Достоверных данных при оценке уровня фиброза от половой принадлежности не было, p=0,654. При анализе показателя половой принадлежности пациентов в зависимости от показателя от степени прогрессирования фиброза печени нам не удалось выявить значимых различий (p = 0,565).

Сравнительный анализ общеизвестных факторов, влияющих на скорость фиброза, показал, что при общей сопоставимости групп пациентов с быстро и медленно прогрессирующим фиброзом печени, выявлялись отличия по исходному уровню общего и прямого билирубина. Основные клинико-лабораторные характеристики в группах больных с быстро и медленно прогрессирующим фиброзом печени, представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Анализ показателей холестаза и цитолиза в группах

Показатель	Категории	Me	$Q_1 – Q_3$	p
Общий билирубин	1 группа	11	7 – 16	0,001*
	2 группа	16	10 – 20	
Прямой билирубин	1 группа	5	3 – 7	0,001*
	2 группа	7	4 – 9	
АлАТ	1 группа	27	16 – 50	0,641
	2 группа	36	22 – 44	
АсАТ	1 группа	28	19 – 43	0,566
	2 группа	30	19 – 42	
Общий холестерин	1 группа	4 ± 1	4 – 5	0,661
	2 группа	4 ± 1	4 – 5	
Щелочная фосфатаза	1 группа	83	60 – 101	0,804
	2 группа	83	51 – 117	
ГГТП	1 группа	39	22 – 65	0,075
	2 группа	45	34 – 66	

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

Также, нами были получены статистически значимые данные (p <0,001) при оценке уровня виремии в зависимости от скорости прогрессирования фиброза печени. Так, высокая виремия была ассоциирована с быстрым прогрессированием фиброза: у 27,7%, n=23 пациентов в группе пациентов с быстрым прогрессированием фиброза была определена высокая виремия, тогда как во 2 группе высокая виремия определялась только у 3 пациентов, 3,8%.

У 48,7%, n=38 в 1 группе и 55,4%, n=46 пациентов во 2 группе был определен средний уровень виремии. Низкая виремия была у 47,4%, n=37 в 1 группе и 16,9%, n=14 пациентов во 2 группе.

Полиморфизмы гена TLR3 выявлялись практически с одинаковой частотой в группах пациентов с быстро и медленно прогрессирующим фиброзом печени. В исследовании нами не были обнаружены статистически достоверные данные о связи полиморфизмов гена TLR3 со скоростью прогрессирования фиброза печени (таблица-2).

Хотя все международные руководства рекомендуют раннее лечение пациентов с хроническим заболеванием печени, по оценкам, две трети пациентов с циррозом диагностируются вовремя, когда у них возникают осложнения, связанные с печенью, что ухудшает их краткосрочный прогноз [7].

При исследованиях пациентов, живущих с ВГВ в городских районах Сенегала, у 12% людей, живущих с ВГВ, ранее не получавших лечения, и у 6% людей, живущих с ВИЧ и ВГВ, получающих АРТ, наблюдался значительный фиброз печени. У участников с вирусной нагрузкой HBV> 2000 МЕ/мл вероятность значительного фиброза была в два раза выше, чем у участников с более низким уровнем ДНК HBV прогноз [8]. Результаты зарубежных исследований подчеркивают сильную связь между репликацией вируса ВГВ и выраженным фиброзом печени у пациентов с ВГВ из стран Африки к югу от Сахары. Два знаковых исследования когорты REVEAL-HBV определили уровни ДНК HBV как наиболее важный предиктор прогрессирования до терминальной стадии заболевания печени [9,10].

Сывороточные маркеры предоставляют динамическую информацию о прогрессировании фиброза и не являются инвазивными, в отличие от биопсии печени. Однако не существует единого неинвазивного сывороточного биомаркера, который бы точно оценивал цирроз печени [11]. В разных исследованиях была обнаружена связь с уровнем фиброза и сывороточными маркерами. Так, в исследовании проведенной Sapmaz F.P. с соавт., 2022 г., была обнаружена высокая корреляция между выраженным фиброзом и показателями АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, альфа-фетопротеина, количеством тромбоцитов, баллами APRI, FIB 4 у пациентов с ХВГВ [12]. В исследовании Zhang X с соавт., 2021 г., для вирусного гепатита независимыми предикторами фиброза были низкий уровень тромбоцитов (HBV и HCV), возраст (HBV) и повышенный уровень АСТ и АЛТ (HCV) [13].

Недавно было разработано несколько индексов, основанных на сочетании нескольких серологических индикаторов, в том числе индекс фиброза-4 (ФИБ-4), индекс отношения аспартатаминотрансферазы к тромбоцитам (APRI), индекс Форнса и показатель Кинга, но точность прогнозирования этих моделей нуждается в дальнейшем улучшении [12].

По данным зарубежных исследователей полиморфизмы TLR3 являются многообещающими биомаркерами цирроза печени и рака, ассоциированного с инфекцией

Таблица 2 – Анализ уровня прогрессирования фиброза в зависимости от полиморфизмов варианта гена TOLL-подобных рецепторов

Показатель	Категории	Группы		p
		1 группа	2 группа	
rs5743305	AA	6 (7,7)	6 (7,2)	0,945
	TA	28 (35,9)	28 (33,7)	
	TT	44 (56,4)	49 (59,0)	
rs5743312	CC	55 (70,5)	53 (63,9)	0,66
	CT	18 (23,1)	24 (28,9)	
	TT	5 (6,4)	6 (7,2)	
rs3775291	CC	38 (48,7)	38 (45,8)	0,206
	CT	31 (39,7)	41 (49,4)	
	TT	9 (11,5)	4 (4,8)	
rs5743311	CC	78 (100,0)	82 (100,0)	–
rs1879026	CC	50 (64,1)	55 (66,3)	0,804
	CA	26 (33,3)	27 (32,5)	
	AA	2 (2,6)	1 (1,2)	

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

HBV и HCV [14]. Было проведено несколько исследований ткани печени, которые связывали TLR3 с интенсивным воспалением и повреждением печени. В печени активация TLR3 приводит к более высокой продукции IFN-λ, что может ингибировать репликацию HCV. Авторами доказано, что у пациентов с более тяжелым некровоспалительным процессом (по шкале METAVIR A2), который обычно характерен для более быстрого прогрессирования фиброза печени, характерны более высокие уровни трансаминаз и более низкие внутрипеченочные экспрессии TLR3 и IFNL3. Однако по мере прогрессирования фиброза печени до фаз F2-F3-F4 очевидна потеря корреляции между экспрессией TLR3 и IFNL3 с преобладанием фермента GGT, связанная с наличием поражений в желчных протоках [15]. В исследовании Al-Anazi M.R. с соавт. показали, что три других SNP TLR3 (rs5743313, rs5743314 и rs111611328) были тесно связаны с прогрессированием терминальной стадии заболевания печени, связанного с ВГС (цирроз печени и ГЦК). Тем не менее, несколько исследований показали, что TLR3 может способствовать резистентности к инфекции HCV, хотя TLR3, по-видимому, не играет никакой роли в прогрессировании заболевания после установления хронической инфекции. Следовательно, сильная ассоциация трех SNP TLR3 (rs5743313, rs5743314 и rs111611328) с прогрессированием терминальной стадии заболевания печени, связанного с ВГС (цирроз и ГЦК), указывает на нарушение функции TLR3 в предотвращении чрезмерного воспаления и контроле регенерации печени [16].

Выводы.

1. Таким образом, несмотря на литературные данные об ассоциации полиморфизмов TLR3 со скорость прогрессирования фиброза печени, мы не нашли статистически достоверную связь. Учитывая небольшой размер выборки настоящего исследования, мы предлагаем провести дальнейшие исследования с более крупными когортами и из разных этнических групп, чтобы подтвердить наши предположения.
2. Скорость прогрессирования фиброза печени при ХВГ может зависеть от этиологического фактора и уровня виремии: так наличие ВГВ+Д была ассоциирована с более глубоким поражением печени. В группе пациентов с быстрым прогрессированием фиброза была определена высокая виремия.
3. Учитывая полученные отличия по исходному уровню общего и прямого билирубина, следует вывод, что они могут быть косвенным показателем быстрого прогрессирования фиброза печени при ХВГ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1 И.Л. Кляритская, Е.И. Стилиди. Роль различных цитокинов в фиброгенезе печени при хронических вирусных гепатитах В и С. Крымский терапевтичний журнал. 2010, №1. 41-45. УДК:116.36-004+616.36-002.2:577.175.14

2 М.А. Курышева. Фиброз печени: прошлое, настоящее и будущее. //Болезни органов пищеварения. - Том 18, № 28. - 2010. - 1713-1716

3 С. Б. Чуелов, А. Л. Россина. Факторы, влияющие на прогрессирование фиброза и формирование цирроза печени при хронических вирусных гепатитах. //Детские инфекции. - 2007. - №4. – С. 34-40.

4 Wong GL. Prediction of fibrosis progression in chronic viral hepatitis. Clin Mol Hepatol. 2014 Sep;20(3):228-36. doi: 10.3350/cmh.2014.20.3.228. Epub 2014 Sep 25. PMID: 25320725; PMCID: PMC4197170.

5 Jieanu CF, Ungureanu BS, Săndulescu DL, Gheonea IA, Tudorașcu DR, Ciurea ME, Purcărea VL. Quantification of liver fibrosis in chronic hepatitis B virus infection. J Med Life. 2015 Jul-Sep;8(3):285-90. PMID: 26351528; PMCID: PMC4556907.

6 Nischalke HD, Coenen M, Berger C, Aldenhoff K, Müller T, Berg T, Krämer B, Körner C, Odenthal M, Schulze F, Grünhage F, Nattermann J, Sauerbruch T, Spengler U. The toll-like receptor 2 (TLR2) -196 to -174 del/ins polymorphism affects viral loads and susceptibility to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. Int J Cancer. 2012 Mar 15;130(6):1470-5. doi: 10.1002/ijc.26143. Epub 2011 Jun 18. PMID: 21500195.

7 Poynard T., Bedossa P., Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. Lancet. 1997; 349: 825-832

8 Ding R, Zhou X, Huang D, Wang Y, Li X, Yan L, Lu W, Yang Z, Zhang Z. Nomogram for predicting advanced liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic liver disease. BMC Gastroenterol. 2021 Apr 27;21(1):190. doi: 10.1186/s12876-021-01774-w. PMID: 33906623; PMCID: PMC8077956.

9 Ramírez Mena A, Ngom NF, Tine J, Ndiaye K, Fortes L, Ndiaye O, Fall M, Gaye A, Ka D, Seydi M, Wandeler G, On Behalf Of The Sen-B Study Group. Prevalence and Predictors of Liver Fibrosis in People Living with Hepatitis B in Senegal. Viruses. 2022 Jul 24;14(8):1614. doi: 10.3390/v14081614. PMID: 35893680; PMCID: PMC9331503.

10 Wang D, Zhang P, Zhang M. Predictors for advanced liver fibrosis in chronic hepatitis B virus infection with persistently normal or mildly elevated alanine aminotransferase. Exp Ther Med. 2017 Dec;14(6):5363-5370. doi: 10.3892/etm.2017.5219. Epub 2017 Sep 29. PMID: 29285064; PMCID: PMC5740558.

11 Wu JF, Song SH, Lee CS, Chen HL, Ni YH, Hsu HY, Wu TC, Chang MH. Clinical Predictors of Liver Fibrosis in Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection From Children to Adults. J Infect Dis. 2018 Apr 11;217(9):1408-1416. doi: 10.1093/infdis/jiy048. PMID: 29390144.

12 Zhang X, Huang P, Wang X, Zhou K, Chen F, Zhou C, Yu L, Lu Q, Zhou J, Hu J, Wang Z. Development and validation of a non-invasive model for diagnosing HBV-related liver cirrhosis. Clin Chim Acta. 2021 Dec;523:525-531. doi: 10.1016/j.cca.2021.11.004. Epub 2021 Nov 5. PMID: 34748781.

13 Sapmaz FP, Büyükturan G, Sakin YS, Kalkan İH, Atasoy P. How effective are APRI, FIB-4, FIB-5 scores in predicting liver fibrosis in chronic hepatitis B patients? Medicine (Baltimore). 2022 Sep 9;101(36):e30488. doi: 10.1097/MD.0000000000030488. PMID: 36086763.

14 Stepanova M, Aquino R, Alsheddi A, Gupta R, Fang Y, Younossi Z. Clinical predictors of fibrosis in patients with chronic liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2010 May;31(10):1085-94. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04266.x. Epub 2010 Feb 18. PMID: 20175770.

15 Sghaier I, Zidi S, Mouelhi L, Ghazoueni E, Brochot E, Almawi WY, Loueslati BY. TLR3 and TLR4 SNP variants in the liver disease resulting from hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. Br J Biomed Sci. 2019 Jan;76(1):35-41. doi: 10.1080/09674845.2018.1547179. Epub 2018 Dec 3. PMID: 30421643.

16 Guedes de Sá KS, Amoras EDSG, Conde SRSDS, Queiroz MAF, Cayres-Vallinoto IMV, Ishak R, Vallinoto ACR. Intrahepatic TLR3 and IFNL3 Expressions Are Associated with Stages of Fibrosis in Chronic Hepatitis C. Viruses. 2021 Jun 9;13(6):1103. doi: 10.3390/v13061103. PMID: 34207750; PMCID: PMC8230343.

17 Al-Anazi MR, Matou-Nasri S, Abdo AA, Sanai FM, Alkahtani S, Alarifi S, Alkahtane AA, Al-Yahya H, Ali D, Alessia MS, Alshahrani B, Al-Ahdal MN, Al-Qahtani AA. Association of Toll-Like Receptor 3 Single-Nucleotide Polymorphisms and Hepatitis C Virus Infection. J Immunol Res. 2017;2017:1590653. doi: 10.1155/2017/1590653. Epub 2017 Jan 3. PMID: 28127569; PMCID: PMC5239973.

SPISOK LITERATURY:

1 I.L. Klyaritskaya, E.I. Stilidi. Rol' razlichnyh citokinov v fibrogeneze pecheni pri hronicheskih virusnyh gepatitah V i S. Krymskij terapevtichnij zhurnal. 2010, №1. 41-45. UDK:116.36-004+616.36-002.2:577.175.14
2 M.A. Kurysheva. Fibroz pecheni: proshloe, nastoyashchee i budushchee. //Bolezni organov pishchevareniya. - Tom 18, № 28. - 2010. - 1713-1716
3 S. B. CHuelov, A. L. Rossina. Faktory, vliyayushchie na progressirovanie fibroza i formirovanie cirroza pecheni pri hronicheskih virusnyh gepatitah. //Detskie infekcii. - 2007. - №4. – S. 34-40.
4 Wong GL. Prediction of fibrosis progression in chronic viral hepatitis. Clin Mol Hepatol. 2014 Sep;20(3):228-36. doi: 10.3350/cmh.2014.20.3.228. Epub 2014 Sep 25. PMID: 25320725; PMCID: PMC4197170.
5 Jieanu CF, Ungureanu BS, Săndulescu DL, Gheonea IA, Tudoraşcu DR, Ciurea ME, Purcărea VL. Quantification of liver fibrosis in chronic hepatitis B virus infection. J Med Life. 2015 Jul-Sep;8(3):285-90. PMID: 26351528; PMCID: PMC4556907.
6 Nischalke HD, Coenen M, Berger C, Aldenhoff K, Müller T, Berg T, Krämer B, Körner C, Odenthal M, Schulze F, Grünhage F, Nattermann J, Sauerbruch T, Spengler U. The toll-like receptor 2 (TLR2) -196 to -174 del/ins polymorphism affects viral loads and susceptibility to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. Int J Cancer. 2012 Mar 15;130(6):1470-5. doi: 10.1002/ijc.26143. Epub 2011 Jun 18. PMID: 21500195.
7 Poynard T., Bedossa R., Opolon R. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. Lancet. 1997; 349: 825-832
8 Ding R, Zhou X, Huang D, Wang Y, Li X, Yan L, Lu W, Yang Z, Zhang Z. Nomogram for predicting advanced liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic liver disease. BMC Gastroenterol. 2021 Apr 27;21(1):190. doi: 10.1186/s12876-021-01774-w. PMID: 33906623; PMCID: PMC8077956.
9 Ramírez Mena A, Ngom NF, Tine J, Ndiaye K, Fortes L, Ndiaye O, Fall M, Gaye A, Ka D, Seydi M, Wandeler G, On Behalf Of The Sen-B Study Group. Prevalence and Predictors of Liver Fibrosis in People Living with Hepatitis B in Senegal. Viruses. 2022 Jul 24;14(8):1614. doi: 10.3390/v14081614. PMID: 35893680; PMCID: PMC9331503.
10 Wang D, Zhang P, Zhang M. Predictors for advanced liver fibrosis in chronic hepatitis B virus infection with persistently normal or mildly elevated alanine aminotransferase. Exp Ther Med. 2017 Dec;14(6):5363-5370. doi: 10.3892/etm.2017.5219. Epub 2017 Sep 29. PMID: 29285064; PMCID: PMC5740558.
11 Wu JF, Song SH, Lee CS, Chen HL, Ni YH, Hsu HY, Wu TC, Chang MH. Clinical Predictors of Liver Fibrosis in Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection From Children to Adults. J Infect Dis. 2018 Apr 11;217(9):1408-1416. doi: 10.1093/infdis/jiy048. PMID: 29390144.
12 Zhang X, Huang P, Wang X, Zhou K, Chen F, Zhou C, Yu L, Lu Q, Zhou J, Hu J, Wang Z. Development and validation of a non-invasive model for diagnosing HBV-related liver cirrhosis. Clin Chim Acta. 2021 Dec;523:525-531. doi: 10.1016/j.cca.2021.11.004. Epub 2021 Nov 5. PMID: 34748781.
13 Sapmaz FP, Büyükturan G, Sakin YS, Kalkan İH, Atasoy P. How effective are APRI, FIB-4, FIB-5 scores in predicting liver fibrosis in chronic hepatitis B patients? Medicine (Baltimore). 2022 Sep 9;101(36):e30488. doi: 10.1097/MD.0000000000030488. PMID: 36086763.
14 Stepanova M, Aquino R, Alsheddi A, Gupta R, Fang Y, Younossi Z. Clinical predictors of fibrosis in patients with chronic liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2010 May;31(10):1085-94. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04266.x. Epub 2010 Feb 18. PMID: 20175770.
15 Sghaier I, Zidi S, Mouelhi L, Ghazoueni E, Brochot E, Almawi WY, Loueslati BY. TLR3 and TLR4 SNP variants in the liver disease resulting from hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. Br J Biomed Sci. 2019 Jan;76(1):35-41. doi: 10.1080/09674845.2018.1547179. Epub 2018 Dec 3. PMID: 30421643.
16 Guedes de Sá KS, Amoras EDSG, Conde SRSDS, Queiroz MAF, Cayres-Vallinoto IMV, Ishak R, Vallinoto ACR. Intrahepatic TLR3 and IFNL3 Expressions Are Associated with Stages of Fibrosis in Chronic Hepatitis C. Viruses. 2021 Jun 9;13(6):1103. doi: 10.3390/v13061103. PMID: 34207750; PMCID: PMC8230343.
17 Al-Anazi MR, Matou-Nasri S, Abdo AA, Sanai FM, Alkahtani S, Alarifi S, Alkahtane AA, Al-Yahya H, Ali D, Alessia MS, Alshahrani B, Al-Ahdal MN, Al-Qahtani AA. Association of Toll-Like Receptor 3 Single-Nucleotide Polymorphisms and Hepatitis C Virus Infection. J Immunol Res. 2017;2017:1590653. doi: 10.1155/2017/1590653. Epub 2017 Jan 3. PMID: 28127569; PMCID: PMC5239973.

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
Курмангазин Мейрамбек Сагнаевич, кандидат медицинских наук, доцент, руководитель кафедры инфекционных болезней и детских инфекции НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», mskurmangazin@mail.ru https://ORCID 0000-0002-1112-9948
Жумагалиева Галина Даутовна, профессор кафедры детских инфекционных болезней, galdau@mail.ru, город Астана, Казахстан, 87078258977, https://orcid.org/0000-0002-5448-072X

Authors' information:
Gulzhanat Nurlanovna Nurlanova, assistant of the Department of Infectious Diseases “1West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov, Aktobe, Kazakhstan” gul_88_25@mail.ru https:// ORCID 0000-0003-3313-514X
Aigerim Nabievna Iskakova, assistant of the Department of Infectious Diseases, Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University, Aktobe, Kazakhstan” phd1013@mail.ru https://ORCID 0000-0002-8022-5212
Akezhan Rustemuly Astrakhanov, assistant of the Department of Infectious Diseases, Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University, Aktobe, Kazakhstan” astrakhanov.akezhan@mail.ru https://ORCID 0000-0001-5363-3168
Meyrambek Sagnaevich Kurmangazin, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Infectious Diseases and Children's Infections mskurmangazin@mail.ru https://ORCID 0000-0002-1112-9948
Zhumagaliyeva Galina Dautovna Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, galdau@mail.ru, Astana, Kazakhstan, 87078258977, https://orcid.org/0000-0002-5448-072X

Авторлар туралы мәліметтер:
Нурланова Гулжанат Нурлановна, «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің инфекциялық аурулар кафедрасының» ассистенті, gul_88_25@mail.ru https:// ORCID 0000-0003-3313-514X
Искакова Айгерим Набиевна, «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің инфекциялық аурулар кафедрасының» ассистенті, phd1013@mail.ru https://ORCID 0000-0002-8022-5212
Астраханов Әкежан Рүстемұлы, «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің инфекциялық аурулар кафедрасының» ассистенті, astrakhanov.akezhan@mail.ru https://ORCID 0000-0001-5363-3168
Курмангазин Мейрамбек Сагнаевич, кандидат медицинских наук, «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің инфекциялық аурулар және балалар инфекциялары кафедрасының» меңгерушісі м.ғ.к., доцент, mskurmangazin@mail.ru https://ORCID 0000-0002-1112-9948
Жумагалиева Галина Даутовна, балалар жұқпалы аурулар кафедрасының профессоры, galdau@mail.ru, Астана қаласы, Қазақстан, 87078258977, https://orcid.org/0000-0002-5448-072X.

Алынды: 20.03.2023 / Қабылданды: 04.04.2023 / Онлайн жарияланды: 31.08.2023
УДК: 616.1313008.331.1307308
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.22.44.010

Л. И. Нұрлыбай [1], Г. Т. Ташенова [2,3], Қ.Н. Тажиева [2], Г. Е. Сәрсенбаева [3]
[1] Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан
[2] Қазақ Ұлттық Медицина Университеті С. Ж. Асфендияров, Алматы, Қазақстан АҚ,
[3] "Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы", Алматы, Қазақстан

КЛИНИКАЛЫҚ-ДИАГНОСТИКАЛЫҚ СИПАТТАМАСЫ БАЛАЛАРДАҒЫ ӨКПЕ ГИПЕРТЕНЗИЯСЫ (ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ)

Түйін
Өзектілігі: өкпе гипертензиясы-өкпе тамырларындағы қысымның жоғарылауымен байланысты ауру. Көп жағдайда бұл қайталамалы және әрдайым қолайсыз болжамды сипаттайды. Зерттеу мақсаты. Балалардағы аурудың клиникалық және диагностикалық аспектілері туралы әдебиеттерге шолу жасаңыз.
Материалдар мен әдістер: Балалар популяциясындағы ӨГ жиілігін, жіктелуін, клиникалық-диагностикалық ерекшеліктерін көрсететін PubMed, Scopus, Web of Science, Springer деректер базасында әдебиеттерді жүйелі іздеу жүргізілді. Нәтижелері: гипоксемия (ентігу, синкоп) түріндегі ӨГ клиникалық көрінісі, кейіннен оң жақ қарыншалық жеткіліксіздік қосылады. Балалардағы ӨГ диагностикасы ЭКГ, рентген, эхокардиография, жүрек катетеризациясы, биомаркерлерді қолдана отырып, кешенді тексеруді қамтиды.
Қорытынды. Өкпе гипертензиясын ерте анықтау (ОҚ және СҚ функциясын жүйелі бағалау) уақтылы емдеуді бастауға және жүрек декомпенсациясының дамуына жол бермейді.
Түйінді сөздер: өкпе гипертензиясы, өкпе артериялық гипертензиясы, туа біткен жүрек ауруы, оң қарыншаның гипертрофиясы, бронхопульмональды дисплазия, ЭКГ, эхокардиография, биомаркерлер.

Л. И. Нурлыбай [1], Г.Т. Ташенова [2,3],
К.Н. Тажиева [2], Г.Е. Сарсенбаева [3]
[1]Казахский Национальный Университет им аль-Фараби, Алматы, Казахстан
[2]Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Асфендиярова
[3]АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы, Казахстан

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ (Обзор литературы)

Резюме
Актуальность. Легочная гипертензия (ЛГ) -заболевание, связанное с увеличением давления в сосудах легких. В большинстве случаев она является вторичной и всегда характеризует неблагоприятный прогноз. Цель исследования. Провести обзор литературы о клинико-диагностических аспектах заболевания у детей.
Материалы и методы. Проведен систематический поиск литературы в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science, Springer, отражающий частоту, классификацию, клиническо-диагностические особенности ЛГ в детской популяции.
Результаты. Клиническая картина ЛГ в виде гипоксемии (одышки, синкопе), с последующим присоединением правожелудочковой недостаточности. Диагностика ЛГ у детей предполага-

Nurlybay L. I. [1], Tashenova G. T. [2,3],
Tazhieva K.N [2], Sarsenbayeva G. E. [3]
[1] Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan
[2] Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan
[3] "Scientific center of Pediatrics and pediatric surgery ", Almaty, Kazakhstan

CLINICAL AND DIAGNOSTIC CHARACTERISTICS PULMONARY HYPERTENSION IN CHILDREN (REVIEW OF LITERATURE)

Relevance. Pulmonary hypertension is a disease associated with an increase in pressure in the vessels of the lungs. In most cases, it is secondary and always characterizes an unfavorable prognosis. The purpose of the study. To review the literature on the clinical and diagnostic aspects of the disease in children.
Materials and methods. A systematic literature search was conducted in the databases PubMed, Scopus, Web of Science, Springer, reflecting the frequency, classification, clinical and diagnostic features of LH in the pediatric population.
Results: The clinical picture of LH in the form of hypoxemia (dyspnea, syncope), followed by the addition of right ventricular failure. Diagnosis of LH in children involves a comprehensive examination using ECG, X-ray, echocardiography, cardiac catheterization, biomarkers.

ет проведение комплексного обследования с использованием ЭКГ, рентгена, эхокардиографии, катетеризации сердца, биомаркеров.

Заключение. Раннее выявление легочной гипертензии (систематическая оценка функцию ПЖ и ЛЖ) позволяет начать своевременное лечение и предупредить развитие сердечной декомпенсации.

Ключевые слова: легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия, врожденный порок сердца, гипертрофия правого желудочка, бронхолегочная дисплазия, ЭКГ,эхокардиография, биомаркеры.

Conclusion. Early detection of pulmonary hypertension (systematic assessment of the function of the pancreas and LV) allows you to start timely treatment and prevent the development of cardiac decompensation.

Key words: pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, congenital heart disease, right ventricular hypertrophy, bronchopulmonary dysplasia, ECG,echocardiography, biomarkers

Кіріспе. Балалардағы қан айналымының кіші шеңберіндегі қысымның жоғарылауы жиі кездеседі және жүрек-қан тамырлары жүйесі мен сыртқы тыныс алу аппараттарының көптеген ауруларында байқалады [1,2]. Еуропалық кардиология қоғамының (ESC) және Еуропалық Респираторлық қоғамның (ERS) жұмыс тобы барлық жас топтарын қамтитын өкпе гипертензиясының (ӨГ) анықтамасын тұжырымдады және өкпе артериясының ≥25 мм.сын.бағ.орташа қысымында диагноз қойылды, тыныштықта немесе ≥30 мм сын.бағ. жүрек катетеризациясы арқылы өлшенген кезде немесе өкпе артериясындағы систолалық қысым есептелген кезде ≥40 мм сын.бағ. эхокардиография арқылы өлшенген кезде [25].

Ауру кез-келген жаста кездеседі, бірақ оның түрлерінің нақты таралуы әлі белгісіз. ӨГ медициналық көмегі орталықтандырылған дамыған елдерде оның таралуы аймаққа, жасына және жынысына байланысты, 1000000 ересек адамға 15-тен 50-ге дейін және 1000000 балаға 2,2-ден 15,6-ға дейін әр түрлі болады. Әйелдер мен ерлер арақатынасы 1,9: 1 - ден 2,5: 1-ге дейін өзгереді [3].

Идиопатиялық өкпе артериялық гипертензиясы (ӨАГ) 1 000 000 балаға 0,7-ден 4,4-ке дейін және 1 000 000 ересек адамға 5,9-дан 25-ке дейін кездеседі. Туа біткен жүрек ақауымен (ТБЖА) байланысты ӨАГ таралуы 1 000 000 балаға 2,2 – 15,6 және 1 000 000 ересек адамға 1,7 - 12 құрайды. Барлық пациенттердің 50% - имеют Эйзенменгер синдромы бар екендігі атап өтілді [4]. Бронхопульмональды дисплазиясы (БӨД) бар балаларда ӨГ жиілігі 23-40% құрайды [5].

Материалдар мен әдістер. Бұл әдебиеттерге шолу отандық және шетелдік дереккөздерде жарияланған эпидемиологиялық, клиникалық, зертханалық-аспаптық зерттеулерді талдауға және ұсынуға негізделген, олар балалардағы өкпелік гипертензияның клиникалық-диагностикалық аспектілерін көрсетеді. Әдеби дереккөздерді іздеу PubMed, Scopus, Web of Science, Springer электрондық базаларында жүргізілді. Жұмысқа шолу критерийлеріне сәйкес келетін дереккөздер кіреді. Өкпе гемодинамикасы, әдетте, балалардағы көптеген жүрек ауруларының нәтижесін анықтайды, ал ӨГ дамуы әрқашан қолайсыз болжамды сипаттайды. ӨГ диагностикасы көбінесе объективті қиындықтармен байланысты және бұл жағдайдың кеш анықталуына және терапияның кеш басталуына әкеледі. Сондықтан диагностиканың заманауи әдістері негізінде ӨГ алдын алу шаралары мен ерте анықтау критерийлерін іздеу практикалық денсаулық сақтаудың өзекті мәселесі болып табылады.

Нәтижелер және талқылау. Әдебиеттердегі талдау көрсеткендей, қазіргі уақытта балалық шақтағы пациенттерге арналған дәлелді медицина ресурстары шектеулі және көбінесе жеке орталықтардың тәжірибелік деректерімен ұсынылған.

Өкпе гипертензиясының жіктелуі және клиникалық көріністері

Өкпе қан тамырларын зерттеу институтының (PVRI) 2011 жылғы кездесуінде өкпе гипертензиясы бар науқастардың педиатриялық санаты үшін Панамада Балалық шақтың анатомиялық-физиологиялық ерекшеліктерін ескере отырып, ӨГ бейімделген классификациясы ұсынылды [6].

Өкпенің қан тамырлары ауруларын зерттеу институтының (PVRI) педиатриялық жұмыс тобының балалар өкпе гипертензиялық қан тамырлары ауруларының Панама классификациясы 2011 ж

1. Өкпенің пренатальды немесе туа біткен педиатриялық гипертензиялық тамыр ауруы
2. Өкпе тамырларының бейімделуіндегі перинаталдық ақау
3. Педиатриялық жүрек-қан тамырлары аурулары
4. Бронхоөкпе дисплазиясы
5. Өкпенің оқшауланған педиатриялық гипертензиялық тамыр ауруы (оқшауланған педиатриялық ӨАГ)
6. Туа біткен ақаулармен бірге өкпенің көп факторлы педиатриялық гипертензиялық тамыр ауруы
7. Педиатриялық өкпе ауруы
8. Педиатриялық тромбоэмболиялық ауру
9. Педиатриялық гипобариялық гипоксия
10. Басқа жүйелердің бұзылуымен байланысты педиатриялық гипертензиялық өкпе қан тамырлары ауруы

Ересектердегі ӨГ функционалдық бұзылыстарының ауырлығын анықтау үшін Нью-Йорк жүрек қауымдастығының (NYHA) жүрек жеткіліксіздігінің жіктелуі бейімделді, бұл этиологиялық топтар мен кіші топтар бойынша ӨГ анықтамасы мен гемодинамикалық критерийлерін толық көрсетеді [7]. Өкпе артериясындағы орташа

қан қысымының деңгейі бойынша өкпе гипертензиясының төрт дәрежесі бөлінеді: біріншісі-25-40 мм сын. бағ.ст., екіншісі-41-75 мм сын.бағ.ст., үшіншісі-76-110 мм сын.бағ., төртінші-110 мм сын.бағ. жоғары.ст [7,8]. Өкпе гипертензиясының гемодинамикалық критерийлер бойынша жіктелуі де бар, мұнда өкпе капиллярларына қатысты бастапқы патологияның анатомиялық орналасуына байланысты капиллярға дейінгі және кейінгі формалар бөлінеді [8].

Балалардағы ӨГ дамуында үш кезең бар [9]. 1-ші кезеңде өкпе қысымының жоғарылауы жалғыз гемодинамикалық аномалия болып табылады, аурудың айқын белгілері жоқ. Науқастарда физикалық жүктеме кезінде ентігу болуы мүмкін, дәрігерлерді алаңдатпайды және баланың денесінің жаттығуларымен байланысты емес. Екінші кезеңде жүрек шығымының төмендеуі байқалады және гипоксемия (ентігу, синкопе) түрінде кеңейтілген клиникалық көрініс пайда болады. Өкпе артериясындағы қысым тұрақты жоғары деңгейде сақталады. Аурудың үшінші кезеңі оң жақ қарыншалық жеткіліксіздіктің пайда болуымен жүреді. Өкпе қысымының тұрақты жоғары мәндеріне қарамастан, жүректің шығарылуы күрт төмендейді, бұл веноздық тоқырауға және перифериялық ісінуге ықпал етеді. Әр кезеңнің ұзақтығы өзгермелі. Кейбір балаларда ауру өте тез жүреді, ең аз гемодинамикалық өзгерістер кезеңінен өлімге дейін 6 айдан аспайды. Басқаларында - бұл кезең 6 жылға немесе одан да көп уақытқа жетеді. Осылайша, ӨГ ағымы жедел және созылмалы болуы мүмкін: тез, орташа және баяу прогрессивті. Аурудың өздігінен регрессиясының жағдайлары сипатталған, бірақ олар өте сирек кездеседі [10,11].

ӨГ бар балалардағы жетекші шағым ентігу болып табылады. Бастапқыда ентігу тек физикалық жүктемеден кейін анықталады, содан кейін аурудың өршуімен тыныштықта пайда болады, кейде тұншығу шабуылдарымен бірге жүреді. Өкпе артериясындағы қысым неғұрлым жоғары болса, ентігу соғұрлым айқын болады [12]. Естен танудың пайда болуы – балалардағы ӨГ-ның ең негізгі белгісі. Синкопальды жағдайлар аурудың ерте көрінісі ретінде қызмет етсе де, олардың жиі пайда болуы аурудың ауыр кезеңінің басталуын көрсетеді [13]. Естен тану көбінесе физикалық жүктеме кезінде, ойын кезінде, эмоционалды шиеленісте пайда болады, бірақ олар тыныштықта да пайда болуы мүмкін. Синкоптың механизмі келесідей: церебральды қан ағымының төмендеуі, өкпе артериясынан вазовагальды рефлекс, жедел оң қарыншалық жеткіліксіздік, қан айналымының минуттық көлемінің төмендеуі.

Оң қарыншаның ишемиясымен байланысты кеуде қуысында пароксизмальды ауырсыну байқалады. Мұндай ауырсынудың пайда болуы бірқатар факторларға: жалпы миокард гипоксиясының әсері, оң жақ қарыншаның гипертрофиясындағы коронарлық қан ағымының жеткіліксіздігі және жүрек шығарылымының төмендеуі, өкпе артериясының діңінің кеңеюіне байланысты коронарлық артериялардың рефлекторлық спазмына байланысты.

Балаларда оң қарыншаның гипертрофиясына байланысты сол жақта және эпигастрий аймағында екінші қабырға аралықта күшейтілген пульсацияға назар аудару керек. Пальпация кезінде ӨГ-ге тән "екі балға" симптомын атап өтуге болады: I тон шапалақтаушы, II тон күрт екпінді. Аускультация кезінде жүрек ұшында I тонның бөлінуі анықталады (өкпе гипертензиясы жағдайында үш жармалы қақпақшаның жабылуының кешігуі), өкпе артериясының үстіндегі II тон күрт күшейтіледі, екпінделеді, кейде металл реңкке ие болады. Оң жақ қарыншалық жеткіліксіздік пайда болған кезде күшейетін төс сүйегінің оң жағында тыңдайтын III тонның болуы тән. Бұл кезде қан ағынының кеңейтілген өкпе артериясына соғуының нәтижесінде шертулер тыңдалуы мүмкін. Төстің сол жақ жиегі бойымен өкпенің шығарылуының систолалық шуы, өкпе артериясының клапандарының жеткіліксіздігіне байланысты сол жақтағы екінші қабырғааралық диастолалық шу (Грехем-Стилл шуы), төстің сол жағындағы бесінші—алтыншы қабырғааралық және семсер тәрізді өсіндіде салыстырмалы үш жармалы қақпақшаның салыстырмалы жеткіліксіздігінің систолалық шуы, тыныс алу кезінде күшейеді (Риверо—Корвалло симптомы). Оң жақ қарыншалық жеткіліксіздік кезінде перифериялық ісіну, гепатомегалия, перифериялық цианоз пайда болады. Көмей нервінің кеңейтілген өкпе артериясымен қысылуына байланысты дауыстың қарлығуы пайда болуы мүмкін (Ortner симптомы) [9,11,13].

Өкпе гипертензиясының диагностикасы

ӨГ диагностикасында кеуде қуысының рентгенографиясы үлкен рөл атқарады, оның көмегімен ӨГ дамитын бірқатар ауруларды анықтауға болады (өкпе эмфиземасы, пневмосклероз, туберкулез, жүрек ақаулары және т.б.) және гипертензияның ауырлығын жанама түрде бағалауға болады.

ӨГ рентгенологиялық белгілері: 1) өкпе тамырларының кеңеюі; 2) өкпе суретінің күшеюі; 3) өкпе өрістерінің мөлдірлігінің жалпы немесе біркелкі емес жоғарылауы; 4) интерстициальды ісіну; 5) гемосидероздың түйіршікті қосындылары. Рентгенограммада жүректің көлеңкесі екінші доғаның ісінуімен сипатталады (өкпе артериясының сол жақ контурдағы конусы), Мур коэффициентінің жоғарылауы (өкпе артериясының доғасының диаметрінің диафрагма деңгейінде өлшенген кеуде диаметрінің жартысына қатынасы; норма 30%). Оң өкпе артериясының төмен түсетін тармағының ені маңызды. Мур индексінің мәні және оң өкпе артериясының ені өкпе артериясындағы қысым биіктігімен байланысты, сондықтан ӨГ ауырлық дәрежесінің критерийлері ретінде пайдаланылуы мүмкін [9,12]. Жүрек мөлшері, көбінесе ӨГ ерте кезеңдерінде қарыншаның кеңеюі фазасының болмауына байланысты өзгермеуі мүмкін. Бүйірлік проекцияда айқын көрінетін оң қарыншаның ұлғаюы-ретростерналды кеңістік оң қарыншаның көлеңкесімен орындалады.

Электрокардиография (ЭКГ) көмегімен ӨГ оң қарыншаның шамадан тыс жүктелуі мен гипертрофиясының белгілері бойынша күдіктенуге болады (жүректің

электр осінің оңға ауытқуы, оң жүрекше мен оң қарыншаның шамадан тыс жүктелуі, кеуде сымдарындағы теріс Т толқыны, ГИС байламының оң аяғының өтпелі блокадасы). Нақты дәлелдердің жоқтығына қарамастан, кейбір сарапшылар [14,15] белгілі бір популяцияны динамикалық бақылау үшін сериялық ЭКГ қолдануды ұсынады, өйткені динамикадағы өзгерістер прогрессияны немесе ӨГ ауырлығының төмендеуін, оң қарыншаның функциясының жақсаруын немесе емдеуге ӨГ жауабын көрсетеді. Дегенмен, Puchalski M. D. және т.б. төмен сезімталдық пен спецификалық байланысқа (67 және 69%) және олардың жаңа туған нәрестелер популяциясында кездеспеуіне байланысты ЭКГны скрининг ретінде пайдалануды құптамайды. [16].

Бүгінгі таңда балалар популяциясында эхокардиография өкпе тамырларының қысымы мен оң қарыншаның қызметін зерттеу үшін ең көп қолданылатын әдіс болып табылады. Диагностикалық мақсатында өкпе артериясындағы максималды систолалық қысымды бағалау трикуспидальды регургитация (ТР) ағынының жылдамдығын үздіксіз толқынды Доплер-эхокардиография әдісімен өлшеу қолданылады. ТР ағыны қайталанатын Доплер спектрінің голосистолалық қисығы болуы керек; жылдамдықты қысымға айналдыру үшін модификацияланған Бернулли теңдеуі қолданылады (оң қарынша және оң жүрекше арасындағы қысым градиенті = 4 × 2 (ағынның максималды жылдамдығы ТР) [17,18]. Өкпе артериясындағы қан қысымы 5-10 мм сынап бағанасына тең оң жақ жүрекшедегі болжамды қысымды оң қарыншадағы қысым градиентіне қосу арқылы есептеледі. [17, 19]. Алайда, ТР ағынының доплерлік спектрінің сенімді қисығы педиатриялық популяцияда жүргізілген эхокардиографиялық зерттеулердің 61% - ғана кездеседі [18].

Әдебиеттерде оң қарынша қабырғасының гипертрофиясы, оның диастоланың соңындағы сызықтық өлшемдері немесе систоланың соңында оң жүрекшенің ұлғаюы, сондай-ақ өкпе діңінің кеңеюі сияқты эхокардиографиялық көрсеткіштер бар, бірақ олар субъективті және әдетте компенсаторлық механизмдер мен қайта құру нәтижесінде аурудың кеш сатысында анықталады [17]. Доплерэхокардиографиялық зерттеу әдісінің басты артықшылығы-бұл нақты уақыт режимінде жүрек құрылымдарының мөлшері мен қозғалысын инвазивті емес бағалауға, жүрек ішілік гемодинамиканың сипаттамаларын алуға, жүрек пен өкпе артериясының камераларындағы қысымды анықтауға мүмкіндік береді.

Ұзақ уақыт бойы жүрек катетеризациясы зерттеудің "алтын стандарты" болып қала береді, бұл жүректің оң жақ бөлімінің күйін бағалауға, жүрек ішілік қан ағымының сипаттамаларын алуға, жүректің оң жақ бөлімі мен өкпе артериясындағы қысымды анықтауға және өкпе вазодилататорлары мен оттегін қолдануға жауап береді. ӨГ пациенттеріндегі жүректің оң жақ бөлімі және өкпе артерияларының катетеризациясы гипертензияның жүректік себептерін (көбінесе туа біткен жүрек ақаулары) болдырмау, өкпе және орталық гемодинаминаның негізгі көрсеткіштерін бағалау, тиімді вазодилататорларды таңдау үшін жүргізіледі. Жедел тест жүргізу үшін простациклин, азот оксиді, эпопростенол, аденозин қолданылады. Оң реакция-өкпенің қан тамырларының төзімділігінің 20% төмендеуі және жүрек шығарылымының 20% жоғарылауы [20,21,22]. Катетеризация кезінде кейбір жағдайларда жүрекшелік септотомия жасалады. Алайда, бұл әдіс инвазивті бола отырып, бірқатар шектеулерге ие және балаларды динамикалық бақылау үшін қолдануға болмайды. Бұл БӨД мен өкпе веналарының стенозы арасындағы байланыс жағдайлары туралы сирек жарияланымдарға байланысты ерекше қызығушылық тудырады [23,24].

Катетеризация инвазивті зерттеу әдісі болып қала беретіндіктен, әрбір жеке жағдайда БӨД контекстіндегі интубация қаупін осы диагностикалық зерттеудің күтілетін пайдасымен байланыстыру қажет. Кардиологиялық және кеуде қауымдастықтарының нұсқаулықтары (AHA және ATS) кардиореспираторлық аурудың тұрақты белгілері немесе тыныс алу жолдарының патологиясымен байланысты емес клиникалық жағдайдың нашарлауы болған кезде БӨД бар науқастарда катетеризацияны орындауды ұсынады; өкпенің негізгі ауруы үшін терапияның максималды көлеміне қарамастан маңызды ӨГ күдікті науқастарда; ӨГ басталғанға дейін ұзақ мерзімді дәрі-дәрмек терапиясын тағайындауды қарастыратын емделушілерде, сондай-ақ түсініксіз қайталанатын өкпе ісінуі бар емделушілерде қолданылады [36].

Ересек популяцияда ӨГ бар науқастарды скрининг және динамикалық бақылау үшін биомаркерлерді қолдануды бағалайтын ғылыми нәтижелер сипатталған. [25]. Сонымен, өкпе тамырларындағы қысым маркерлері ретінде церебральды натриуретикалық пептид (BNP) және NT-proBNP зерттеулері жүргізілді. BNP-ангиотензин II және норадреналин сияқты нейрогормоналды факторларға жауап ретінде, сондай-ақ жүрек камераларының созылуы нәтижесінде кардиомиоциттер бөлетін пептидтік гормон. Ол несепте натрий иондарының шығарылуын тудырады және ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесінің әсеріне қарсы тұрады [26]. NT-proBNP-BNP секрециясы кезінде proBNP бөлінуі нәтижесінде бөлінетін белсенді емес фрагмент. NT-proBNP жоғары, жоғары тұрақтылыққа ие және оның сандық талдауы үлкен ішкі дәлдікпен сипатталады [25,26]. BNP және NT-proBNP ересек және балалық шақтағы ӨГ пациенттерінде оң қарыншаның деформациясының биомаркерлері ретінде ұсынылды. Ересектерде NT-proBNP деңгейі өкпе артериясындағы орташа қысыммен, ЛСС және оң жақ жүрекшедегі қысыммен байланысты [27].

Балалар популяциясында жүргізілген зерттеулердің саны шектеулі, бірақ қолда бар дәлелдер эхокардиография мен BNP деңгейін бағалау нәтижелерін растайтын ӨГ ұқсас корреляцияны көрсетеді [27,29]. Ikemoto және соавтор. өмірдің алғашқы 7 күнінде шала туылған нәрестелердегі BNP деңгейі мен өкпе артериясының қысымы арасындағы корреляцияны көрсетті [30].

Соңғы зерттеулерде БӨД фонында ӨГ бар науқастарды диагностикалау және бақылау үшін NT-proBNP және BNP [27,31,32] пайдаланылды. Алайда, бұл зерттеулерде шектеулер бар, өйткені биомаркерлердің деңгейі жоғарылаған кейбір балаларда оң қарыншаның дисфункциясы немесе өкпе артериясының қысымының жоғарылауы болмаған, бірақ олар сол қарынша немесе оң қарыншамен байланысты басқа патологиялық жағдайлардан зардап шеккен. БӨД-мен байланысты ӨГ бар жаңа туған нәрестелерде асимметриялық диметиларгинин концентрациясы жоғарылайтыны анықталды. ӨГ және БӨД бар науқастарды бақылау үшін осы маркердің құндылығы туралы пікірлер айтылды [33]. Сондай-ақ ангиопоэтин-1 (АР-1) бойынша шала туылған нәрестелерде ӨГ және БӨД ерте маркерлері ретінде пайдаланылған (АР-1проангиогендік фактор) және сарысулық эндостатин (антиангиогендік фактор) перспективалық зерттеулер жүргізілді.[34]. Өмірдің 1-ші және 7-ші күндерінде ӨГ бар жаңа туған нәрестелерде эндостатин деңгейінің жоғарылауы және эндостатин/АР-1 қатынасы байқалды. Осылайша, бұл биомаркерлер БӨД бас интубацияланған пациенттерде ӨГ мүмкін маркерлері ретінде ұсынылады, бірақ олардың құндылығын нақтылау үшін қосымша зерттеулер қажет.

Қанның газ құрамын, атап айтқанда оның оттегімен қанығуын анықтау өкпе гипертензиясының дифференциалды диагностикасы үшін маңызды. Қанның оттегімен қанығуының төмендеуі қанның оңнан солға қарай ығысуында, сондай-ақ тыныс алу жеткіліксіздігімен біріктірілген өкпе гипертензиясында (өкпенің созылмалы обструктивті аурулары, өкпе эмболиясы) байқалады. Өкпе функциясын зерттеу обструктивті немесе шектеуші бұзылуларды анықтауға мүмкіндік береді. Өкпенің желдету-перфузиялық сцинтиграфиясы-созылмалы тромбоэмболия мен Біріншілік өкпе гипертензиясын дифференциалды диагностикалаудың сенімді әдісі [9,35].

Өкпе гипертензиясының диагностикасы мен дифференциалды диагностикасында компьютерлік томография, магниттік-резонанстық томография, электрондысәулелік томография сияқты заманауи зерттеу әдістері де маңызды рөл атқарады. Олар қуыстардың, тамырлардың мөлшерін, жүрек қабырғаларының күйін, септальды ақауларды, тромбтарды, ісіктерді көруге мүмкіндік береді [35].

Қорытынды. Өкпе гипертензиясы өкпе тамырларының кедергісі мен өкпе артериясындағы қысымның жоғарылауына, оң қарыншаның шамадан тыс жүктелуіне және оң қарыншалық жүрек жеткіліксіздігіне әкелетін әртүрлі этиологиядағы аурулар тобын біріктіреді. Балалардағы ӨГ диагностикасы, өкпе гипертензиясының клиникалық класы мен түрін, өкпе артериясындағы қысым деңгейін бағалау және аурудың сатысын анықтайтын пациенттердің функционалдық және гемодинамикалық мәртебесін бағалау мақсатында кешенді тексеруді қамтиды.

Доплерэхокардиография қазіргі уақытта өкпе гипертензиясын диагностикалаудың негізгі және сенімді әдісі болып табылады. Бұл әдіс өкпе артериясындағы систолалық, диастолалық және орташа қысымның деңгейін дәл анықтауға мүмкіндік береді. Эхокардиография жүректің туа біткен ауытқуларын болдырмау үшін, сондай-ақ гемодинамикалық бұзылулардың ауырлығын бағалау үшін қажет [3].

Жаңа туылған нәрестелер популяциясындағы ӨГ диагностикасы кезінде оң қарынша және сол қарыншаның функциясын жүйелі түрде бағалау керек, сонымен қатар өкпе веналарының стенозы, үш жүрекшелі жүрек, клапанүстілік митральды сақина, митральды регургитация, митральды немесе қолқа қақпақшасының стенозы және диастолалық дисфункциясы бар ӨГ кардиомиопатиясы сияқты сол жақ патологияның белгілеріне скрининг жүргізу керек. Өкпе артериясының стенозы немесе гипоплазиясы сияқты оң жақты патология ӨГ-ге тәуелсіз түрде кіші қан айналымындағы қысымға әсер етуі мүмкін.

Диагностикалық және дифференциалды-диагностикалық процестің келесі кезеңдерін бөліп көрсеткен жөн:

I. өкпе гипертензиясына болжам (клиникалық симптомдар және дәрігерлік тексеру деректері, скрининг-тік іс-шаралардың нәтижелері);

II. Өкпе гипертензиясының диагнозын қою (ЭКГ, өкпенің рентгенографиясы, доплерэхокардиография);

III. Өкпе гипертензиясының клиникалық класы мен түрін анықтау (қосымша зерттеу әдістері).

Өкпе гипертензиясын ерте анықтау уақтылы емдеуді бастауға мүмкіндік береді және жүрек декомпенсациясының дамуына жол бермейді.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ:

1 Белозеров Ю.М. Балалар кардиологиясы. М., 2014. С. 400.
2 Schranz D. Pulmonale Hypertension im Kindes- und Jugendalter // Monatsschr. Kinder-heilkd. 2013. Vol. 151. P. 424— 441.
3 Abman S.H., Hansmann G., Archer S.L., Ivy D.D., et al. Pediatric pulmonary hypertension guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. Circulation. 2015; 132 (21): 2037–99.
4 Galie N., Hoeper M.M., Humbert M., Torbicki A., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2019; 30 (20): 2493–537
5 Abman S.H., Hansmann G., Archer S.L., et al. Pediatric pulmonary hypertension guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. Circulation. 2015: CIR. 0000000000000329.
6 M. J. del Cerro et al., “A Consensus Approach to the Classification of Pediatric Pulmonary Hypertensive Vascular Disease: Report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011,” // Pulm. Circ. - 2011. - vol. 1, №2. - P. 286–298.
7 G. Simonneau et al., “Updated clinical classification of pulmonary hypertension,” // J. Am. Coll. Cardiol. - 2021. - vol.62, №25. - P. 34-41.

8 Berkelhamer S.K., Mestan K.K., Steinhorn R.H. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. Semin Perinatol. 2013; 37 (2): 124–31.
9 Л.И. Агапитов, Ю.М. Белозеров. Балалардағы өкпе гипертензиясының диагностикасы. Орыс перинатология және педиатрия хабаршысы., 4, 2019, стр.24-31.
10 Abman S.H., Hansmann G., Archer S.L., et al. Pediatric pulmonary hypertension: guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. Circulation. 2015; 132: 2037–99.
11 McLaughlin V.V., Archer S.L., Badesch D.B., et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. J Am Coll Cardiol. 2019; 53: 1573–619.
12 Galie N., Torbicki A., Barst R. et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. 2014. Vol. 25. P. 2243—2278.
13 Агапитов Л.И. Обмороки у детей. Лекция для врачей. М., 2013. С. 52.
14 Слотер Дж. Л., Пакраши Т., Джонс Д., Саут А.П., Шах Т.А. Үздіксіз оң қысымды желдетуді қажет ететін бронх-өкпелік дисплазиясы бар өте төмен салмақтағы нәрестелердегі өкпе гипертензиясын эхокардиографиялық анықтау.
15 J Perinatol. 2021 окт; 31 (10): 635–40. [PubMed] [Google Scholar]15. Altit G., Dancea A., Renaud C., Perreault T., Lands L.C., Sant'Anna G. Pathophysiology, screening and diagnosis of pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia. A review of the literature. Paediatr Respir Rev. 2016. PII: S1526-0542(16)30125-7.
16 Puchalski M.D., Lozier J.S., Bradley D.J., Minich L.L., Tani L.Y. Electrocardiography in the diagnosis of right ventricular hypertrophy in children. Pediatrics. 2016; 118 (3): 1052–5
17 Galie N., Hoeper M.M., Humbert M., Torbicki A., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2019; 30 (20): 2493–537
18 Mirza H., Ziegler J., Ford S., Padbury J., et al. Pulmonary hypertension in preterm infants: prevalence and association with bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr. 2020; 165 (5): 909–14. e1.
19 Jone P.N., Ivy D.D. Echocardiography in pediatric pulmonary hypertension. Front Pediatr. 2014; 2: 124.
20 Latson L.A., Prieto L.R. Congenital and acquired pulmonary vein stenosis. Circulation. 2017; 115 (1): 103–8.
21 Amin R., Kwon S., Moayedi Y., Sweezey N. Pulmonary vein stenosis: case report and literature review. Can Respirator J. 2019; 16 (6): e77.
22 Edwards J. Congenital stenosis of pulmonary veins. Pathologic and developmental considerations. Lab Invest. 1919; 9: 46–66.
23 Laux D., Rocchisani M.A., Boudjemline Y., Gouton M., et al. Pulmonary hypertension in the preterm infant with chronic lung disease can be caused by pulmonary vein stenosis: a must-know entity. Pediatr Cardiol. 2016; 37 (2): 313–21.
24 Swier N.L., Richards B., Cua C.L., Lynch S.K., et al. Pulmonary vein stenosis in neonates with severe bronchopulmonary dysplasia. Am J Perinatol. 2016
25 Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. Endocr Rev. 2020; 24 (3): 341–56.
26 Warwick G., Thomas P.S., Yates D.H. Biomarkers in pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2018; 32 (2): 503–12.
27 Vijlbrief D.C., Benders M.J., Kemperman H., van Bel F., de Vries W.B. B-type natriuretic peptide and rebound during treatment for persistent pulmonary hypertension. J Pediatr. 2019; 160 (1): 111–5. e1
28 Berkelhamer S.K., Mestan K.K., Steinhorn R.H. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. Semin Perinatol. 2013; 37 (2): 124–31.
29 Vijlbrief D.C., Benders M.J., Kemperman H., van Bel F., de Vries W.B. B-type natriuretic peptide and rebound during treatment for persistent pulmonary hypertension. J Pediatr. 2017; 160 (1): 111–5. e1.
30 Ikemoto Y., Nogi S., Teraguchi M., Kojima T., et al. Early changes in plasma brain and atrial natriuretic peptides in premature infants: correlation with pulmonary arterial pressure. Early Hum Dev. 2016; 46 (1): 55–62.
31 Kim G.B. Pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia. Korean J Pediatr. 2021; 53 (6): 688–93.
32 Montgomery A.M., Bazzy-Asaad A., Asnes J.D., Bizzarro M.J., et al. Biochemical screening for pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. Neonatology. 2016; 109 (3): 190–4.
33 Trittmann J.K., Peterson E., Rogers L.K., Chen B., et al. Plasma asymmetric dimethylarginine levels are increased in neonates with bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension. J Pediatr. 2015; 166 (2): 230–3.
34 Kim D.-H., Kim H.-S. Serial changes of serum endostatin and angiopoietin-1 levels in preterm infants with severe bronchopulmonary dysplasia and subsequent pulmonary artery hypertension. Neonatology. 2014; 106 (1): 55–61.
35 Barst R.J., McGoon M., Torbicki A. et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension // J. Am. Coll. Cardiol. 2016. Vol. 43, № 12. Suppl S. P. 40S — 47S.
36 Abman S.H., Hansmann G., Archer S.L., et al. Pediatric pulmonary hypertension guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. Circulation. 2015: CIR. 0000000000000329

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 мәліметтер:
Нурлыбай Л. https://orcid.org/0000-0001-9821-7854
Ташенова Г.Т. https://orcid.org/0000-0003-1773-8127
Тажиева К.Н. . https://orcid.org/0009-0007-9070-6400
Сарсенбаева Г.И. https://orcid.org/0000-0002-7512-3991

Нұрлыбай Л.И. - әл-Фараби атындағы ҚазҰУ медицина және денсаулық факультетінің докторанты e-mail: nurlybay_84@mail.
Ташенова Г.Т. – медицина ғылымдарының докторы, Асфендияров атындағы ҚазҰМУ неонатология курсымен балалар аурулары кафедрасының меңгерушісі e-mail: talipovna68@gmail.com
Тажиева К.Н. - Асфендияров атындағы ҚазҰМУ неонатология курсы бойынша балалар аурулары кафедрасының ассистенті e-mail: tajieva.k@kaznmu.kz
Сәрсенбаева Г.И. – медицина ғылымдарының кандидаты, Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығының кардиохирургы, gulzhan75@mail.ru

Информация об авторах:
Нурлыбай Л.И. Докторант факультета медицины и здравоохранения КазНУ им. аль-Фараби e-mail: nurlybay_84@mail.
Ташенова Г.Т. - д.м.н., заведующая кафедрой детских болезней с курсом неонатологии КазНМУ им. Асфендиярова e-mail: talipovna68@gmail.com
Тажиева К.Н. - ассистент кафедры детских болезней по курсу неонатологии КазНМУ им.Асфендиярова e-mail: tajieva.k@kaznmu.kz
Сарсенбаева Г.И. - кандидат медицинских наук, кардиохирург Научного центра педиатрии и детской хирургии, gulzhan75@mail.ru

Information about authors:
Nurlybay L.I. - Doctoral student of the Faculty of Medicine and Health of KazNU. al-Farabi e-mail: nurlybay_84@mail.
Tashenova G.T. - Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Children's Diseases with the Course of Neonatology of KazNMU named after. Asfendiyarov e-mail: talipovna68@gmail.com
Tazhiyeva K.N. - Assistant of the Department of Children's Diseases at the Course of Neonatology of KazNMU named after Asfendiyarov e-mail: tajieva.k@kaznmu.kz
Sarsenbayeva G.I. - Candidate of Medical Sciences, Cardiac Surgeon of the Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery, gulzhan75@mail.ru

Получена: 13.04.2023 / Принята: 10.08.2023 / Опубликована online: 31.08.2023
УДК 616-022.1:578.834.1
МРНТИ 76.03.41
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.89.82.011

С.С. Курмангалиева[1], С.Т. Уразаева[1], З.А. Жаксыбай[1], Н.А. Д.Т. Бегалина[1], К.Б. Курмангалиев[1], Б.С. Урекешов[1]
[1]Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии, г. Актобе, Казахстан

ОСОБЕННОСТИ ГУМОРАЛЬНОГО ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Резюме: Актуальность проблемы постковидного синдрома связана с широким распространением вирусной SARS-CoV-2-инфекцией и недостаточной информированностью о ее последствиях. Разработка вакцин против COVID-19 является одним из наиболее важных условий по борьбе с пандемией. Программы вакцинации против SARS-CoV-2 составляют основу защитных мер системы здравоохранения по борьбе с глобальной пандемией COVID-19. Имеющиеся в настоящее время вакцины показали 90% или более высокий уровень защиты от тяжелых заболеваний и смертности. Взаимосвязь между вакцинацией против короновирусной инфекцией COVID-19 и постковидным синдромом на данный момент изучается.

Цель исследования – проанализировать особенности влияния вакцинации на гуморальный иммунитет и течение заболевания у больных с постковидным синдромом.

Методы. Нами был проведен обзор литературы на русском и английском языках, находящиеся в открытом доступе, глубиной поиска в 2 года, с использованием следующих баз данных научных публикаций и специализированных поисковых систем: PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, Web of Science, Scopus, CyberLeninka и электронной библиотеке e-Library. В результате были определены 60 литературных источников, из которых 10 публикаций явились основой аналитического материала для данной статьи. Критерии включения: публикации уровня доказательности A, B: мета-анализы, систематические обзоры, когортные и поперечные исследования. Критерии исключения: мнение экспертов в виде коротких сообщений, рекламные статьи.

Результаты. Проведенный анализ показывает эффективность вакцинации против SARS-CoV-2-инфекции для предотвращения постковидных состояний (постковидного синдрома). Кроме того, данные не подтверждают, что вакцинация против SARS-CoV-2 усугубляет длительные симптомы COVID. Таким образом, пациентам с длительным течением COVID-19 можно рекомендовать вакцинироваться от SARS-CoV-2. Эмпирические данные, касающиеся связи между вакцинацией против SARS-CoV-2 и длительным течением COVID, будут определять приоритеты общественного здравоохранения.

Заключение. Необходимо и далее изучить факторы, влияющие на траекторию длительных симптомов COVID, а также временной характер изменений после вакцинации против SARS-CoV-2, эффекты ревакцинации и то, как различные подгруппы пациентов с длительным течением COVID реагируют на вакцинацию против SARS-CoV-2.

Ключевые слова: постковидный синдром, SARS-CoV-2, COVID 19, вакцинация, гуморальный иммунитет.

С.С. Курмангалиева[1], С.Т. Уразаева[1], З.А. Жаксыбай[1], Н.А. Д.Т. Бегалина[1], К.Б. Курмангалиев[1], Б.С. Урекешов[1]
[1]Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан мемлекеттік медицина университеті, микробиология, вирусология және иммунология кафедрасы, Ақтөбе қ., Қазақстан

КОВИДТЕН КЕЙІНГІ СИНДРОМЫ БАР НАУҚАСТАРДАҒЫ ВАКЦИНАЦИЯДАН КЕЙІНГІ ГУМОРАЛЬДЫ ИММУНДЫҚ ЖАУАПТЫҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ: ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ

Түйін: Ковидтен кейінгі синдром проблемасының өзектілігі SARS-CoV-2 вирустық инфекциясының кең таралуымен және оның салдары туралы ақпараттың жеткіліксіздігімен байланысты. COVID-19 вакциналарын әзірлеу пандемиямен күресудің маңызды шарттарының бірі болып табылады. SARS-CoV-2 вакцинация бағдарламалары жаһандық COVID-19 пандемиясымен күресу үшін денсаулық сақтау жүйесінің қорғаныс шараларының негізін құрайды. Қазіргі уақытта қолда бар вакциналар ауыр аурулар мен өлімнен қорғаудың 90% немесе одан жоғары деңгейін көрсетті. Қазіргі уақытта COVID-19 короновирустық инфекциясы мен ковидтен кейінгі синдромға қарсы вакцинация арасындағы байланыс зерттелуде.

Зерттеудің мақсаты - постковидті синдромы бар науқастарда вакцинацияның гуморальдық иммунитетке әсер ету ерекшеліктерін талдау.

Әдістері. Біз ғылыми жарияланымдар мен мамандандырылған іздеу жүйелерінің келесі дерекқорларын: PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, Web of Science, Scopus, Cyberleninka және eLibrary электрондық кітапханасын пайдалана отырып, ашық қолжетімді, іздеу тереңдігі 2 жыл орыс және ағылшын тілдеріндегі әдебиеттерге шолу жасадық. Нәтижесінде 60 әдеби дереккөз анықталды, оның ішінде 10 басылым осы мақала үшін аналитикалық материалдың негізі болды. Қосу критерийлері: а, В дәлелдеу деңгейінің жарияланымдары: мета-талдаулар, жүйелі шолулар, когорттық және көлденең зерттеулер. Ерекшелік критерийлері: қысқа хабарламалар түріндегі сарапшылардың пікірі, жарнамалық мақалалар.

Нәтижелер. Жүргізілген талдау постковидтік жағдайлардың (постковидтік синдром) алдын алу үшін SARS-CoV-2 инфекциясына қарсы вакцинацияның тиімділігін көрсетеді. Сонымен қатар, деректер SARS-CoV-2 вакцинациясының ұзаққа созылған COVID белгілерін күшейтетінін растамайды. Осылайша, ұзақ COVID пациенттерінің көпшілігі SARS-CoV-2-ге қарсы вакцинациялануы керек. SARS-CoV-2 вакцинациясы мен ұзақ COVID ағымы арасындағы байланысқа қатысты эмпирикалық дәлелдер денсаулық сақтаудың басымдықтарын анықтайды.

Қорытынды. Ұзақ COVID белгілерінің траекториясына әсер ететін факторларды, сондай-ақ SARS-CoV-2 вакцинациясынан кейінгі өзгерістердің уақытша сипатын, күшейткіш әсерлерін және ұзақ COVID пациенттерінің әртүрлі кіші топтарының SARS-CoV-2 вакцинациясына қалай жауап беретінін зерттеу қажет.

Түйінді сөздер: постковид синдромы, SARS-CoV-2, COVID 19, вакцинация, гуморальды иммунитет.

S.S. Kurmangaliyeva[1], S.T. Urazaeva[1], Z.A. Zhaksybay[1], N.A. D.T. Begalina[1], K.B. Kurmangaliyev[1], B.S. Urekeshov[1]
[1]West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Department of Microbiology, Virology and Immunology, Aktobe, Kazakhstan

FEATURES OF THE HUMORAL POSTVACCINE IMMUNE RESPONSE IN PATIENTS WITH POSTVACCINE SYNDROME: A REVIEW OF THE LITERATURE.

Resume: The urgency of the problem of postcovid syndrome is associated with the widespread spread of viral SARS-CoV-2 infection and insufficient awareness of its consequences. The development of vaccines against COVID-19 is one of the most important conditions for combating the pandemic. Vaccination programs against SARS-CoV-2 form the basis of the health system's protective measures to combat the global COVID-19 pandemic. Currently available vaccines have shown a 90% or higher level of protection against serious diseases and mortality. The relationship between vaccination against COVID-19 coronavirus infection and postcovid syndrome is currently being studied. The aim of the study was to analyze the features of the effect of vaccination on humoral immunity in patients with postcovid syndrome.

Methods. We conducted a review of literature in Russian and English, which are in the public domain, with a search depth of 2 years, using the following databases of scientific publications and specialized search engines: PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, Web of Science, Scopus, CyberLeninka and the electronic library eLibrary. As a result, 60 literary sources were identified, of which 10 publications were the basis of analytical material for this article. Inclusion criteria: publications of the level of evidence A, B: meta-analyses, systematic reviews, cohort and cross-sectional studies. Exclusion criteria: expert opinion in the form of short messages, advertising articles.

Results. The analysis shows the effectiveness of vaccination against SARS-CoV-2 infection to prevent postcovid conditions (postcovid syndrome). In addition, the data do not confirm that vaccination against SARS-CoV-2 exacerbates the long-term symptoms of COVID. Thus, most patients with long-term COVID should be vaccinated against SARS-CoV-2. Empirical evidence regarding the association between vaccination against SARS-CoV-2 and the long-term course of COVID will determine public health priorities.

Conclusion. It is necessary to study the factors influencing the trajectory of long-term COVID symptoms, as well as the temporal nature of changes after vaccination against SARS-CoV-2, the effects of revaccination and how different subgroups of patients with long-term COVID respond to vaccination against SARS-CoV-2.

Keywords: postcovid syndrome, SARS-CoV-2, COVID 19, vaccination, humoral immunity.

Введение

Длительный COVID-19 определяемый, сохраняющимися симптомами в течение, как минимум 4-12 недель после заражения инфекцией SARS-CoV-2, быстро стал глобальным приоритетом в области здравоохранения. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет «состояние после COVID-19», как «возникающее у лиц с вероятной или подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе, обычно через 3 месяца после начала заболевания COVID-19, с симптомами, которые длятся не менее 2 месяцев и не может быть объяснено альтернативным диагнозом [1].

В результате пандемии появилось новое хроническое инвалидизирующее состояние, на которое обращено внимание мирового медицинского сообщества. Исследования показали, что 10-55% пациентов с заболеванием COVID- 19, в том числе и с легкой или бессимптомной формой страдают от изнурительных симптомов [2,3].

Было выявлено несколько факторов, способствующих формированию длительного COVID-19: пожилой возраст [4], ранее существовавшие сопутствующие заболевания, женский пол [5], снижение гуморальных иммунных реакций после вакцинации [5], и тяжелого острого заболевания COVID-19 [6,7].

В РК разработан и утвержден клинический протокол по организации медицинской помощи и реабилитации постковидного синдрома. На данный момент отсутствует доказательная база продолжительности и тяжести течения постковидного синдрома, разработана рабочая классификация с выделением ведущих клинических вариантов течения постковидного синдрома: респираторный, кардиальный, гастроинтестинальный, ренальный, эндокринный, неврологический, психопатологический, ревматический, дерматологический, нутритивная недостаточность [8]. Несмотря на то, что продолжаются многочисленные клинические исследования, в настоящее время нет безопасных и эффективных методов лечения постковидного синдрома [9].

В настоящее время вакцинация считается наиболее эффективным средством профилактики COVID-19. Массовая вакцинация населения РК началась в феврале 2021 года. Активно изучается динамика и напряженность иммунного ответа у лиц, перенесших короновирусную инфекцию и у вакцинированных. Популяция В-клеток играет ведущую роль в обеспечении гуморального иммунного ответа, основная функция которой трансформация в плазматические клетки и выработка антител.

Антитела играют большую роль в защите от вирусных заболеваний, с помощью различных механизмов, включающих как Fab-опосредованные, так и Fc-части. Fab-опосредованные механизмы приводят к нейтрализации, при которой проникновение вируса в клетку-хозяина блокируется. Механизмы Fc активируют систему комплемента, антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC) и антителозависимый фагоцитоз (АДФ) [18]. Исследовано, что SARS-CoV-2 вызывает устойчивый В-клеточный ответ, о чем свидетельствует продукция специфических иммуноглобулинов. Вначале появляются IgM, затем продуцируются высокоафинные IgG. Количественный и качественный состав специфических иммуноглобулинов используется в качестве маркеров напряженности, как постинфекционного, так и поствакцинального противоковидного иммунитета [17].

На сегодняшний день все еще существует пробел в том, как естественный и поствакцинальный иммунитеты функционируют после COVID-19 [10,22].

Нами были проанализированы исследования, которые предполагают как потенциальное улучшение, так и ухудшение симптомов пост-COVID-19 после вакцинации у ранее инфицированных пациентов, а также особенности гуморального иммунного ответа при пост-COVID-19-синдроме после естественного заражения [12,13].

Подавляющее большинство исследований, показывают, что вакцинация против COVID-19 обеспечивает безопасную и эффективную защиту от инфекции SARS-CoV-2 и тяжелого прогрессирования острого COVID-19 [14,15]. Также, эта профилактическая мера привлекает внимание общественности своей потенциальной эффективностью против длительного COVID-19 (постковидного синдрома) [16].

Цель исследования – проанализировать особенности влияния вакцинации на гуморальный иммунитет и течение заболевания у больных с постковидным синдромом.

Материалы и методы. Авторы провели поиск в базе данных MEDLINE через Pubmed, Google Scholar, Cochrane Library, Web of Science, Scopus, CyberLeninka и электронной библиотеке eLibrary с помощью терминов: постковидный синдром, гуморальный иммунный ответ, вакцинация (последний поиск 30 марта 2-23 года) без ограничения даты. При планировании и проведения исследования авторы придерживались требований PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews) для систематических обзоров. Критериями для включения в обзор были рандомизированные клинические и проспективные когортные исследования, опубликованные в период с 2021 по 2023 гг. Основываясь на название, ключевые слова и на аннотацию, для включения были рассмотрены исследования в которых сообщалось, о результатах исследования гуморального иммунитета и течении заболевания при вакцинации у больных с постковидным синдромом. Критерии исключения включали сообщенные результаты поствакцинального гуморального иммунитета при отсутствии постковидного синдрома (длительный ковид). Для каждого исследования была получена следующая информация: автор, год публикации, количество, диагноз пациентов и основные результаты. Всего в анализ было включено 10 полнотекстовых исследований. Результаты. На сегодняшний день остается не ясной

взаимосвязь вакцинации и постковидного синдрома. Мы провели систематический обзор, чтобы оценить связь между вакцинацией против COVID-19 и постковидным синдромом.

Каждое исследование оценивалось по принципам PICO: популяция, вмешательства, сравнения и результат. Популяция: в исследовании принимали участие взрослые пациенты любого возраста с диагнозом длительный COVID-19 (постковидный синдром), этиология установленная полимеразной цепной реакцией (ПЦР), методом иммуноферментного анализа, или наличия в анамнезе вероятного случая инфекции COVID-19 (на основании анамнеза, клинических симптомов). Вмешательства: любой тип вакцинации против COVID-19 до и после выявления острой инфекции SARS-CoV-2. Сравнение: показатели гуморального иммунитета и течение длительного COVID-19 у пациентов, вакцинированных против инфекции SARS-CoV-2 после возникновения постковидного синдрома. Результат: в исследованиях, посвященных вакцинации при постковидном синдроме, результатом было изменение клинических симптомов и показателей гуморального иммунного ответа.

Среди зарегистрированных факторов риска развития постковидного синдрома, являются значительными – пожилой возраст, женский пол и сопутствующие заболевания [4,5,19,20], а также тяжесть течения острой инфекции [6,7,21,22]. В нескольких исследованиях сообщалось, что тяжесть заболевания коррелирует с частотой и продолжительностью осложнений [21,22,23]. Maddalena Peghin, Maria De Martino, Alvisa Palese и др. в проспективном исследовании показывают, что частота постковидного синдрома высока в течение 1 года после острой инфекции. Вакцинация была проведена вакцинами Pfizer, Moderna, Astrazeneka, Johnson&Johnson. Оценивали статус вакцинации и два разных серологических анализа, чтобы отличить ответ на вакцинацию (рецептор-связывающий домен (RBD) SARS-CoV-2 IgG) и/или естественную инфекцию (не-RBD-SARS-CoV-2 IgG). Высокие титры IgG не-RBD, вызванные естественной инфекцией, связаны с постковидным синдромом. Наличие и персистенция IgG RBD SARS-CoV-2, стимулированные вакциной у пациентов с гибридным иммунитетом не связаны с постковидным синдромом по сравнению с невакцинированными. Исследования показали, что вакцинация не связана с ухудшением симптома длительного COVID-19, при сравнении вакцинированных и не вакцинированных пациентов, потому что симптомы в основном улучшились или не изменились. Основываясь на полученные результаты вакцинации и гуморальном ответе, вакцинацию против SARS-CoV-2 следует рекомендовать пациентам с предшествующей инфекцией COVID-19 в анамнезе, поскольку дальнейшая иммунная стимуляция вакциной может не усугублять последствия или не вызывать измененный гуморальный ответ [24]. Более того, вакцинация пациентов с затяжным COVID-19 может помочь снизить риск дальнейшего заражения и избежать риска образования порочного иммунного круга [25,26].

Данные, касающиеся связи между вакцинацией против инфекции SARS-CoV-2 и постковидным синдромом будут определять приоритеты общественного здравоохранения, и это в первую очередь касается определение рисков возникновение постковидного синдрома у вакцинированных и невакцинированных пациентов, а также траектории постковидного синдрома заболевания COVID-19 после вакцинации.

В исследованиях Elke Wynberg, Alvin X., Anders Boyd, Hugo D.G. van Willigen и др. у 349 пациентов были изучены симптомы постковидного синдрома, затем была проведена вакцинация двумя дозами вакцины мРНК BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) с интервалом в 28 дней, а также вакцинами Moderna mRNA, AstraZeneca, Janssen (Johnson & Johnson). Оценивалось влияние вакцинации против SARS-CoV-2 на симптомы постковидного синдрома в хорошо организованной когорте участников с постковидным синдромом, у которых было заболевание COVID-19 от легкой до тяжелой (критической) степени. Исследователи не нашли четких доказательств положительного влияния вакцинации на симптомы постковидного синдрома. Эти результаты были подтверждены серологическими данными, в которых не было общей разницы в титрах ранних нейтрализующих антител между участниками с постковидным синдромом и без него через 3 месяца после начала заболевания, а также в распаде антител в течение 9 месяцев после начала заболевания. Исследователи не наблюдали связи между ранним (30–60 дней после начала заболевания) связыванием вируса и титрами нейтрализующих антител и развитием постковидного синдрома в целом, а также среди участников с постковидным синдромом, перенесших COVID-19 средней степени тяжести. Однако, у пациентов с легкой формой COVID-19, у которых развился постковидный синдром, демонстрировали более высокие титры ранних антител, связывающих RBD (рецептор связывающий домен) , чем те, у кого этого не было [27].

Большинство исследований иммунитета к SARS-CoV-2 сосредоточено на циркулирующих антителах, что дает ограниченное представление о защите слизистых оболочек, которая предотвращает репликацию вируса и дальнейшую передачу. Felicity Liew, Shubha Talwar, Andy Cross, Brian J.Willett и др. изучили назальные и плазменные антитела через год после госпитализации по поводу COVID-19, включая период, когда была введена вакцинация против SARS-CoV-2. В проспективном исследовании были изучены образцы плазмы крови и слизистые носовых ходов у 446 взрослых пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19. Было обнаружено, что внутримышечная вакцинация может повышать уровень назального IgG, а также, что вакцинация оказывает ограниченное влияние на IgA.

Была продемонстрирована корреляция между назальным IgG и иммуноглобулином IgG в плазме, предполагая, что повышение назального IgG после вакцинации может происходить из плазмы. Исследователи демонстрируют, что у тех пациентов, у которых отмечается более сильный назальный ответ IgA, были недавно вакцинированы. Таким образом, исследование подтверждает, что вакцинация лишь временно повышает уровень назального IgA, не наблюдались различий в иммунных ответах назального IgA в зависимости от типа вакцинации [28].

Изучение гуморального иммунного ответа у лиц, перенесших COVID-19 и вакцинированных позволяет оценить формирование «гибридного иммунитета» Иванова И.А., Филиппенко А.В., Труфанова А.а., Омельченко Н.Д., Чемисова О.С. и Носков А.К. в своем исследовании оценили абсолютное содержание популяций и субпопуляций В-лимфоцитов, формирование гуморального иммунитета у пациентов перенесших COVID-19 разной степени тяжести и впоследствии вакцинированных вакцинами «КовиВак» и «Спутник V». В исследование были включены 65 волонтеров с различной степенью тяжести заболевания COVID-19. При изучении формирования и длительности сохранения специфических иммуноглобулинов у обследованных выявлено, что наибольшее количество волонтеров, имеющих антитела к S белку SARS-CoV-2 сохранялось в группе тяжелопереболевших. Через месяц после введения второй дозы «Спутник V» все обследованные из этой группы были серопозитивны, такая тенденция в этой группе сохранялась до конца исследования. В группе волонтеров переболевших средней степенью тяжести отмечалось достоверное увеличение гуморального иммунного ответа уже через месяц, после вакцинации «Спутник V», через 4-5 месяцев их количество увеличилось до 100%. В группе перенесших COVID-19 бессимптомно статистически достоверное увеличение числа лиц с IgG достигалось только к концу срока наблюдения. Следует отметить, что все волонтеры, привитые «КовиВак», имели антитела к S-белку SARS-CoV-2 от начала и до конца эксперимента [29].

В своей работе Jacob K., Sanghita Sarcar, Tim R. Fram, Subshma Boppana, Sarah Sterrent и др. в когортном исследовании 50 человек с установленным диагнозом COVID-19, среди которых были пациенты и с постковидным синдромом провели анализ периферической крови по нескольким временным точкам исследования. Была проанализирована продолжительность клинических синдромов с иммунологическими изменениями периферической крови. Исследователи сообщают о нарушениях в субпопуляции В-клеток во время острого заболевания COVID-19, которое сохраняется до раннего выздоровления, которые подтверждаются и другими исследователями [30,31]. Были проанализированы специфические иммуноглобулины, тенденция к увеличению S-специфического IgG в группе с постковидным синдромом было более выражено в промежуточных и поздних точках исследования. В группе с постковидным синдромом выявлялся S-специфический IgG более высокой авидности и достигалось статистическая достоверность по сравнению с выздоровевшей группой (P=0,009). Величина иммунного ответа, специфичного к инфекции SARS-CoV-2 коррелирует с продолжительностью симптомов постковидного синдрома. Эти данные подтверждают наблюдение, что у людей с длительной продолжительностью симптомов наблюдается повышенное содержание специфического иммунитета к SARS-CoV-2 в позднем периоде выздоровления [32].

Marc Scherlinher, Luc Pijnenburg, Emmanuel Chatelus, Laurent Arnaud и другие провели онлайн анонимный опрос среди 620 участников исследования, критериями включения были подтвержденный диагноз COVID-19 и продолжающиеся постоянные симптомы более 4–х недель, и отсутствие альтернативного диагноза для объяснения симптомов заболевания. Среди 380 пациентов, которые сообщили о стойких симптомах во время вакцинации против SARS-CoV-2, 201 (52,8%) пациент сообщили об общем влиянии на симптомы после вакцинации: 21,8% - на улучшение общего состояния и 31% - на ухудшение. Не было никаких различий в зависимости от типа используемой вакцины. После полной схемы вакцинации 93,3% первично серонегативных пациентов сообщили о положительном анти-SARS-CoV-2 IgG. В общей сложности 170 пациентов с постковидным синдромом не были вакцинированы. Самой распространенной причиной отсрочки вакцинации были опасения ухудшения симптомов заболевания и убеждения, что постковидный синдром является противопоказанием для вакцинации. Исследователи заключили: что вакцинация против SARS-CoV-2 хорошо переносится большинством пациентов с постковидным синдромом и имеет хорошую иммуногенность [34].

Патогенез постковидного синдрома является многофакторным, в том числе и иммуноопосредованным. В случае нарушения иммунного ответа, вакцинация против SARS-CoV-2 может ухудшить симптомы заболевания COVID-19. С другой стороны, предполагается, что постковидный синдром возникает из-за персистенция вируса при нарушении противовирусного иммунитета и вакцинация потенциально может помочь восстановить противовирусный иммунитет [33]. Эта гипотеза подтверждает важность изучения влияния вакцинации на течение постковидного синдрома.

Интересные результаты получили T. Tsuchida, M. Hirosi, H. Kunishima, T. Otsubo, T. Matsuda в своих исследованиях. Оценивались поствакцинальные изменения симптомов и титров антител у пациентов с постковидным синдромом. Изменения симптомов оценивали до и через 14-21 день после первой вакцинации. Одновременно измеряли титры антител IgG против SARS-CoV-2. Средние титры антител до вакцинации

составили 456 AU/мл и после 28 963AU/мл. Поствакцинальные симптомы (усталость, боль в суставах, нарушение вкуса и обоняния) уменьшились у 16,7% пациентов, ухудшились у 21,4% пациентов и не изменились – у 61,9% больных. В группе пациентов с ухудшением самочувствия имела значительно более высокое отношение титра антител (p=0,02). Более высокая скорость увеличения титра антител в группе с ухудшением, чем в группе без ухудшения предполагает чрезмерный иммунный ответ на вакцинацию. Таким образом, исследователи предполагают, несмотря на то, что пациенты с постковидным синдромом должны быть вакцинированы, необходимо решить некоторые проблемные моменты [35].

Было доказано, что вакцинация против COVID-19 эффективно предотвращает тяжелые осложнения и смерть, связанные с заболеванием [36]. Однако данных о влиянии вакцинации на снижение постковидного синдрома пока немногочисленны и противоречивы. В частности, отсутствует информация о том, влияют ли различные типы вакцин против SARS-CoV-2 на спектр последствий заболевания [37].

Abdol Sattar Pagheh, Arash Ziaee, Khadijeh Abrari Romenjan, Fatemeh Rezaei и др. в своем исследовании на 206 пациентах с различной степенью тяжести COVID-19: легкой, средней и тяжелой степенью тяжести проанализировали корреляцию между наличием специфических антител в сыворотке крови и тяжестью заболевания COVID-19. Исследование проводилось в четыре разных периода времени после выздоровления: 2 месяца, 4 месяца, 6 и 8 месяцев. Результаты исследования демонстрируют, что у пациентов с тяжелой формой заболевания COVID-19 положительный ответ IgG-антител наблюдался в течение более длительного периода, по сравнению с пациентами с легкой и средней степенью тяжести заболевания. Несмотря на это, метод многофакторной логистической регрессии показал, что не было существенной разницы между тяжестью заболевания и результатами специфических IgG. Интересно, что в систематическом обзоре, проведенном Huang et al., [38], была выявлена значимая взаимосвязь между уровнем специфических антител и тяжестью симптомов COVID-19 у пациентов. Исследователи пришли к выводу, наличие антител IgG к COVID-19 значительно уменьшилось с течением времени после выздоровления. С другой стороны, уровень удержания специфических IgG к COVID-19 был выше у пациентов с тяжелыми симптомами в стационаре, чем у пациентов с умеренными или легкими симптомами, и, что интересно, присутствие антител было ниже в более молодой популяции. Принимая это во внимание, настоятельно рекомендуется выполнение протоколов здравоохранения и завершение курсов вакцинации для предотвращения риска повторного заражения COVID-19 [39].

Успешная разработка вакцин против COVID-19 привела к глобальным усилиям по вакцинации, направленным на снижение тяжелой инфекции и смертности от COVID-19. Однако эффективность вакцин против COVID-19 со временем снижается, что приводит к прорывным инфекциям. Прорывная инфекция (англ. – breakthrough infection) – это инфекция, вызванная вирусом, бактерией или другим микроорганизмом, возникшей после вакцинации от этой конкретной инфекции. Вакцины не обеспечивают полной защиты от заражения SARS-CoV-2, поскольку «прорывные» инфекции могут возникать у полностью вакцинированных лиц, которые, в свою очередь, могут распространять вирус. Поскольку вакцинация во всем мире продолжается, в том числе и у больныхс постковидным синдромом, большое значение имеет мониторинг прорывных инфекций. Наиболее длительно антитела сохраняются в крови после тяжелых течений COVID-19 [40]. Поскольку вакцины против COVID-19 индуцируют иммунный ответ на Spike-белок вируса, который на сегодняшний день является основной целью серологического надзора, необходимо изучить альтернативные мишени, чтобы отличить инфекцию от вакцинации.

В работах D. Ayoubkhani, C. Bermingham, K.Pouwels, M.Glickman и др. была оценена связь между вакцинацией против COVID-19 и постковидным синдромом у взрослых пациентов, которые были инфицированы SARS-CoV-2 до вакцинации. Было проведено обсервационное когортное исследование. Методом случайной выборки из местного населения Великобритании было отобрано 28356 участников исследования. Критериями включения было наличие постковидного синдрома до проведения вакцинации. Медиана наблюдения составила 141 день после первой вакцинации и 67 день после второй вакцинации. Исследователи пришли к выводу, после вакцинации против COVID-19 уменьшилась вероятность длительных симптомов заболевания, и наблюдалось улучшение общего состояния в течение периода наблюдения после введения второй дозы [41].

Частоту симптомов постковидного синдрома, связанного с введением вакцины против COVID-19 как до постановки диагноза заболевания, так и до 12 недель после установления диагноза COVID-19 в своих исследованиях изучали A. Simon, R. D. Luginbuhl, R. Parker и др. Было проведено ретроспективное исследование 240648 пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Исследование показало, что пациенты, которые получили вакцинацию до постановки диагноза COVID-19 в 7-10 раз реже сообщали о продолжающихся симптомах COVID-19 по сравнению с непривитыми пациентами. Кроме того, невакцинированные пациенты, получившие первую прививку от COVID-19 в течение четырех недель инфекции SARS-CoV-2 в 4-6 раз реже сообщали о множественных длительных симптомах COVID-19. Пациенты, получившие первую дозу вакцины через 4-8 недель после постановки диагноза COVID-19 – в 3 раза реже сообщали о симптомах длительного COVID-19, по сравнению с теми, кто оста-

лись непривитыми. Исследование позволило сделать выводы о том, что вакцинацию против COVID-19 защищает от постковидного синдрома, даже если вакцинация проводилась на фоне заболевания, продолжающегося в течение 12 недель после постановки диагноза COVID-19.

Заключение. Изучение иммунологических механизмов важно, не только для клиницистов, но и для общественного здравоохранения при принятии решений относительно профилактики заболевания. В результате нашего обзорного исследования мы попытались оценить связь между вакцинацией и постковидным синдромом, рассматривая особенности гуморального иммунного ответа на вакцинацию и течение заболевания. Самой распространенной причиной отсрочки вакцинации были опасения ухудшения симптомов заболевания и убеждения, что постковидный синдром является противопоказанием для вакцинации. Результаты данных мировой литературы показывают, что вакцинация против SARS-CoV-2 хорошо переносится большинством пациентов с постковидным синдромом и имеет хорошую иммуногенность. Иммунизацию следует рекомендовать пациентам с предшествующей инфекцией COVID-19 в анамнезе, поскольку дальнейшая иммунная стимуляция вакциной может не усугублять последствия перенесенной инфекции. Более того, вакцинация пациентов с затяжным COVID-19 может помочь снизить риск дальнейшего заражения и избежать риска образования порочного иммунного круга. Тенденция к увеличению S-специфического IgG в группе с постковидным синдромом было более выражено в промежуточных и поздних точках исследования. В группе с постковидным синдромом выявлялся S-специфический IgG более высокой авидности и достигалось статистическая достоверность по сравнению с выздоровевшей группой. Величина иммунного ответа, специфичного к инфекции SARS-CoV-2 коррелирует с продолжительностью симптомов постковидного синдрома. Эти данные подтверждают наблюдение, что у людей с длительной продолжительностью симптомов наблюдается повышенное содержание специфического иммунитета к SARS-CoV-2 в позднем периоде выздоровления. И в тоже время, исследователи предполагают, несмотря на то, что пациенты с постковидным синдромом должны быть вакцинированы, необходимо решить некоторые проблемные моменты (поствакцинальные симптомы).

Исследование данных литературы позволило сделать выводы о том, что вакцинация против COVID-19 защищает от постковидного синдрома, даже если вакцинация проводилась на фоне заболевания, продолжающегося в течение 12 недель после постановки диагноза COVID-19. И в тоже время, по данным мировой литературы не прослеживается твердая взаимосвязь между вакцинацией против инфекции SARS-CoV-2 и постковидным синдромом.

Вакцинация может способствовать снижению бремени для здоровья населения, связанного с постковидным синдромом, но требуется дальнейшее исследование в данном направлении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1 Soriano JB, Murthy S, Marshall JS, Relan P, Diaz JV. WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. Lancet Infect Dis. 2021; Dec 21. doi:10.1016/S1473-3099(21)00703-9 https://www.thelancet.com/journals/laninf/ article/PIIS1473-3099(21)00703-9/fulltext?ref=datadista

2 Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC et al. Attributes and predictors of long COVID. Nat Med. 2021;27:626-631 https://www.nature.com/articles/s41591-021-01292-y

3 Kessel SAM, Olde Hartman TC, Lucassen PLBJ, Jaarsveld van CHM. Post-acute and long-COVID-19 symptoms in patients with mild diseases: a systematic review. Fam Pract. 2022;39:159-167 https://academic.oup.com/fampra article/39/1/159/6322429?login=false

4 Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. BMJ. 2021;374(1648). doi: 10.1136/bmj.n1648 https://www.bmj.com/content/374/bmj.n1648.abstract?casa_token=o2vZdvC-rL8AAAAA:MYF1vvjdthllQXv5gfi-HuQyXHqSY5g0GJ6wJy847bl1gjus-RgtuwBvTADR_vIUnlh0Ch1XZkah

5 Notarte KI, Oliveira MHS, Peligro PJ, Velasco JV, Macaranas I, Ver AT et al. Age, Sex and Previous Comorbidities as Risk Factors Not Associated with SARS-CoV-2. Infection for Long COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med Res. 2022;11. doi: 10.3390/jcm11247314 https://www.mdpi.com/2077-0383/11/24/7314

6 Notarte KI, Ver AT, Velasco JV, Pastrana A, Catahay JA, Salvagno GL et al. Effects of age, sex, serostatus, and underlying comorbidities on humoral response post-SARS-CoV-2 Pfizer-BioNTech mRNA vaccination: a systematic review. Crit Rev Clin Lab Sci. 2022;59:373-390, doi: 10.1080/10408363.2022.2038539 https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408363.2022.2038539

7 Notarte KI, Guerrero-Arguero I, Velasco JV, Ver AT, Oliveira MHS, Catahay JA et al. Characterization of the significant decline in humoral immune response six months post-SARS-CoV-2 mRNA vaccination: A systematic review. J Med Virol. 2022;94:2939-2961. doi:10.1002/jmv.27688 https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.27688

8 Клинические протоколы МЗ РК. Состояние после COVID-19 (постковидный синдром) у взрослых. 2021. https://diseases.medelement.com/disease/состояние-после-covid-19-постковидный-синдром-у-взрослых-кп-рф-2021/16888

9 Ceban F, Leber A, Jawad MY et al. Registered clinical trials investigating treatment of long COVID: a scoping review and recommendations for research. Infect Dis. 2022;1-11

10 Peghin M, Palese A, Venturini M, Martino de M, Gerussi V, Graziano E et al. Post-COVID-19 symptoms 6 months after acute infection among hospitalized and non-hospitalized patients. Clin Microbiol Infect. 2021;27:1507-1513

11 Ortona E, Malorni W. Long COVID: to investigate immunological mechanisms and sex/gender related aspects as fundamental steps for tailored therapy. Eur Respir J, 2022;59: 2102245 https://erj.ersjournals.com/content/59/2/2102245.short

12 Antonelli M, Penfold RS, Merino J, Sudre CH, Molteni E, Berry S et al. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. Lancet Infect Dis. 2022;22:43-55

13 Strain WD, Sherwood O, Banerjee A, Togt V, Hishmeh L, Rossman J. The impact of COVID vaccination on symptoms of long COVID. An international survey of people with lived experience of long COVID. Vaccines Basel.2022;10:652

14 https://www.mdpi.com/2076-393X/10/5/652

15 Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Robertson, Stowe J, Tessier E et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on

covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. BMJ. 2021;373(1088). doi: 10.1136/bmj.n1088
16 Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2020;383:2603-2615, doi: 10.1056/NEJMoa2034577
17 Ledford H. Do vaccines protect against long COVID? What the data say. Nature. 2021;599:546-548, doi: 10.1038/d41586-021-03495-2
18 Isho B, Abe KT, Zuo M, Jamal AJ, Rathod B, Wang JH, Li Z, Chao G, Rojas OL, Bang YM, Pu A, Christie-Holmes N, Gervais C, Ceccarelli D, Samavarchi-Tehrani P, Guvenc F, Budylowski P, Li A, Paterson A, Yun Yue F, Marin LM, Caldwell L, Wrana JL, Colwill K, Sicheri F, Mubareka S, Gray-Owen SD, Drews SJ, Siqueira WL, Barrios-Rodiles M, Ostrowski M, Rini JM, Durocher Y, McGeer AJ, Gommerman JL, Gingras AC. Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in COVID-19 patients. Sci Immunol. 2020; 5(52):5511. doi: 10.1126/sciimmunol.abe5511.
19 Guy B et al. Evaluation by flow cytometry of antibody-dependent enhancement (ADE) of dengue infection by sera from Thai children immunized with a live-attenuated tetravalent dengue vaccine. Vaccine. 2004;22:3563-3574. doi: 10.1016/j.vaccine.2004.03.042
20 Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. BMJ. 2021;2(374)1648. doi: 10.1136/bmj.n1648
21 Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC et al. Attributes and predictors of long COVID. Nat Med. 2021;(27):626-631. doi: 10.1038/s41591-021-01292-y
22 Mayor N, Meza-Torres B, Okusi C, Delanerolle G, Chapman M, Wang W et al. Developing a Long COVID Phenotype for Postacute COVID-19 in a National Primary Care Sentinel Cohort: Observational Retrospective Database Analysis. JMIR Public Health Surveill. 2022;8:36989
23 Chudzik M, Babicki M, Kapusta J, Kałuzińska-Kołat Z, Kołat D, Jankowski P et al. Long-COVID Clinical Features and Risk Factors: A Retrospective Analysis of Patients from the STOP-COVID Registry of the PoLoCOV Study. Viruses. 2022 doi: 10.3390/v14081755
24 Watanabe A, So M, Iwagami M, Fukunaga K, Takagi H, Kabata H et al. One-year follow-up CT findings in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. Respirology, 2022;27:605-616. doi: 10.1111/resp.14311
25 Peghin M, Martino de M, Palese A, Gerussi V, Bontempo G, Graziano E, Visintini E, D'Elia D, Dellai F, Marrella F, Fabris M, Curcio F, Sartor A, Isola M, Tascini C. Post–COVID-19 syndrome and humoral response association after 1 year in vaccinated and unvaccinated patients. Clinical Microbiology and Infection. August 2022;28:1140-1148
26 Cavanaugh AM, Spicer KB, Thoroughman D, Glick C, Winter K. Reduced risk of reinfection with SARS-CoV-2 after COVID-19 vaccination–Kentucky. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021;70:1081-1083
27 Bozio CH, Grannis SJ, Naleway AL, Ong TC, Butterfield KA, DeSilva MB et al. Laboratory-confirmed COVID-19 among adults hospitalized with COVID-19-like illness with infection-induced or mRNA vaccine-induced SARS-CoV-2 immunity–Nine states. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021;70:1539-1544
28 Wynberg E, Han A, Boyd A, Hugo DG. Willigen HDG, Verveen A, Lebbink R, Straten K, Kootstra N, Marit J, Gils J, Russell C , Leenstra T, Jong M, Bree G, Prins M. The RECoVERED Study Group The effect of SARS-CoV-2 vaccination on post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): A prospective cohort study. Vaccine. July 30 2022;40(32):4424-4431
29 Liew F, Talwar S, Cross A, Willett BJ, Scott S, Logan N, Siggins MK, Swieboda D, Sidhu JK, Efstathiou C, Moore SC, Davis C, Mohamed N, Nunag J, King C, Roger Thompson AA, Rowland-Jones SL, Docherty AB, Chalmers JD, Ho LP, Zongo O. SARS-CoV-2-specific nasal IgA wanes 9 months after hospitalisation with COVID-19 and is not induced by subsequent vaccination. eBioMedicine Part of the Lancet Discovery Science. January 2023;87:104402
30 Иванова И, Филиппенко А, Труфанова А, Омельченко Н., Чемисова О, Носков А. Особенности формирования поствакцинального гуморального иммунного ответа у лиц, перенесших Covid-19 разной степени тяжести. Медицинская иммунология. 2023;25(1):181-192
31 Files JK et al. Sustained cellular immune dysregulation in individuals recovering from SARS-CoV-2 infection. J Clin Invest. 2021;131(1):140491.
32 Mathew D, et al. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. Science. 2020;369(6508):eabc8511
32. Files JK, Sarkar S, Fram TR, Boppana S, Sterrett S, Qin K, Bansal A, Long DM, Sabbaj S, Kobie JJ, Goepfert PA, Erdmann N. Duration of post-COVID-19 symptoms is associated with sustained SARS-CoV-2-specific immune responses. JCI Insight . 2021;6. doi: 10.1172/jci.insight.151544
33 Desimmie, B.A.; Raru, Y.Y.; Awadh, H.M.; He, P.; Teka, S.; Willenburg, K.S. Insights into SARS-CoV-2 Persistence and Its Relevance. Viruse. 2021;13:1025.
34 Scherlinger M, Pijnenburg L, Chatelus E, Arnaud L, Gottenberg JE, Sibilia J, Felten R. Effect of SARS-CoV-2 Vaccination on Symptoms from Post-Acute Sequelae of COVID-19: Results from the Nationwide VAXILONG Study. Vaccines Basel. 2021;10. doi: 10.3390/vaccines10010046
35 Tsuchida T, Hirose M, Inoue Y, Kunishima H, Otsubo T, Matsuda T. Relationship between changes in symptoms and antibody titers after a single vaccination in patients with Long COVID. J Med Virol. 2022;94:3416-3420, doi: 10.1002/jmv.27689
36 Henry DA, Jones MA, Stehlik P, Glasziou PP. Effectiveness of COVID-19 vaccines: findings from real world studies. Med J Aust. 2021; 215(4):149-151 doi: 10.5694/mja2.51182
37 Kuodi P, Yanay G, Zayyad H, Wertheim O, Beiruti Wiegler K, Abu Jabal K et al. Association between vaccination status and reported incidence of post-acute COVID-19 symptoms in Israel: a cross-sectional study of patients tested between March 2020 and November 2021. Preprint at medRxiv https://doi.org/10.1101/2022.01.05.22268800
38 Huang AT, Garcia-Carreras B, Hitchings MD, Yang B, Katzelnick LS, Rattigan SM et al. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: kinetics, correlates of protection, and association with severity Nat Commun. 2020;11(1):4704
39 Abdol S P, Ziaee A, Romenjan KA, Rezaei F, Bahman B, Alamzadeh E, Elhamirad S, Ziaee M. SARS-COV-2 IgG specific antibodies persistence in recovered COVID-19 individuals and its association with severity and time of illness. New Microbes and New Infections. 2023;52:101096 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S205229752300015X
40 T.A.Z.K. Gaber, A. Ashish, A. Unsworth, J. Martindale Are mRNA covid 19 vaccines safe in long covid patients? A health care workers perspective British Journal of Medical Practitioners, 14 (2021)
41 D. Ayoubkhani, C. Bermingham, K.B. Pouwels, et al. Changes in the trajectory of Long Covid symptoms following COVID-19 vaccination: community-based cohort study bioRxiv. (2021), 10.1101/2021.12.09.21267516. doi: https://doi.org/10.1101/2021.12.09.21267516
42 Simon MA, Luginbuhl RD, Parker R. Reduced incidence of long-COVID symptoms related to administration of COVID-19 vaccines both before COVID-19 diagnosis and up to 12 weeks after. bioRxiv. 2021; published online Nov 18. DOI:10.1101/2021.11.17.21263608.

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 - ҒЖБМ қаржыландырылатын гранттық ғылыми жоба шеңберінде.

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 – в рамках научного проекта финансируемого МНВО.

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 - within the framework of the funded grant scientific project of the Ministry of Science and Higher Education.

Сведения об авторах
1. **Курмангалиева Саулеш Сейтжановна** – к.м.н., руководитель кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, РК, e-mail: saule_cc@mail.ru сот тел: 8 701 592 98 50. ORCID - https://orcid.org/0000-0002-9502-1490
2. **Уразаева Салтанат Тураковна** – к.м.н., руководитель кафедры эпидемиологии Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, РК, e-mail: s.urazaeva@mail.ru, сот тел: 8 701 465 14 64. ORCID - https://orcid.org/0000-0002-4773-0807
3. **Жаксыбай Зарина Ахатовна** – магистрант кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, РК, e-mail: Elmira_20.07@mail.ru сот тел: 8 747 845 87 25. ORCID - https://orcid.org/0000-0009-3906-593X
4. **Бегалина Дана Толеухановна** – ассистент кафедры ОВП 2, Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, РК, e-mail: begalina_dana@mail.ru сот тел: 8 701357 0861. ORCID - https://orcid.org/0000-0002-0162-5005
5. **Курмангалиев Кайрат Булатович** – к.м.н., руководитель центра практических навыков Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, РК, e-mail: kairat_121@mail.ru сот тел: 8 701346 02 61. ORCID - https://orcid.org/0000-0003-3579-9003
6. **Урекешов Бахтыберген Садыкович** - к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, РК, e-mail: bakhty64@mail.ru сот тел: 8 702 204 99 42. ORCID - https://orcid.org/0000-0002-1923-9308

Авторлар туралы мәліметтер
1. **Курмангалиева Саулеш Сейтжановна** - м. ғ. к., Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің микробиология, вирусология және иммунология кафедрасының жетекшісі, ҚР, E-mail: saule_cc@mail.ru ұялы тел: 8 701 592 98 50. ORCID - https://orcid.org/0000-0002-9502-1490
2. **Уразаева Салтанат Тураковна** – м. ғ. к., Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің эпидемиология кафедрасының жетекшісі, ҚР, E-mail: s.urazaeva@mail.ru, ұялы тел: 8 701 465 14 64. ORCID - https://orcid.org/0000-0002-4773-0807
3. **Жаксыбай Зарина Ахатовна** – Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің микробиология, вирусология және иммунология кафедрасының магистранты, ҚР, E-mail: Elmira_20.07@mail.ru сот тел: 8 747 845 87 25. ORCID - https://orcid.org/0000-0009-3906-593X
4. **Бегалина Дана Толеухановна** – Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің ЖДТ 2 кафедрасының ассистенті, ҚР, e-mail: begalina_dana@mail.ru сот тел: 8 701357 0861. ORCID - https://orcid.org/0000-0002-0162-5005
5. **Курмангалиев Кайрат Булатович** – м.ғ.к., Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің практикалық дағдылар орталығының жетекшісі, ҚР, e-mail: kairat_121@mail.ru сот тел: 8 701346 02 61. ORCID - https://orcid.org/0000-0003-3579-9003
6. **Урекешов Бахтыберген Садыкович** - м. ғ. к., Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің микробиология, вирусология және иммунология кафедрасының доценті, ҚР, e-mail: bakhty64@mail.ru сот тел: 8 702 204 99 42. ORCID - https://orcid.org/0000-0002-1923-9308, Хат алмасу бойынша жауапты – Курмангалиева С.С.

Author's information:
1. **Kurmangaliyeva Saulesh Seytzhanovna** - Candidate of Medical Sciences, Head of Microbiology, Virology and Immunology department, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, RK, e-mail: saule_cc@mail.ru cell: 8 701 592 98 50. ORCID - https://orcid.org/0000-0002-9502-1490
2. **Urazayeva Saltanat Turakovna** - Candidate of Medical Sciences, Head of Epidemiology Department, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, RK, e-mail: s.urazaeva@mail.ru, cell phone: 8 701 465 14 64. ORCID - https://orcid.org/0000-0002-4773-0807.
3. **Zhaksybay Zarina Akhatovna** - a master's student in the Department of Microbiology, Virology and Immunology, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, RK, e-mail: Elmira_20.07@mail.ru cell: 8 747 845 87 25. ORCID - https://orcid.org/0000-0009-3906-593X.
4. **Begalina Dana Toleukhanovna** - Assistant of Department General Practitioner 2., West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, RK, e-mail: begalina_dana@mail.ru cell: 8 701357 0861. ORCID - https://orcid.org/0000-0002-0162-5005.
5. **Kurmangaliyev Kairat Bulatovich** - Candidate of Medical Sciences, Head of Practical Skills Centre, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, RK, e-mail: kairat_121@mail.ru sot tel: 8 701346 02 61. ORCID - https://orcid.org/0000-0003-3579-9003.
6. **Urekeshov Bakhtybergen Sadykovich** - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Microbiology, Virology and Immunology department, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, RK, e-mail: bakhty64@mail.ru sot: 8 702 204 99 42. ORCID - https://orcid.org/0000-0002-1923-9308. Responsible for correspondence - Kurmangaliyeva S.S.

Получена: 07.06.2023 / Принята: 16.08.2023 / Опубликована online: 31.08.2023
УДК:
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.32.81.012

Л.Ш.Гаражаева[1], А. Э. Гаипов[2], А.А. Кауышева [3]
[1]КМУ ВШОЗ, Алматы, Казахстан
[2]Школы Медицины Назарбаев Университета, Астана, Казахстан
[3]КМУ ВШОЗ, Алматы, Казахстан

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК И COVID-19: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Актуальность: С момента своего первого появления в декабре 2019 г. в Китае, в провинции Ухань, вирус тяжелого острого респираторного синдрома коронавируса 2 (SARS-CoV-2) быстро распространился по всему миру, вызвав беспрецедентную пандемию. На момент написания статьи заболевание перенесли более 400 млн человек, умерли почти 6 млн жителей Земли. SARS-CoV-2, вызывающий COVID-19, получает клеточный доступ через рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), который связан с трансмембранным белком сериновой протеазы 2 (TMPRSS2). У людей мРНК АПФ2 экспрессируется в нескольких системах и органах, включая мочеполовую систему, такие как, почки, надпочечник, мочеточник и мочевой пузырь. Важно отметить, что мРНК TMPRSS2 также экспрессируется в почки, надпочечник, мочеточник и мочевой пузырь. Таким образом, мочеполовая система обладает рецептором который связывает белки, дающие доступ вириона SARS-CoV-2 к клеткам, что делает мочеполовую систему особенно уязвимой как для разрушения, так и для изменения функции из-за COVID-19. Уже первые месяцы жизни с COVID-19 показали, что основными факторами риска тяжелого течения являются хроническая болезнь почек, и фатальные исходы существенно чаще регистрируют у лиц, имеющих хроническую почечную недостаточность. Важно заметить, что подобное сочетание патологических состояний закономерно выявляется у лиц со сниженной иммунной системой. В настоящем обзоре мы представляем современные сведения о течении COVID-19 у пациентов с хронической болезнью почек, а также обсуждаем варианты лечения иммунодефицита при COVID-19.
Ключевые слова: COVID-19; коронавирус; SARS-CoV-1; SARS-CoV-2; хроническая болезнь почек; хроническая почечная недостаточность

Гаражаева Л. Ш.[1] Гаипов А. Э.[2] Кауышева А. А.[3]
[1] «ҚДСЖМ» ҚМУ Қазақстан Алматы
[2] Н.Назарбаев Университеті Медицина мектебі Қазақстан Астана
[3] «ҚДСЖМ» ҚМУ Қазақстан Алматы

БҮЙРЕКТІҢ СОЗЫЛМАЛЫ АУРУЫ ЖӘНЕ COVID -19: ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ЖҮЙЕЛІ ШОЛУ

Өзектілігі: Қытайда, Ухань провинциясында алғаш рет 2019 жылдың желтоқсанында пайда болғаннан бері коронавирустың ауыр жедел респираторлық синдромы 2 вирусы (SARS-CoV-2) бүкіл әлемге тез таралып, бұрын-соңды болмаған пандемияны тудырды. Жазу кезінде 400 миллионнан астам адам ауруды бастан кешірді, 6 миллионға жуық жер тұрғыны қайтыс болды. COVID-19 тудыратын SARS-CoV-2 2 серин протеазасының трансмембраналық ақуызымен (TMPRSS2) байланысқан ангиотензинді түрлендіретін фермент 2 рецепторы (Ace 2) арқылы жасушалық қол жеткізеді. Адамдарда Ace 2 мРНҚ бірнеше жүйелер мен органдарда, соның ішінде бүйрек, бүйрек үсті безі, несепағар және

L. Garazhayeva [1], A.Gaipov [2], A. Kauysheva [3]
[1]Kazakhstan Medical University «KSPH», Almaty, Kazakhstan
[2]School of Medicine at the Nazarbayev University, Astana, Kazakhstan
[3]Kazakhstan Medical University «KSPH», Almaty, Kazakhstan

CHRONIC KIDNEY DISEASE AND COVID-19: A SYSTEMATIC REVIEW OF THE LITERATURE

Resume
Relevance: Since its first appearance in December 2019 in Wuhan Province, China, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has spread rapidly around the world, causing an unprecedented pandemic. At the time of writing, more than four hundred million people have contracted the disease and six million people have died. SARS-CoV-2, which causes COVID-19, gains cellular access via the angiotensin-converting enzyme 2 (APF2) receptor, which binds to the transmembrane serine protease two protein (TMPRSS2). In humans, APP2 mRNA is expressed in several systems and organs, including the urogenital system, such as, kidney,

қуық сияқты несеп-жыныс жүйесінде көрінеді. TMPRSS2 мРНҚ бүйрекке, бүйрек үсті безіне, несепағарға және қуыққа да экспрессияланатынын ескеру маңызды. Осылайша, несеп-жыныс жүйесі бар рецептор байланыстыратын белоктар SARS-CoV-2 вирионының жасушаларға қол жеткізуіне мүмкіндік береді, бұл несеп-жыныс жүйесін COVID-19 әсерінен функцияның бұзылуына да, өзгеруіне де әсіресе осал етеді. COVID-19-мен өмір сүрудің алғашқы айларында созылмалы бүйрек ауруы ауыр ағымның негізгі қауіп факторлары болып табылатындығы және өлімге әкелетін нәтижелер созылмалы бүйрек жеткіліксіздігі бар адамдарда жиі тіркелетіндігі анықталды. Патологиялық жағдайлардың мұндай үйлесімі иммундық жүйесі төмендеген адамдарда табиғи түрде анықталатынын ескеру маңызды. Осы шолуда біз созылмалы бүйрек ауруы бар емделушілерде COVID-19 барысы туралы заманауи мәліметтерді ұсынамыз, сондай-ақ COVID-19 кезіндегі иммун тапшылығын емдеу нұсқаларын талқылаймыз.
Түйінді сөздер: COVID-19; коронавирус; SARS-CoV-1; SARS-CoV-2; созылмалы бүйрек ауруы; созылмалы бүйрек жеткіліксіздігі

adrenal gland, ureter, and bladder. Importantly, TMPRSS2 mRNA is also expressed in the kidney, adrenal gland, ureter, and bladder. Thus, the urogenital system possesses a receptor that binds the proteins that give SARS-CoV-2 virion access to cells, making the urogenital system particularly vulnerable to both destruction and changes in function due to COVID-19. Already the first months of life with COVID-19 showed that the main risk factors for a severe course are chronic kidney disease, and fatal outcomes are significantly more frequent in those with chronic kidney failure. It is important to note that such a combination of pathological conditions is naturally detected in individuals with a reduced immune system. In this review, we present current information on the course of COVID-19 in patients with chronic kidney disease and discuss treatment options for COVID-19 immunodeficiency.
Keywords: COVID-19; coronavirus; SARS-CoV-1; SARS-CoV-2; chronic kidney disease; chronic renal failure

Введение: Обзор литературы проводился с использованием ключевых слов COVID-19, Coronavirus, SARS-CoV-1, SARS-CoV-2, chronic kidney disease, kidneys, chronic renal failure, хроническая болезнь почек, почки, хроническая почечная недостаточность в базах данных: PubMed, Google Scholar и MedARXiv. Дополнительные ссылки выявлены путем ручного просмотра библиографий и цитирования в выбранных статьях. Были включены статьи, написанные на английском и русском языках. Последний поиск литературы осуществлялся 25 февраля 2023 г. По истечении 1 месяца поисков в результате с использованием данных ключевых слов в базе данных PubMed можно найти более 189 статей.

В своей статье авторы предоставляют всеобъемлющий обзор иммунологических аспектов пандемии COVID-19. Они выделяют ключевые этапы в понимании вируса и вызываемого им иммунного ответа, начиная с первоначальной идентификации SARS-CoV-2 как возбудителя COVID-19 и заканчивая разработкой и внедрением вакцин.Авторы обсуждают врожденные и адаптивные иммунные реакции на SARS-CoV-2, включая роль различных иммунных клеток и цитокинов в прогрессировании COVID-19. Они также описывают феномен "цитокиновой бури", тяжелого иммунного ответа, который может возникать у некоторых пациентов и усугублять тяжесть заболевания.В статье рассматриваются механизмы разработки вакцин и эффективность различных типов вакцин, таких как мРНК-вакцины и вирусно-векторные вакцины. Авторы также обсуждают появление новых вариантов SARS-CoV-2 и их потенциальное влияние на эффективность вакцины.

В целом, статья « Первые 12 месяцев COVID-19: хронология иммунологических открытий» Тьяго Карвалью и др. предоставляет ценный ресурс для понимания иммунологических аспектов пандемии COVID-19. Обобщая ключевые идеи и события за первые 12 месяцев пандемии, авторы закладывают основу для текущих исследований и продолжения борьбы с COVID-19. [1]. Статья была опубликована в журнале Nature в 2020 году и содержит важную информацию о происхождении и раннем распространении пандемии COVID-19. Авторы описывают идентификацию и анализ нового коронавируса SARS-CoV-2, который стал причиной вспышки пневмонии в Ухане, Китай, в конце 2019 года. В статье подробно описывается использование метагеномного секвенирования для идентификации нового коронавируса по клиническим образцам, взятым у инфицированных пациентов. Авторы описывают генетическое сходство вируса с другими коронавирусами, включая SARS-CoV и MERS-CoV, и предполагают, что SARS-CoV-2, вероятно, произошел от летучих мышей. В статье также описывается эпидемиологическое расследование вспышки, включая отслеживание контактов и идентификацию случая заболевания. Авторы отмечают, что первоначально вспышка была связана с рынком морепродуктов в Ухане, но последующие случаи были выявлены у лиц, не имеющих известной связи с рынком, что позволяет предположить, что произошла передача инфекции от человека к человеку. Также, статья «Вспышка пневмонии, связанная с новым коронавирусом вероятного происхождения от летучих мышей » Пэн Чжоу и других ученых содержит важную информацию о происхождении и раннем распространении пандемии COVID-19. Использование авторами передовых методов геномного секвенирования и эпидемиологического расследования обеспечивает основу для текущих исследований и разработки эффективных стратегий борьбы с распространением вируса. [2]. Судя по сходству последовательностей РНК, вполне вероятно, что

данные предыдущих REVIEW Проблемы нефрологии / Problems of Nephrology | 18 сообщений о пациентах с инфекцией SARS можно частично экстраполировать на пациентов с SARS-CoV-2. Известно, что SARS-CoV-2 проникает в клетку через рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), аналогично SARS-CoV [2]. В статье описывается ретроспективный анализ 99 случаев COVID-19 у пациентов, поступивших в больницы Уханя, Китай, в конце 2019 года. Авторы подробно описывают клинические особенности заболевания, включая симптомы, лабораторные и рентгенологические данные. Они отмечают, что у большинства пациентов были лихорадка и кашель, и что у многих при компьютерной томографии было выявлено двустороннее поражение легких. Авторы также описывают демографию популяции пациентов, отмечая, что заболевание в первую очередь затронуло пожилых людей с сопутствующими заболеваниями. Они также обсуждают временные рамки прогрессирования заболевания, включая среднее время от появления симптомов до поступления в больницу и среднее время от поступления до выписки или смерти. В целом, статья Наньшань Чена и соавторов содержит важную информацию о ранних проявлениях и клиническом течении COVID-19. Проведенный авторами подробный анализ данных о пациентах обеспечивает основу для текущих исследований и разработки эффективных стратегий лечения заболевания. [3]. Статья Мартинса-Фильо и его соавторов "Факторы, связанные со смертностью у пациентов с COVID-19. Количественный синтез клинических и лабораторных данных была опубликована в European Journal of Internal Medicine в 2020 году и содержит важную информацию о факторах, связанных со смертностью у пациентов с COVID-19. Статья представляет собой систематический обзор и мета-анализ клинических и лабораторных данных исследований, проведенных на пациентах с COVID-19. Авторы проанализировали данные 11 исследований, включавших в общей сложности 3732 пациента, чтобы выявить факторы, связанные со смертностью. Авторы обнаружили, что пожилой возраст, мужской пол и наличие сопутствующих заболеваний, таких как гипертония и диабет, были связаны с повышенной смертностью у пациентов с COVID-19. Они также определили лабораторные показатели, такие как повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) и D-димера, как предикторы неблагоприятных исходов. Авторы отмечают, что эти результаты могут быть использованы для выявления пациентов с высоким риском смертности и для принятия клинических решений. Они также предполагают, что будущие исследования должны быть сосредоточены на выявлении дополнительных факторов риска и разработке вмешательств для улучшения исходов у пациентов с COVID-19. В целом, статья Мартинса-Фильо и его соавторов дает важную информацию о факторах, связанных со смертностью у пациентов с COVID-19. Систематический обзор и мета-анализ авторов представляют собой ценный ресурс для клиницистов и исследователей, стремящихся понять это заболевание и управлять им. [4]. Для COVID-19 характерно наличие клинических симптомов ОРВИ, однако в некоторых случаях симптомы могут отсутствовать [5, 6]. Пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) имеют несколько сопутствующих заболеваний, включая гипертензию, сахарный диабет (СД) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), которые являются установленными факторами риска плохого исхода при COVID- 19. Джун Ву и другие ученые сообщили, что пациенты на гемодиализе с COVID- 19 имеют более высокий риск смерти, чем госпитализированные пациенты без почечной недостаточности (14% против 4%, соответственно) [7]. Иммуносупрессивные пациенты с болезнью почек конечной стадии (БПК), перенесшие трансплантацию почки, имеют высокий риск плохого исхода после COVID- 19 [8]. Более того, данные мета-анализа показали, что мужчины имеют повышенный риск развития COVID- 19 [9]. Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV- 2) проникает в клетки через связывание с ангиотензин-превращающим ферментом 2 (ACE2), после чего его праймирование трансмембранной протеазой серина 2 (TMPRSS2) [10]. ACE2, гомолог ACE, играет важную роль в регуляции кровяного давления, объема жидкости и задержки натрия [11]. Существует две формы ACE2: трансмембранный белок полной длины ACE2 с эктодоменом и растворимая форма ACE2, обнаруженная в периферической крови [12]. Связанный с мембраной ACE2 подвергается протеолизу под действием протеазы "дезинтегрин и металлопротеиназа-17" (ADAM-17), также известной как фактор некроза опухоли, преобразующий фермент (TACE) [13]. Хотя физиологическая роль ACE2 в большинстве тканей не описана, считается, что он является важнейшим регулятором функции сердца [14]. Экспрессия ACE2 была обнаружена в сердце, почках, легких, эпителиальных клетках, артериальных и венозных эндотелиальных клетках, артериальных гладкомышечных клетках, [15] тонком кишечнике, щитовидной железе, жировой ткани, мозге, костном мозге и селезенке [16]. Известно, что ACE2 способствует превращению ангиотензина II (Ang II) в ангиотензин-1-7 (Ang 1-7), а Ang 1 - в Ang 1- 9, тем самым нивелируя эффекты оси рецепторов ACE-Ang II-типа 1 (AT1) [13]. Противоположное действие ACE2 против Ang II приводит к вазодилатации, уменьшению воспаления и фиброза и вызывает натри-урез [17]. Помимо роли в регуляции ренин-ангиотензиновой системы (РАС), белок ACE2 служит мембранным рецептором для белка spike вируса SARS- COV- 2 [18]. Таким образом, рецепторы ACE2, экспрессируемые в тканях, представляют собой важный механизм проникновения SARS-COV2 в клетки организма человека. Хотя современные рекомендации поддерживают непрерывный прием инги-

биторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ)/блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) во время инфекции SARS-CoV- 2, [18] еще не установлено, являются ли пациенты, принимающие ИАПФ/БРА, более восприимчивыми к COVID- 19 и имеют ли они худшие исходы из-за повышения уровня ACE2 [19]. Резистивные артерии - это сосуды с диаметром просвета <400 мкм, которые представляют собой основной участок сосудистого сопротивления [20]. Сосуды сопротивления были выбраны для данного исследования, поскольку они вовлечены в патофизиологию гипертонии как в исследованиях на животных, так и на людях [21]. Сосудистая сеть пациентов с гипертонией проявляется как уменьшением размера просвета, так и увеличением жесткости сосудов, что приводит к увеличению периферического сопротивления [22]. Способность сосудов адаптироваться к изменениям артериального давления зависит от сосудистой растяжимости и податливости [23]. Согласно современным рекомендациям, гипертония при ЦП должна лечиться антигипертензивными препаратами, включающими ACEi и ARBs,18 которые блокируют Ang II и формирование AT1R-опосредованных действий и смещают баланс системы RAS, а также повышают уровень Ang 1- 7 [24]. Таким образом, ACE2 играет важную роль в двунаправленной природе ЦП и гипертонии. Сообщения о COVID- 19 показывают худший исход у мужчин, поэтому важно определить, существуют ли половые различия в экспрессии ACE2 среди пациентов с ЭСКД [25]. Мы предположили, что пациенты с ЭСКД имеют пониженный уровень циркулирующего растворимого ACE2, а также повышенную экспрессию ACE2 и TMPRSS2 в микрососудах по сравнению с контролем, и что существуют половые различия. Поэтому мы задались целью изучить, существуют ли различия в уровнях циркулирующего растворимого ACE2 наряду с экспрессией рецепторов ACE2 и TMPRSS2 в резистансной артерии и подкожной жировой ткани у пациентов с ЭСКД по сравнению с контрольной группой без ЦП. Уровни растворимого ACE2 в основном отражают конститутивную линьку, с другой стороны, сосудистая экспрессия ACE2 относится к вопросу о влиянии уровня экспрессии на риск вторичного вирусообразования в сосудистой системе и других органах.

Хроническая болезнь почек (ХБП)

В 2017 году хронической болезнью почек страдали около 10,0% населения планеты. В Бразилии более 10 миллионов человек страдают этим заболеванием на разных стадиях, при этом 139 691 человек находится на диализе, из них 93,2% на гемодиализе в 2019 году [26-28]. Помимо высокой распространенности, хроническая болезнь почек значительно увеличивает смертность и связана с повышенным риском инфекций, в основном респираторных, поэтому крайне важно более точное понимание прогноза и клинической эволюции пациентов с хронической болезнью почек, инфицированных COVID-19 [29].

Не существует доказательств того, что инфекция COVID-19 влияет на почки у пациентов с легкой и средней степенью тяжести заболевания. Однако нарушения в работе почек наблюдаются у 20%-63% тяжелых пациентов, которым требуется госпитализация. Они проявляются в виде наличия белка и эритроцитов в моче; у небольшой части пациентов повышены уровни креатинина плазмы (19%) и азота мочевины (27%) [30]. В серии случаев из 710 пациентов с COVID-19 частота протеинурии и гематурии при поступлении составила 44% и 22% соответственно [31]. У некоторых пациентов наблюдалось повышение уровня креатинина сыворотки крови и отек почечной паренхимы при компьютерной томографии (КТ).

Патологические результаты шести аутопсий выявили тяжелый острый тубулярный некроз при осмотре под световым микроскопом. Дальнейшее иммуногистохимическое исследование показало наличие нуклеокапсидного белка SARS-CoV-2 в почках, что свидетельствует о прямом повреждении канальцев вирусом. Трудно оценить точную частоту возникновения острого тубулярного некроза у пациентов с COVID-19. Однако большинство из них были получены от тяжелобольных пациентов, находящихся в тяжелом состоянии. Поэтому риск у пациентов с легкой формой заболевания может быть гораздо ниже. Частота возникновения острого тубулярного некроза у больных атипичной пневмонией с нормальной функцией почек (без сопутствующего хронической болезни почек) составляет 6,7%; в основном это связано с острым тубулярным некрозом и иногда с рабдомиолизом [32].

Более того, это может даже привести к синдрому множественных нарушений функции органов. SARS-CoV-2 связывается с ангиотензин-превращающим ферментом 2 (ACE2) и дипептидилпептидазой. Эти ферменты высоко экспрессируются в почках; они могут служить местами связывания вируса и вызывать повреждение почек. Хотя смертность среди пациентов с атипичной пневмонией с острым тубулярным некрозом намного выше, чем среди пациентов без острого тубулярного некроза (92% против 8%), [32] остается неизвестным то приводит ли острый тубулярный некроз к увеличению смертности у пациентов с COVID-19? [33,34].

Хроническая болезнь почек при консервативном лечении или поддерживающем диализе, по-видимому, связана с более неблагоприятными клиническими исходами, более тяжелым течением болезни, более высокой смертностью и худшим прогнозом у пациентов с инфекцией COVID-19. Для выяснения прогноза и клинической эволюции реципиентов трансплантированной почки по-прежнему требуются дальнейшие исследования. История хронической болезни почек должна быть принята во внимание при стратификации риска у пациентов с подтвержденным или подозреваемым COVID-19. Раннее выявление аномалий почек, оптимальная гемодинамическая поддержка, когда это

необходимо, и отказ от нефротоксичных препаратов с учетом соотношения риска и пользы являются важными шагами для обеспечения лучшей эволюции этих пациентов во время госпитализации [35].

Как острое повреждение почек, так и хроническая болезнь почек связаны с тяжелым течением COVID-19 и риском смерти. COVID19 может привести к хронической болезни почек у выживших пациентов через неразрешенное острое тубулярное повреждение, которое возникает у пациентов с тяжелой формой заболевания; в результате подоцитопатии, которая была тесно связана с генотипами высокого риска аполипопротеина L1; или вызывая повреждение эндотелия или сосудов, что способствует прогрессированию хронической болезни почек. Хотя несколько исследований показывают, что частота острых почечных повреждений в COVID-19 может быть выше, чем в соответствующих контрольных группах, а восстановление после выписки из больницы может быть ниже, чем в соответствующих контрольных группах, среднесрочное и долгосрочное восстановление после острых почечных повреждений представляется высоким среди пациентов, за которыми наблюдают после выписки из больницы. Истинное бремя хронической болезни почек после COVID-19 еще не было точно установлено, и мы ограничены в оценке риска хронической болезни почек на основе наборов данных наблюдений из-за высокого уровня потери наблюдения. Необходимы проспективные исследования с продольным измерением функции почек и протеинурии [36].

Оказалось, что риск госпитализации повышен у пациентов с инфекцией COVID-19 и хронической болезнью почек по сравнению с пациентами без хронической болезни почек, относительный риск=1,63 (95% ДИ 1,03–2,58) [37]. Что касается дополнительных первичных исследований, не включенных в обзоры, большинство исследований, в которых сообщалось о госпитализации у пациентов с инфекцией COVID-19 и хронической болезнью почек, показали статистически значимое увеличение риска госпитализации. В большинстве этих исследований рассчитывалось отношение шансов для госпитализации, которое варьировалось от 1,38 (95% ДИ 1,19–1,60) до 3,9 (95% ДИ 2,4–6,3) [38-45]. В одном первичном исследовании сообщалось об относительном риске госпитализации 4,0 (95% ДИ 3,0-5,2) у пациентов с инфекцией COVID-19 и хронической болезнью почек [46]. Два исследования сообщили о коэффициенте опасности 1,21 (95% ДИ 1,11–1,32) и 1,9 (95% ДИ 1,3–2,9) [47,48]. Проанализировали риск госпитализации в зависимости от стадии хронической болезни почек, показав увеличение шансов госпитализации у пациентов с инфекцией COVID-19 при прогрессировании стадии хронической болезни почек [41]. Отношение шансов для госпитализации у пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии и находящихся на диализе составило 11,07 (95% ДИ 4,54–26,97) в системе здравоохранения Geisinger и 8,83 (95% ДИ 2,76–28,27) в системе данных United States Renal Data System (USRDS) [41]. Наиболее обновленный систематический обзор с хорошим качеством AMSTAR, который показал более высокий относительный риск смертности у пациентов с хронической болезнью почек и инфекцией COVID-19, относительный риск=2,52, (95% ДИ 2,11–3,00) [49]. Мы выявили 20 первичных исследований, в которых оценивался коэффициент опасности смертности у пациентов с хронической болезнью почек и COVID-19. Большинство сопутствующих заболеваний были связаны с повышенным риском, включая сердечно-сосудистые заболевания, диабет, респираторные заболевания, включая тяжелую форму астмы, ожирение, гематологические заболевания в анамнезе злокачественное новообразование или недавно перенесенный другой рак, заболевания почек, печени, неврологические и аутоиммунные заболевания. У людей из Южной Азии и чернокожих групп риск смерти был значительно выше, что только лишь частично объясняемый сопутствующими заболеваниями, депривацией или другими факторами риска. Сильная связь между депривацией и риском была лишь частично обусловлена сопутствующими заболеваниями или другими факторами риска. Эти анализы дают предварительное представление о том, как основные демографические характеристики и ряд сопутствующих заболеваний, которые априори были выбраны как представляющие интерес в COVID-19, совместно ассоциируются ассоциируются с плохими исходами. Эти первые результаты могут быть использованы в дальнейшем для обоснования разработки прогностических моделей. Мы предостерегаем от интерпретации наших оценок как причинно-следственных эффектов. Например, полностью скорректированный коэффициент опасности курения не отражает причинно-следственный эффект курения включая сопутствующие заболевания. Влияние курения скорее всего, опосредует влияние на смертность от COVID-19 (например, ХОБЛ). Наше исследование показало на необходимость тщательно спланированных причинно-следственных анализов, специально сфокусированных на причинном влиянии курения на COVID-19. Аналогичным образом, существует необходимость в проведении анализа, изучающего причинно-следственные связи лежащих в основе ассоциаций, наблюдаемых между гипертонией и смертностью от COVID-19 [50], с объединенным коэффициентом опасности 1,48 (95% ДИ 1,33-1,65) по сравнению с пациентами без хронической болезни почек. Среди пациентов с диабетом 1 типа наблюдается увеличение коэффициента опасности смертности при прогрессировании хронической болезни почек, при этом коэффициент опасности составил 2,07 (95% ДИ 1,48-2,89), 2,46 (95% ДИ 1,72-3,52), 3,71 (95% ДИ 2,47-5,58) и 8,35 (95% ДИ 5,50-12,70) при стадиях хронической болезни почек 3А, 3В, 4 и 5 соответственно [51]. У пациентов с диабетом 2 типа риск смертно-

сти при прогрессировании хронической болезни почек увеличивался аналогичным образом: коэффициент опасности (HR) составил 1,39 (95% ДИ 1,30-1,49), 1,76 (95% ДИ 1,63-1,89), 2,31 (95% ДИ 2,10-2,54) и 4,91 (95% ДИ 4,34-5,56) при стадиях хронической болезни почек 3А, 3В, 4 и 5 соответственно [51]. Такое увеличение смертности согласуется с результатами исследования, которые показали более высокий коэффициент опасности 3,69 (95% ДИ 3,09–4,39) для смертности у пациентов с конечной стадией болезни почек по сравнению с пациентами без конечной стадии болезни почек [52]. Мы также выявили несколько первичных исследований, не включенных в обзоры, в которых изучалось отношение шансов смертности у пациентов с хронической болезнью почек и инфекцией COVID-19 с объединенным отношением шансов 1,77 (95% ДИ 1,54–2,02) по сравнению с пациентами без хронической болезни почек [53-54]. Предоставили конкретные данные по пациентам с конечной стадией заболевания почек, показав более высокий относительный риск смертности в этой популяции, отношение шансов 1,37 (95% ДИ 1,09–1,73) [55]. Кроме того, в трех первичных исследованиях сообщалось о риске смертности у пациентов с хронической болезнью почек и инфекцией COVID-19 с объединенным относительным риском 1,6 (95% ДИ 0,88–2,92) [56-57]. Связанная смертность от COVID 19 и трансплантации почек составила 20%, а риск смертности был в 21,1 (95% ДИ 18,6–23,9) раза выше у диализных пациентов с диагнозом COVID-19 по сравнению с 1,2% смертностью в подобранной контрольной группе диализных пациентов без COVID19 [58]. В исследованиях, в которых сообщалось о смертности, не было подозрений на предвзятость публикаций. В подгрупповом анализе объединенное отношение опасности от смертности у пациентов с хронической болезнью почек 3 стадии составляет 1,46 (95% ДИ 1,41–1,51) по сравнению с пациентами без хронической болезни почек [51-52]. Интересно, что объединенный коэффициент опасности для смертности значительно увеличился у пациентов с хронической болезнью почек 4–5 стадии, коэффициент опасности 2,84 (95% ДИ 2,69–2,99) [51-52]. Этот повышенный риск смертности также сохранялся у пациентов с конечной стадией болезни почек с объединенным коэффициентом опасности 1,92 (95% ДИ 0,96–3,81) по сравнению с пациентами без конечной стадии болезни почек [52, 59–62].

COVID-19, гипертония, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ – ACE I) и блокатор рецепторов ангиотензина (БРФ - ARB)

По литературным данным, примерно у 15-30 % пациентов с COVID-19 выявляется гипертония [63]. Предполагается, что гипертония является независимым фактором риска развития COVID-19 и усугубления тяжести заболевания. На сегодняшний день у нас нет доказательств, подтверждающих связь между гипертонией и COVID-19. Гипертензия увеличивается с возрастом. У пожилых людей заболевание COVID-19 протекает тяжелее и имеет худшие последствия [64, 65]. После поправки на возраст связь между COVID-19 и гипертонией была несущественной [66]. Многие коронавирусы, включая SARS-CoV-2, проникают в клетки, связываясь с рецептором ACE 2. Поэтому риск и тяжесть COVID-19 могут меняться в зависимости от уровня рецептора ACE 2 [63]. ACE I и ARB широко используются в качестве препаратов для лечения гипертонии. Поскольку применение ACE I и ARB приводит к повышению концентрации ACE 2, некоторые врачи ставят под сомнение их способность повышать риск и тяжесть развития COVID-19 [63]. Ни клинические данные, ни фундаментальные научные доказательства не подтверждают это предположение. Поэтому пациентам, принимающим ACE I или ARB, не рекомендуется менять терапию.

Пациенты с ХБП уязвимы к COVID-19

Во-первых, SARS-CoV-2 проникает в организм человека через человеческий ACE 2 и человеческий DPP4 (также известный какCD26) в качестве основных рецепторов [67-68]. ACE 2 и DPP 4 высоко экспрессируются в почках, особенно в почечных канальцах. Если пациенты с ХБП инфицируются SARS-CoV-2, их почечные канальцы, скорее всего, будут поражены в первую очередь. Во-вторых, пациенты с ХБП - это, как правило, пожилые люди, страдающие от многочисленных сопутствующих заболеваний. У них обычно нарушено соотношение CD4þ/CD8þT-клеток и снижена активность естественных клеток-киллеров. Более того, некоторые пациенты с ХБП (у которых причиной развития ХБП является гломерулонефрит) могут нуждаться в приеме глюкокортикоидов и иммуносупрессантов. Это может привести к нарушению иммунной системы и повысить восприимчивость к COVID-19. В-третьих, в почке есть несколько мелких артерий и капилляров, которые могут быть повреждены вирусом SARS-CoV-2. Кроме того, весь объем крови проходит через почки несколько раз в день. Следовательно, вирус и воспалительные цитокины в кровотоке могут повредить почки. Наконец, пациенты на диализе, являясь тяжелой подгруппой пациентов с ХБП, представляют собой более восприимчивую популяцию. Диализные пациенты постоянно подвергаются воздействию возможной загрязненной среды, поскольку их рутинное лечение обычно требует трех сеансов диализа в неделю [69]. Учитывая все вышеперечисленные причины, пациенты с ХБП более уязвимы к COVID-19, чем население в целом. Развитие COVID-19 может ухудшить нарушенную функцию почек и привести к быстрому ухудшению функции почек и даже к смерти.

ВАКЦИНАЦИЯ

Вакцинация против COVID-19 остается единственным эффективным методом борьбы с SARS-CoV-2. Доступность вакцинации должна быть гарантирована для всех, особенно для пациентов с высоким риском тяжелого течения COVID-19, которыми являются

нейроэндокринные пациенты. Опубликованные в настоящее время данные не имеют информации о побочных эффектах вакцинации и о противопоказаниях к ней у пациентов с нейроэндокринными заболеваниями [70]. Несмотря на это, ряд авторов высказывают предположения о необходимости коррекции доз гормонов перед вакцинацией у пациентов с хронической болезнью почек [71]. Будущие исследования в этой области крайне необходимы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с хронической болезнью почек склонны к более тяжелому клиническому течению COVID-19 и значительному увеличению смертности. Следовательно, соблюдение мер профилактики заражения COVID-19 и вакцинация являются простой, но эффективной стратегией ведения подобных пациентов. Кроме того, пациенты должны быть осведомлены о возможности ухудшения течения основного заболевания и методах его коррекции, показаниях к экстренной госпитализации и прочие. Необходимо расширить возможности телемедицины, включая междисциплинарное консультирование со специалистами смежных специальностей. Более того, такие стратегии, разработанные в условиях ограничений, вызванных пандемией, вполне могут в будущем стать новыми стандартами лечения хронических заболеваний почек. В настоящее время следует обратить особое внимание на систематический сбор данных о пациентах с почечными заболеваниями и COVID-19 и использовать их для разработки инновационных стратегий ведения подобных пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1 Carvalho T, Krammer F, Iwasaki A. The first 12 months of COVID-19: a timeline of immunological insights. Nat Rev Immunol. 2021;21(4):245-256. doi: https://doi.org/10.1038/s41577-021-00522-1
2 Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020;579(7798):270-273. doi: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7
3 Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020;395(10223):507-513. doi: https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30211-7
4 Martins-Filho PR, Tavares CSS, Santos VS. Factors associated with mortality in patients with COVID-19. A quantitative evidence synthesis of clinical and laboratory data. Eur J Intern Med. 2020;76:97-99. doi: https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.043
5 Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;395(10229):1054-1062. doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3
6 Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382(18):1708-1720. doi: https://doi.org/10.37473/dac/10.1101/2020.04.02.20050989
7 Wu J, Li J, Zhu G, et al. Clinical features of maintenance hemodi-alysis patients with 2019 novel coronavirus- infected pneumonia in Wuhan, China. Clin J Am Soc Nephrol. 2020;15(8):1139- 1145.
8 Ulu S, Gungor O, Gok Oguz E, Hasbal NB, Turgut D, Arici M. COVID- 19: a novel menace for the practice of nephrol-ogy and how to manage it with minor devastation? Ren Fail. 2020;42(1):710- 725.
9 Figliozzi S, Masci PG, Ahmadi N, et al. Predictors of adverse prognosis in COVID- 19: a systematic review and meta- analysis. Eur J Clin Invest. 2020;50(10):e13362.
10 Zores F, Rebeaud ME. COVID and the renin- angiotensin sys-tem: are hypertension or its treatments deleterious? Front Cardiovasc Med. 2020;7:71.
11 Patel VB, Zhong JC, Grant MB, Oudit GY. Role of the ACE2/angiotensin 1– 7 axis of the renin- angiotensin system in heart failure. Circ Res. 2016;118(8):1313- 1326. 6. Batlle D, Wysocki J, Satchell K. Soluble angiotensin-converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy? Clin Sci (Lond). 2020;134(5):543- 545.
12 Anguiano L, Riera M, Pascual J, Soler MJ. Circulating ACE2 in cardiovascular and kidney diseases. Curr Med Chem. 2017;24(30):3231- 3241.
13 Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, et al. Angiotensin- converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. Nature. 2002;417(6891):822-828.
14 Cheng H, Wang Y, Wang GQ. Organ- protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the progno-sis of COVID- 19. J Med Virol. 2020;92(7):726- 730.10. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV- 2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. Infect Dis Poverty. 2020;9(1):45.
15 Mizuiri S, Ohashi Y. ACE and ACE2 in kidney disease. World J Nephrol. 2015;4(1):74- 82.
16 Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin- converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV- 2 receptor: mo-lecular mechanisms and potential therapeutic target. Intensive Care Med. 2020;46(4):586- 590.
17 Chung MK, Karnik S, Saef J, et al. SARS-CoV- 2 and ACE2: the biology and clinical data settling the ARB and ACEI contro-versy. EBioMedicine. 2020;58:102907.
18 Rossi GP, Sanga V, Barton M. Potential harmful effects of dis-continuing ACE- inhibitors and ARBs in COVID- 19 patients. Elife. 2020;9.
19 Christensen KL, Mulvany MJ. Location of resistance arteries. J Vasc Res. 2001;38(1):1- 12.
20 Intengan HD, Schiffrin EL. Structure and mechanical proper-ties of resistance arteries in hypertension: role of adhesion mol-ecules and extracellular matrix determinants. Hypertension. 2000;36(3):312- 318.
21 Schiffrin EL. Vascular remodeling in hypertension: mecha-nisms and treatment. Hypertension. 2012;59(2):367- 374.
22 Judd E, Calhoun DA. Management of hypertension in CKD: be-yond the guidelines. Adv Chronic Kidney Dis. 2015;22(2):116- 122.
23 Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS- CoV- 2 therapeutics. Drug Dev Res. 2020;81(5):537- 540.
24 Peckham H, de Gruijter NM, Raine C, et al. Male sex identified by global COVID- 19 meta- analysis as a risk factor for death and ITU admission. Nat Commun. 2020;11(1):6317
25 Snaedal S, Qureshi AR, Lund SH, et al. Dialysis modality and nutritional status are associated with variability of inflamma-tory markers. Nephrol Dial Transplant. 2016;31(8):1320- 1327
26 Neves PDMM, Sesso RCC, Thomé FS, Lugon JR, Nascimento MM. Brazilian dialysis census: analysis of data from 2019. Braz J Nephol. 2020;42(2):191-200.
27 kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int. 2013 Jan;3(1):136-50.
28 Bikbov B, Purcell C, Levey AS, Smith M, Abdoli A, Abebe M, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2020 Feb;395(10225):709-33
29 Chou CY, Wang SM, Liang CC, Chang CZ, Liu JH, Wang IK, et al. Risk of pneumonia among patients with chronic kidney disease in outpatient and inpatient settings: a nationwide population-based study. Medicine (Baltimore). 2020 Dec;93(27):e174
30 Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. kidney disease is associatedwith in-hospital death of patients with COVID-19. Kidney Int.2020;97:829e838.

31 Diao B, Wang C, Wang R, et al. Human kidney is a target fornovel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. MedRxic. 2020.https://doi.org/10.1101/2020.03.04.20031120.
32 Chu KH, Tsang WK, Tang CS, et al. Acute renal impairment incoronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. Kid-ney Int. 2005;67:698e705
33 Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors formortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: aretrospective cohort study. Lancet. 2020;395:1054e1062.
34 Anti -2019-nCoV Volunteers, Li Z, Wu M, et al. Caution onkidney dysfunctions of 2019-nCoV patients. MedRxiv. 2020 Feb8.https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212.
35 Pecly IMD, Azevedo RB, Muxfeldt ES, Botelho BG, Albuquerque GG, Diniz PHP, Silva R, Rodrigues CIS. COVID-19 and chronic kidney disease: a comprehensive review. J Bras Nefrol. 2021 Jul-Sep;43(3):383-399. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2020-0203. PMID: 33836039; PMCID: PMC8428633
36 Long JD, Strohbehn I, Sawtell R, Bhattacharyya R, Sise ME. COVID-19 Survival and its impact on chronic kidney disease. Transl Res. 2022 Mar;241:70-82. doi: 10.1016/j.trsl.2021.11.003. Epub 2021 Nov 10. PMID: 34774843; PMCID: PMC8579714.]
37 Fernandez Villalobos NV, Ott JJ, Klett-Tammen CJ et al (2020) Quantifcation of the association between predisposing health conditions, demographic, and behavioural factors with hospitalisation, intensive care unit admission, and death from COVID-19: a systematic review and meta-analysis. medRxiv 8:e001343
38 Rentsch CT, Kidwai-Khan F, Tate JP et al (2020) Covid-19 testing, hospital admission, and intensive care among 2,026,227 United States veterans aged 54–75 years. medRxiv 57:279,
39 Chishinga N, Gandhi NR, Onwubiko UN, et al (2020) Characteristics and Risk Factors for Hospitalization and Mortality among Persons with COVID-19 in Atlanta Metropolitan Area. medRxiv 2020.2012.2015.20248214
40 Martos-Benitez FD, Soler-Morejon CD, Garcia-Del BD (2021) Chronic comorbidities and clinical outcomes in patients with and without COVID-19: a large population-based study using national administrative healthcare open data of Mexico. Intern Emerg Med. https://doi.org/10.1007/s11739-020-02597-5 41
41 Oetjens MT, Luo JZ, Chang A et al (2020) Electronic health record analysis identifes kidney disease as the leading risk factor for hospitalization in confrmed COVID-19 patients. PLoS ONE [Electronic Resource] 15(11):e0242182
42 Working group for the s, control of C-iS, Members of the Working group for the s, control of C-iS (2020) The frst wave of the COVID-19 pandemic in Spain: characterisation of cases and risk factors for severe outcomes, as of 27 April 2020. Euro Surveill 25(50):12
43 Atkins JL, Masoli JAH, Delgado J et al (2020) Preexisting comorbidities predicting COVID-19 and mortality in the UK biobank community cohort. J Gerontol Ser A 75(11):2224–2230
44 Petrilli CM, Jones SA, Yang J et al (2020) Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. BMJ 369:m1966
45 Soares RdCM, Mattos LR, Raposo LM (2020) Risk factors for hospitalization and mortality due to COVID-19 in Espírito Santo State, Brazil. Am J Trop Med Hyg 103(3):1184–1190
46 Ko JY, Danielson ML, Town M et al (2020) Risk factors for COVID-19-associated hospitalization: COVID-19-associated hospitalization surveillance network and behavioral risk factor surveillance system. Clin Infect Dis 69:343
47 Ioannou GN, Locke E, Green P et al (2020) Risk factors for hospitalization, mechanical ventilation, or death among 10 131 US veterans with SARS-CoV-2 Infection. JAMA Netw Open 3(9):e2022310–e2022310
48 Rossi PG, Marino M, Formisano D, Venturelli F, Vicentini M, Grilli R (2020) Characteristics and outcomes of a cohort of SARS-CoV-2 patients in the Province of Reggio Emilia, Italy. medRxiv. 2020:2020.2004.2013.20063545
49 Dorjee K, Kim H, Bonomo E, Dolma R (2020) Prevalence and predictors of death and severe disease in patients hospitalized due to COVID-19: A comprehensive systematic review and metaanalysis of seventy-seven studies and 38,000 patients. PLoS ONE. https:// doi.org/10.1371/journal.pone.0243191
50 Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, Curtis HJ, Mehrkar A, Evans D, Inglesby P, Cockburn J, McDonald HI, MacKenna B, Tomlinson L, Douglas IJ, Rentsch CT, Mathur R, Wong AYS, Grieve R, Harrison D, Forbes H, Schultze A, Croker R, Parry J, Hester F, Harper S, Perera R, Evans SJW, Smeeth L, Goldacre B. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. Nature. 2020 Aug;584(7821):430-436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4. Epub 2020 Jul 8. PMID: 32640463; PMCID: PMC7611074.
51 Holman N, Knighton P, Kar P et al (2020) Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol 8(10):823–833
52 Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K et al (2020) Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. Nature 584(7821):430–436
53 Chishinga N, Gandhi NR, Onwubiko UN, et al (2020) Characteristics and Risk Factors for Hospitalization and Mortality among Persons with COVID-19 in Atlanta Metropolitan Area. medRxiv 2020.2012.2015.20248214
54 Martos-Benitez FD, Soler-Morejon CD, Garcia-Del BD (2021) Chronic comorbidities and clinical outcomes in patients with and without COVID-19: a large population-based study using national administrative healthcare open data of Mexico. Intern Emerg Med. https://doi.org/10.1007/s11739-020-02597-5
55 Ng JH, Hirsch JS, Wanchoo R et al (2020) Outcomes of patients with end-stage kidney disease hospitalized with COVID-19. Kidney Int 98(6):1530–1539
56 Dominguez-Ramirez L, Rodriguez-Perez F, Sosa-Jurado F, Santos-Lopez G, Cortes-Hernandez P (2020) The role of metabolic comorbidity in COVID-19 mortality of middle-aged adults. The case of Mexico. medRxiv. 69:343
57 Kim L, Garg S, O'Halloran A et al (2020) Risk factors for intensive care unit admission and in-hospital mortality among hospitalized adults identifed through the US Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-associated hospitalization surveillance network (COVID-NET). Clin Infect Dis. https://doi.org/10.1093/ cid/ciaa1012
58 Jager Kj KACNCCCS-AJEGLCFHMHAPKJL (2020) Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. Kidney Int. https://doi.org/10.1016/j.kint.2020. 09.006
59 Ioannou GN, Locke E, Green P et al (2020) Risk factors for hospitalization, mechanical ventilation, or death among 10 131 US veterans with SARS-CoV-2 Infection. JAMA Netw Open 3(9):e2022310–e2022310
60 Flythe JE, Assimon MM, Tugman MJ et al (2020) Characteristics and outcomes of individuals with pre-existing kidney disease and COVID-19 admitted to intensive care units in the United States. Am J Kidney Dis 77(2):190–203
61 Ozturk S, Turgutalp K, Arici M et al (2020) Mortality analysis of COVID-19 infection in chronic kidney disease, haemodialysis and renal transplant patients compared with patients without kidney disease: a nationwide analysis from Turkey. Nephrol Dial Transplant 35(12):2083–2095
62 Kang SH, Kim SW, Kim AY, Cho KH, Park JW, Do JY (2020) Association between chronic kidney disease or acute kidney injury and clinical outcomes in COVID-19 patients. J Korean Med Sci 35(50):e434
63 Schiffrin EL, Flack JM, Ito S, Muntner P, Webb RC. Hyper-tension and COVID-19.Am J Hypertens. 2020;33:373e374.
64 Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G, Rigatelli A, Mazza A, Roncon L. Arterial hypertension and risk of death in patients with COVID-19 infection: systematic review and meta-analysis. J Infect. 2020Apr 11.https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.059
65 Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension and its severity ormortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a pooledanalysis. Pol Arch Intern Med. 2020 Mar 31.https://doi.org/10.20452/pamw.15272.
66 Li G, Li H, Lu J. No adequate evidence indicating hypertensionas an independent risk factor for COVID-19 severity.Clin ResCardiol. 2020 Apr 23:1e2.https://doi.org/10.1007/s00392-020-01653-6].
67 Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals thepotential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. Front Med. 2020 Mar.https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0[Epub ahead of print].
68 Naicker S, Yang CW, Hwang SJ, Liu BC, Chen JH, Jha V. TheNovel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. Kidney Int.2020;97:824e828.
69 Basile C, Combe C, Pizzarelli F, et al. Recommendations for theprevention, mitigation and containment of the emerging SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in haemodialysis centres. Neph-rol Dial Transplant. 2020 Mar 20.https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa069[Epub ahead of print].
70 Polack, F. P., Thomas, S. J., Kitchin, N., et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2020;383(27):2603-2615. doi:

https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577
71 Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. N Engl J Med. 2021;384(5):403-416. doi: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389

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:
1. phd докторант КМУ ВШОЗ Казахстан Алматы laurita06_91@mail.ru тел: 87757065747 ORCID: orcid.org/ 0009-0006-9589-7261
2. д. м. н. ассоцированный профессор Школы Медицины Университета Н.Назарбаева Казахстан Астана abduzhappar.gaipov@nu.edu.kz тел: 87013790637 ORCID: orcid.org/0000-0002-9844-8772
3. к.м.н. проректор по образовательной и научной деятельности в КМУ ВШОЗ Казахстан Алматы pro_ksph@mail.ru тел: 87018857877 ORCID: orcid.org/ 0000-0002-5341-3189

Авторлар туралы мәліметтер:
1. phd докторант «ҚДСЖМ» ҚМУ Қазақстан Алматы laurita06_91@mail.ru тел: 87757065747 ORCID: orcid.org/ 0009-0006-9589-7261
2. м.ғ.д. Н.Назарбаев Университетінің Медицина мектебінің профессоры Қазақстан Астана abduzhappar.gaipov@nu.edu.kz тел: 87013790637 ORCID: orcid.org/0000-0002-9844-8772
3. м.ғ.к «ҚДСЖМ» ҚМУ оқу және ғылыми жұмыстар жөніндегі проректоры Қазақстан Алматы pro_ksph@mail.ru тел: 87018857877 ORCID: orcid.org/ 0000-0002-5341-3189

Authors' information:
1. candidate for Phd Kazakhstan Medical University «KSPH» Kazakhstan Almaty laurita06_91@mail.ru phone: 87757065747 ORCID: orcid.org/ 0009-0006-9589-7261
2. candidate of Medical Sciences associate professor of the School of Medicine at the Nazarbayev University Kazakhstan Astana abduzhappar.gaipov@nu.edu.kz phone: 87013790637 ORCID: orcid.org/0000-0002-9844-8772
3. candidate of Medical Sciences Vice-Rector for Educational and Scientific Activities Kazakhstan Medical University «KSPH» Kazakhstan Almaty pro_ksph@mail.ru phone: 87018857877 ORCID: orcid.org/ 0000-0002-5341-3189

Received: 20.03.2023 / Accepted: 04.07.2023 / Published online: 31.08.2023
UDC: 615.32:582.635.3
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.62.20.013

R.P. Suatbayeva, R. A. Bayalieva, A.K. Khasenova, A.S. Alimbek, A.M. Makhambetkarim
Asfendiyarov Kazakh National Medical University

TESTING OF A SPEECH AUDIOMETRY TEST IN THE KAZAKH LANGUAGE TO FACILITATE HEARING AID ASSESSMENTS

Resume: Speech audiometry enables to make the quantitative hearing assessment by determining the speech intelligibility at its various intensities.
Selecting the hearing correction method and assessing the hearing aid effectiveness, including the cochlear implantation, it is required to use the speech audiometry test.
In spite of the wide indications for speech audiometry testing, it is practically not used currently in our country, because there are no any developed methods and speech materials in the Kazakh language.
As many studies of the foreign authors show, the speech audiometry test preferably shall be made in the native language of the patient in question.
Methods: 100 patients at the age of 45-59 years old (56 females and 44 males) have been enrolled into the study. These patients had the normal otoscopic pattern and tympanogram of type A. 20 patients had the normal hearing (control group) and 80 patients had the second and third degree chronic bilateral sensorineural hearing loss.
Results: The absolute agreement of the interclass single measurement of the coefficient of correlation was 0.95 (Confidence Interval – 95% [0.86; 0.93]); it confirms the high retest reliability. The total test scores and individual test scores were significantly higher in the group than in the control group (P <0.001). Total test scores and individual test scores in the post-treatment group of patients were significantly lower than scores before treatment (P <0.001). Use of single-syllable words and multi-syllable words in silence was the principal category to identify the effectiveness of hearing aids during Kz-test.
Conclusions: The Kz-test has been successfully developed and validated for use among the Kazakh-speaking population. The test is inexpensive with strong internal consistency, a high retest rate, good reliability, and optimal clinical validity.
Keywords: hearing aids, speech audiometry test, chronic sensorineural hearing loss.

Р.П. Суатбаева, Р. А. Баялиева, А.К. Хасенова, А.С. Алимбек, А.М. Махамбеткарим
«С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ

ЕСТУ АППАРАТТАРЫН БАҒАЛАУДЫ ЖЕҢІЛДЕТУ ҮШІН ҚАЗАҚ ТІЛІНДЕ СӨЙЛЕУ АУДИОМЕТРИЯСЫ ТЕСТІН ТЕСТІЛЕУ

Түйін: Сөйлеу аудиометриясы әр түрлі қарқындылықта сөйлеудің анықтығын анықтау арқылы есту қабілетін сандық бағалауға мүмкіндік береді.
Есту қабілетін түзетуді таңдау және есту протезінің, оның ішінде кохлеарлық имплантацияның тиімділігін бағалау кезінде сөйлеу аудиометриясының тестін қолдану қажет.
Сөйлеу аудиометриясы тестін қолданудың ауқымды көрсеткіш-

Р.П. Суатбаева,Р.А. Баялиева,А.К. Хасенова, А.С. Алимбек, А.М. Махамбеткарим
[1]НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С. Д. Асфендиярова»

ПРОВЕДЕНИЕ ТЕСТА РЕЧЕВОЙ АУДИОМЕТРИИ НА КАЗАХСКОМ ЯЗЫКЕ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ СЛУХОПРОТЕЗИРОВАНИЯ

Резюме: Речевая аудиометрия позволяет производить количественную оценку слуха путем определения разборчивости речи при различной ее интенсивности.
При выборе коррекции слуха и оценке эффективности слухопротезирования, в том числе кохлеарной имплантации необходимо использования теста речевой аудиометрии.
Несмотря на обширные показания к применению теста речевой

теріне қарамастан, бүгінгі күнге дейін біздің елімізде ол іс жүзінде қолданылмайды, өйткені қазақ тілінде әзірленген әдістемелер мен сөйлеу материалы жоқ.
Шетелдік авторлардың көптеген зерттеулері көрсеткендей, сөйлеу аудиометриясының сынағы зерттелушінің ана тілінде жақсы орындалады.
Әдістер: Зерттеуге 45-59 жас аралығындағы 100 пациенттер (56 әйел және 44 ер адам) қатысты. Бұл науқастарда қалыпты отоскопиялық көрініс және А типті тимпанограмма болды, пациенттердің 20-сында қалыпты есту (бақылау тобы), ал пациенттердің 80-второй екінші және үшінші дәрежелі созылмалы екі жақты сенсорлық есту қабілетінің жоғалуы болды.
Нәтижелер: Сыныптар арасындағы корреляция коэффициентін бір реттік Өлшеудің абсолютті сәйкестігі 0,95 болды (сенімділік аралығы– 95% [0.86; 0.93]); бұл қайта тестілеудің жоғары сенімділігін растайды. Жалпы тест ұпайлары мен жеке тест ұпайлары бақылау тобына қарағанда топта айтарлықтай жоғары болды (p <0,001). Емдеуден кейінгі пациенттер тобындағы жалпы сынақ ұпайлары мен жеке сынақ ұпайлары емдеуге дейінгі ұпайлардан айтарлықтай төмен болды (p <0,001). Kz сынағы кезінде есту аппараттарының тиімділігін анықтау үшін үнсіздікте бір буынды және көп буынды сөздерді қолдану негізгі категория болды.
Қорытындылар: Сыныптар арасындағы корреляция коэффициентін бір реттік Өлшеудің абсолютті сәйкестігі 0,95 болды (сенімділік аралығы– 95% [0.86; 0.93]); бұл қайта тестілеудің жоғары сенімділігін растайды. Жалпы тест ұпайлары мен жеке тест ұпайлары бақылау тобына қарағанда топта айтарлықтай жоғары болды (p <0,001). Емдеуден кейінгі пациенттер тобындағы жалпы сынақ ұпайлары мен жеке сынақ ұпайлары емдеуге дейінгі ұпайлардан айтарлықтай төмен болды (p <0,001). Kz сынағы кезінде есту аппараттарының тиімділігін анықтау үшін үнсіздікте бір буынды және көп буынды сөздерді қолдану негізгі категория болды.
Түйінді сөздер: есту аппараттары, сөйлеу аудиометриялық сынағы, созылмалы сенсорлық есту қабілетінің жоғалуы.

аудиометрии, до настоящего времени в нашей стране она практически не используется, так как нет разработанных методик и речевого материала на казахском языке.
Как показывают многочисленные исследования зарубежных авторов тест речевой аудиометрии лучше проводить на родном языке исследуемого.
Методы: В исследование были включены 100 пациентов в возрасте 45-59 лет (56 женщин и 44 мужчины). У этих пациентов была нормальная отоскопическая картина и тимпанограмма типа А. У 20 пациентов был нормальный слух (контрольная группа), а у 80 пациентов была хроническая двусторонняя нейросенсорная тугоухость второй и третьей степени.
Результаты: Абсолютное соответствие однократного измерения коэффициента корреляции между классами составило 0,95 (доверительный интервал – 95% [0.86; 0.93]); это подтверждает высокую надежность повторного тестирования. Общие баллы тестов и индивидуальные баллы тестов были значительно выше в группе, чем в контрольной группе (P <0,001). Общие баллы тестов и индивидуальные баллы тестов в группе пациентов после лечения были значительно ниже, чем баллы до лечения (P <0,001). Использование односложных и многосложных слов в тишине было основной категорией для определения эффективности слуховых аппаратов во время Kz-теста.
Выводы: Kz-тест был успешно разработан и валидирован для использования среди казахоязычного населения. Тест недорогой, обладает высокой внутренней согласованностью, высокой частотой повторных тестов, хорошей надежностью и оптимальной клинической валидностью.
Ключевые слова: слуховые аппараты, речевой аудиометрический тест, хроническая нейросенсорная тугоухость.

Introduction. Speech audiometry is the most informative method for evaluating the effectiveness of hearing aids, including implants. Speech audiometry is performed in a free sound field at a volume comfortable for the test subject using various articulation tables. One of the major problems faced by hearing aid users is hearing under conditions of interference.
Conducting speech audiometry to assess the effectiveness of hearing aids in patients with deep forms of prelingual hearing loss has several difficulties, which are associated with impaired speech abilities in addition to auditory functions, and there is often the presence of concomitant pathology.
According to global statistics, the majority of hearing aid users are elderly people. Hearing function deteriorates with age, and most older people suffer from hearing loss, mainly in the high-frequency region. However, an increase in the hearing threshold is not the only factor influencing the deterioration in speech perception that is often observed in older people [1].
A binaural interaction test in the format of interleaved binaural speech and an assessment of the effectiveness of auditory exchange in a free sound field using speech audiometry revealed a strong positive correlation (Pearson's correlation coefficient >0.456) between binaural speech comprehension in the interleaved binaural speech test and speech comprehension in the free voice field with and without a hearing aid. This relationship was manifested to a greater extent when using a hearing aid (r>0.463) and presented with speech behind noise (r>0.684). This fac-

tor can also be used to predict the effectiveness of hearing exchange.

Very often, hearing aids do not meet their requirements owing to the specific features of the auditory perception of a hearing-impaired patient or the wrong choice of amplitude-frequency characteristics of the device. There are several formulas for calculating amplitude-frequency parameters when fitting a hearing aid (e.g., Keller, Libby, NAL, Berger, and POGO) that provide their own gain values for frequency range variations depending on hearing, hearing terrain characteristics, comfort threshold, and discomfort [2]. Until now, the criteria for calculating the amplitude-frequency characteristics of the input gain of the hearing aid remain open. Sensorineural hearing loss uses non-linear forms of gain adjustment, of which various versions of the NAL formula are most commonly used in adults [3].

In this study, a speech audiometry test in the Kazakh language was tested to assess the effectiveness of hearing aids. The test was performed in a free sound field in silence and against a background of standardized noise.

Based on the results of the studies, a clinical and audiological system was developed to examine the patient before the start of hearing aids. [4].

Speech audiometry is widely used to compare the acoustic properties of various hearing aids and hearing aid adjustment methods. Currently, many analog hearing aids have been replaced with digital hearing aids, channel-free hearing aids and multi-channel hearing aids with signal separation into individual frequency domains and the required amplification with a various compression in each channel. These hearing aids enable to make the level-specified and frequency-specified amplification to achieve the principal goal – to make sounds audible and comfortable.

However, multi-channel compression systems, improving the comfort of audible signal perception, may reduce the speech intelligibility due to formant smoothing, especially against the background of noise. Channel-free processor analyzes and processes signals at a high speed, providing the level-specified and frequency-specified amplification, preserving the spectral sound contrast; it shall significantly improve the speech intelligibility. [6,7]

It was found that the speech intelligibility in the group of patients with similar hearing characteristics differed insignificantly within one track, using channel-free, double-channel and multi-channel hearing aids. Generating the speech signal in silence, the patients with only peripheral forms of hearing loss, as the patients with the central parts of auditory system affected by pathological process, demonstrated the high speech intelligibility after prosthetics with all types of hearing aids.

Based on the results of the studies, a clinical and audiological system was developed to examine the patient before the start of hearing aids. [4].

Materials and methods. Ethical approval This study was approved by the Local Ethics Committee of S. D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University (identification number: 14-2020), and the study protocol was registered with the ClinicalTrials.gov Protocol Recording and Results System (ref: NCT05296655). Study participants were fully informed of the purpose of the study and signed an informed consent form.

ASSESSMENT of Kz-test for hearing aid evaluation

100 patients at the age of 45-59 years old (56 females and 44 males) have been enrolled into the study. These patients had the normal otoscopic pattern and tympanogram of type A. 20 patients had the normal hearing (control group) and 80 patients had the second and third degree chronic bilateral sensorineural hearing loss. Audiogram of 80 patients had the flat or moderately descending configuration (difference between the adjacent frequencies was no more than 15 dB, threshold at all frequencies), and airbone gap did not exceed 15 dB at speech frequencies. Interauricular difference at the average threshold (four frequencies – 500 Hz, 1, 2, 4 kHz) was no more than 15 dB. The patients have never used the hearing aids.

Thereupon, the hearing aids of various technology levels with suitable amplification and output parameters have been selected and adjusted according to target amplification formulas (hearing aid programmer noahLink wireless).

Speech audiometry test has been conducted in the Kazakh language in free acoustic field with/without any noise interferences, without hearing aids and with variants of hearing aids to assess the hearing aid selection and adjustment adequacy in accordance with the individual hearing indicators of patients.

Hearing aid use effectiveness, determined as the speech intelligibility improvement using any specific model of hearing aids, has been assessed as follows:

“poor” – if difference in speech intelligibility is 0-10%;

“low” – if difference in speech intelligibility is 10-20%;

“satisfactory” – if difference in speech intelligibility is 30-40%;

“good” – if difference in speech intelligibility is 50-60%;

“excellent” – if difference in speech intelligibility is 70% and more.

The studies have been conducted by stages:

- the 1st stage – speech intelligibility measurement on “naked ear” without any hearing aids in noise;
- the 2nd stage - speech intelligibility measurement with the selected hearing aids binaurally, without any noise;
- the 3rd stage - speech intelligibility measurement with the selected hearing aids binaurally, with signal-to-noise interference +3 dB;
- the 4th stage – calculation of speech intelligibility percent difference.

Speech intelligibility percent is calculated as the number of correctly repeated words from 20 given words.

Statistical analysis

Statistical analysis has been conducted using IBM SPSS Statistics software – 8.0.

Results. The absolute agreement of a single measurement of the interclass coefficient of correlation was 0.95% (Confidence Interval – 95% [0.86; 0.93]); it confirms the

high retest reliability. The total test scores and individual test scores were significantly higher in the group than in the control group (P <0.001). Total test scores and individual test scores in the post-treatment group of patients were significantly lower than scores before treatment (P <0.001). Use of single-syllable words and multi-syllable words in silence was the principal category to identify the effectiveness of hearing aids during Kz-test.

Discussion. One of the performance indicators of hearing aids (auditory prosthesis) is the speech intelligibility. Asfendiyarov Kazakh National Medical University NJSC assesses the speech intelligibility of all Kazakh-speaking patients in need of hearing aids (auditory prosthesis), using the speech audiometry test in the Kazakh language in a free audible field at the comfortable level of volume. The advantage of this method is the use of algebraic numbers rather than absolute numbers to assess the effectiveness of hearing aids (auditory prosthesis). Therefore, the study becomes less sensitive to the calibration errors and acoustic environment errors.

It is very important to assess the level of auditory analyzer damage prior to select the hearing aids, including the assessment by speech audiometry test. The central hearing disorders significantly restrict the hearing aids (auditory prosthesis) possibilities. The timely diagnosis of central hearing disorders permits to avoid the excess expectations from using the hearing aids by patients and serves as the basis for the special drug therapy prescription.

Hearing aids (auditory prosthesis) effectiveness in the adults is assessed by speech audiometry test in a free audible field, including the noise interferences, and by filling in the special questionnaires with the subjective evaluation of hearing aids used by the patients.

It should be noted that the speech audiometry is the most informative method of hearing aids (auditory prosthesis) effectiveness assessment, including implantation. Hearing in the conditions of various interferences is one of the most serious issues faced by the users of hearing aids. Timely use of hearing aids is the important aspect in deciding whether to make auditory prosthesis or not.

Investigators from many countries developed the audiometry to assess the hearing loss in their populations. Symptoms and consequences of hearing loss treatment are assessed by test questionnaires in many languages. The first version of hearing test in the Kazakh language was checked within the framework of our study. This test is easy-to-use diagnostic instrument allowing the doctors to find symptoms not mentioned by the patients as the primary complaints, and it may be used by both general practice doctors and ENT specialists. Test questionnaire is also the suitable instrument to manage the patients with suspected hearing loss. On this basis, according to grammar and phonetic characteristics of sounding and writing, the speech audiometry test has been developed for some countries, in particular, in Russian, Turkish, English and Chinese languages; and our work is audiometry in the Kazakh language.

CONCLUSION

Kz-test may be used to assess the effectiveness of hearing aids (auditory prosthesis).

DATA AVAILABILITY

Subject to the patient's consent form, patient data may be used for the scientific purposes only by the project team members.

STUDY REGISTRATION

Study protocol is registered in the Protocol Result and Registration System ClinicalTrials.gov (reference: NCT05296655).

ETHICAL DECLARATION

The local Ethics Committee of the S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University has approved this study (study ID: 14-2021).

CONFLICT OF INTERESTS

The authors deny any conflict of interests.

REFERENCES

1 Dell'Antônia SF, Ikino CM, Carreirão Filho W. Degree of satisfaction of patients fitted with hearing aids at a high complexity service. Brazilian journal of otorhinolaryngology. 2013;79(5):555-563. eng por.

2 Demeester K, Topsakal V, Hendrickx JJ, Fransen E, van Laer L, Van Camp G, et al. Hearing disability measured by the speech, spatial, and qualities of hearing scale in clinically normal-hearing and hearing-impaired middle-aged persons, and disability screening by means of a reduced SSQ (the SSQ5). Ear and hearing. 2012;33(5):615-616. eng.

3 Keidser G, Dillon H, Carter L, O'Brien A. NAL-NL2 empirical adjustments. Trends Amplif. 2012 Dec;16(4):211-23. doi: 10.1177/1084713812468511. Epub 2012 Nov 30. PMID: 23203416; PMCID: PMC4040825.

4 Jorgensen LE. Verification and validation of hearing aids: Opportunity not an obstacle. J Otol. 2016 Jun;11(2):57-62. doi: 10.1016/j.joto.2016.05.001. Epub 2016 May 14. PMID: 29937811; PMCID: PMC6002586.

5 Bambaeeroo F, Shokrpour N. The impact of the teachers' non-verbal communication on success in teaching. J Adv Med Educ Prof. 2017 Apr;5(2):51-59. PMID: 28367460; PMCID: PMC5346168.

6 Emma Holmes, Peter Zeidman, Karl J Friston, Timothy D Griffiths, Difficulties with Speech-in-Noise Perception Related to Fundamental Grouping Processes in Auditory Cortex, Cerebral Cortex, Volume 31, Issue 3, March 2021, Pages 1582–1596, https://doi.org/10.1093/cercor/bhaa311

7 Baylor C, Burns M, McDonough K, Mach H, Yorkston K. Teaching Medical Students Skills for Effective Communication With Patients Who Have Communication Disorders. Am J Speech Lang Pathol. 2019 Feb 21;28(1):155-164. doi: 10.1044/2018_AJSLP-18-0130. PMID: 31072161; PMCID: PMC6503863.

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:
Suatbayeva R.P. - Department of Otorhinolaryngology, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan, Telephone: +77010232340, E-mail: rimma77786@mail.ru, ID ORCID https://orcid.org/0000-0002-0935-9840.
Bayalieva R. A. - Assistant of the Department of Biochemistry, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan, +7 701 640 0355 raukenty@mail.ru, ORCID 0000000216076873
Khasenova A.K. - 3-year resident of the Department of Otorhinolaryngology of Kazakh National Medical University named after S. D. Asfendiyarov, Almaty, Kazakhstan, +7(702)725 84 28, Jan.akh.95@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-1763-1277
Alimbek A. - 3-year resident of the Department of Otorhinolaryngology of Kazakh National Medical University named after S. D. Asfendiyarov, +77471473907, akjan_alimbekova@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2168-4363
Makhambetkarim A. - 3-year resident of the Department of Otorhinolaryngology of Kazakh National Medical University named after S. D. Asfendiyarov, +7747574866, mahambetkarimarman13@gmail.com, https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0002-4877-3446

Информация об авторах:
Суатбаева Р.П. - Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университетінің оториноларингология кафедрасы, Алматы, Қазақстан, Телефон: +77010232340, .
Электрондық пошта: rimma77786@mail.ru, ORCID идентификаторы https://orcid.org/0000-0002-0935-9840.
Баялиева Р.А. – Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті биохимия кафедрасының ассистенті, Алматы, Қазақстан, +7 701 640 0355 raukenty@mail.ru, ORCID 0000000216076873
Хасенова А.Қ. - С.Д.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университетінің оториноларингология кафедрасының 3-жас резиденті, Алматы, Қазақстан, +7(702)725 84 28, Jan.akh.95@gmail.com, https://orcid .org/0000-0002-1763-1277
Әлімбек А. – Қазақ Ұлттық Медицина Университетінің оториноларингология кафедрасының 3 жасар ординаторы
Махамбеткәрім А. - Қазақ ұлттық медицина университетінің оториноларингология кафедрасының 3 жас ординаторы -3446

Авторлар туралы ақпарат:
Суатбаева Р.П. - Кафедра оториноларингологии Казахского национального медицинского университета имени Асфендиярова, Алматы, Казахстан, Телефон: +77010232340, .
Электронная почта: rimma77786@mail.ru, ORCID ID https://orcid.org/0000-0002-0935-9840.
Баялиева Р.А. – доцент кафедры биохимии Казахского национального медицинского университета имени Асфендиярова, Алматы, Казахстан, +7 701 640 0355 raukenty@mail.ru, ORCID 0000000216076873
Хасенова А.К. - 3-летний ординатор кафедры оториноларингологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан, +7(702)725 84 28, Jan.akh.95@gmail.com, https://orcid .org/0000-0002-1763-1277
Алимбек А. – ординатор 3-го курса кафедры оториноларингологии Казахского национального медицинского университета.
Махамбеткарим А. - 3-курс ординатора кафедры оториноларингологии КазНМУ-3446

Получена: 06.04.2023 / Принята: 17.08.2023 / Опубликована online: 31.08.2023
УДК 616.9:578.834.1-084-071
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.90.47.014

А.А. Султанбекова[1]
[1]Научно-исследовательский Центр, Медицинский Университет Караганды, г. Караганда, Казахстан

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВРЕМЯ ПРОЛЕТНОЙ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ (MALDI-TOF) ДЛЯ ДЕТЕКЦИИ ВИРУСНЫХ ПАТОГЕНОВ, В ЧАСТНОСТИ КОРОНОВИРУСА. СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Актуальность. Масс-спектрометрия MALDI–TOF является диагностическим инструментом, который идентифицирует микроорганизмы с помощью определения массы их молекул. В большинстве лабораторий, на сегодняшний день, эта технология применяется в основном для бактериальной диагностики, однако имеется несколько исследований и в области вирусологии. От различных вирусных заболеваний ежегодно умирают сотни тысяч человек. Диагностика же их затруднена вследствие широкого спектра симптомов вирусных заболеваний, высокой изменчивости, перекрестной реактивности, сложности жизненного цикла вирусов. Своевременная же идентификация вируса способствует ранней терапии и профилактике, а также разработке противовирусных средств для таргетного применения. Доказательством данного аспекта является возникшая пандемия, объявленная в 2019 году, во время которой одной из главных задач был выбор метода диагностики COVID-19. Проведенные исследования во всем мире продемонстрировали эффективность применения метода матричной лазерной десорбции / ионизационной масс-спектрометрии и анализа машинного обучения для обнаружения SARS-CoV-2. Внедрение этой технологии в рутинную работу лабораторий благотворно повлияет на решение вопросов клинической вирусологии, а потенциал технологии - на открытие мутаций и вариантов вирусов, что вызовет интерес к научным исследованиям.
Цель. Провести анализ литературы по вопросу использования MALDI-TOF масс-спектрометрии для детекции вирусных патогенов, в том числе SARS-CoV-2.
Материалы и методы. Был проведен анализ полнотекстовых публикаций на английском языке за период 2012-2022 гг. в базах данных MEDLINE и SCOPUS. Запрашивались следующие ключевые слова и их комбинации: масс-спектрометрия, вирусология, SARS-CoV-2, MALDI-TOF, COVID-19, MALDI-TOF MS AND virology AND SARS-CoV-2. Было отобрано 57 статей, из которых 24 включены в исследование. Статьи, описывающие применение метода масс-спектрометрии на вирусах животных, насекомых, а также описывающие технологии отличные от MALDI-TOF MS, были исключены.
Результаты и выводы. Исходя из результатов изученной литературы, использование масс-спектрометрии возможно в рутинной работе вирусологических лабораторий, однако в настоящее время затруднение вызывают отсутствие единого протокола исследования и общепризнанной базы данных вирусов.
Ключевые слова: масс-спектрометрия; вирусология; SARS-CoV-2; MALDI-TOF; COVID-19 и их комбинации MALDI-TOF MS AND virology AND SARS-CoV-2

A.A. Sultanbekova[1]
[1]Research Center, Medical University of Karaganda, Karaganda, Kazakhstan

EXPERIENCE IN THE USE OF TIME-OF-FLIGHT MASS SPECTROMETRY (MALDI-TOF) FOR THE DETECTION OF VIRAL PATHOGENS, IN PARTICULAR CORONOVIRUS. SYSTEMATIC REVIEW

Resume

Relevance. MALDI-TOF mass spectrometry is a diagnostic tool that identifies microorganisms by determining the mass of their molecules. In most laboratories, today, this technology is used mainly for bacterial diagnostics, but there are several studies in the field of virology. Hundreds of thousands of people die every year from various viral diseases. Their diagnosis is difficult due to a wide range of symptoms of viral diseases, high variability, cross-reactivity, and the complexity of the life cycle of viruses. Timely identification of the virus contributes to early therapy and prevention, as well as the development of antiviral agents for targeted use. The proof of this aspect is the emerging pandemic, announced in 2019, during which one of the main tasks was the choice of a method for diagnosing COVID-19. Conducted studies around the world have demonstrated the effectiveness of applying the method of matrix laser desorption / ionization mass spectrometry and machine learning analysis for the detection of SARS-CoV-2. The introduction of this technology into the routine work of laboratories will have a beneficial effect on solving the problems of clinical virology, and the potential of the technology - on the discovery of mutations and variants of viruses, which will arouse interest in scientific research.

Aim. To analyze the literature on the use of MALDI-TOF mass spectrometry for the detection of viral pathogens, including SARS-CoV-2.

Search strategy. An analysis was made of full-text publications in English for the period 2012-2022 in the MEDLINE and SCOPUS databases. The following keywords and their combinations were requested: mass spectrometry, virology, SARS-CoV-2, MALDI-TOF, COVID-19, MALDI-TOF MS AND virology AND SARS-CoV-2. 57 articles were selected, of which 24 were included in the study. Articles describing the application of the mass spectrometry method on animal viruses, insects, as well as describing technologies other than MALDI-TOF MS, were excluded.

Results and conclusions. Based on the results of the studied literature, the use of mass spectrometry is possible in the routine work of virological laboratories, however, at present, the lack of a unified research protocol and a generally recognized database of viruses cause difficulties.

Keywords: mass spectrometry; virology; SARS-CoV-2; MALDI-TOF; COVID-19 and their combinations MALDI-TOF MS AND virology AND SARS-CoV-2

А.А. Султанбекова[1]
[1]Ғылыми орталық, Қарағанды медицина университеті, Қарағанды, Қазақстан

ВИРУСТЫҚ ҚОЗДЫРҒЫШТАРДЫ, АТАП АЙТҚАНДА КОРОНАВИРУСТЫ АНЫҚТАУ ҮШІН ҰШУ УАҚЫТЫНЫҢ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯСЫН (MALDI-TOF) ҚОЛДАНУ ТӘЖІРИБЕСІ. ЖҮЙЕЛІ ШОЛУ

Түйін. MALDI-TOF масс-спектрометриясы микроорганизмдерді олардың молекулаларының массасын анықтау арқылы анықтайтын диагностикалық құрал болып табылады. Көптеген зертханаларда бүгінгі күні бұл технология негізінен бактериялық диагностика үшін қолданылады, бірақ вирусология саласында бірнеше зерттеулер бар. Әртүрлі вирустық аурулардан жыл сайын жүздеген мың адам қайтыс болады. Олардың диагностикасы вирустық аурулар симптомдарының кең ауқымына, жоғары өзгергіштікке, айқаспалы реакцияға және вирустардың өмірлік циклінің күрделілігіне байланысты қиын. Вирусты уақтылы анықтау ерте терапия мен алдын алуға, сондай-ақ мақсатты пайдалану үшін вирусқа қарсы агенттерді дамытуға ықпал етеді. Бұл аспектінің дәлелі - 2019 жылы жарияланған жаңа пандемия, оның барысында негізгі міндеттердің бірі COVID-19 диагностикасының әдісін таңдау болды. Бүкіл әлемде жүргізілген зерттеулер SARS-CoV-2 анықтау үшін матрицалық лазерлік десорбция/ионизациялық масс-спектрометрия және машиналық оқыту талдауы әдісін қолданудың тиімділігін көрсетті. Бұл технологияны зертханалардың жоспарлы жұмысына енгізу клиникалық вирусология мәселелерін шешуге, ал технологияның әлеуеті – вирустардың мутациялары мен нұсқаларын ашуға тиімді әсер етеді, бұл ғылыми зерттеулерге қызығушылық тудырады.

Мақсат. вирустық қоздырғыштарды, соның ішінде SARS-CoV-2 анықтау үшін MALDI-TOF масс-спектрометриясын қолдану бойынша әдебиеттерді талдау.

Іздеу стратегиясы. MEDLINE және SCOPUS деректер базасында 2012-2022 жылдар аралығындағы ағылшын тіліндегі толық мәтінді жарияланымдарға талдау жасалды. Келесі кілт сөздер мен олардың комбинациялары сұралды: масс-спектрометрия, вирусология, SARS-CoV-2, MALDI-TOF, COVID-19, MALDI-TOF MS ЖӘНЕ вирусология ЖӘНЕ SARS-CoV-2. 57 мақала іріктеліп алынды, оның 24-і зерттеуге енгізілді. Жануарлардың вирустарына, жәндіктерге масс-спектрометрия әдісін қолдануды сипаттайтын, сондай-ақ MALDI-TOF MS-тен басқа технологияларды сипаттайтын мақалалар алынып тасталды.

Нәтижелер мен қорытындылар. Зерттелетін әдебиеттердің нәтижелері бойынша вирусологиялық зертханалардың жоспарлы жұмысында масс-спектрометрияны қолдану мүмкін, дегенмен қазіргі уақытта бірыңғай зерттеу хаттамасы мен вирустардың жалпы танылған мәліметтер базасының болмауы қиындықтар туғызуда.

Түйінді сөздер: масс-спектрометрия; вирусология; SARS-CoV-2; MALDI-TOF; COVID-19 және олардың комбинациясы MALDI-TOF MS AND virology AND SARS-CoV-2

Введение. Матричная лазерная десорбционная ионизация времяпролетная масс-спектрометрия (MALDI-TOF MS) – метод диагностики, применяемый в микробиологии и позволяющий быстро идентифицировать большое количество бактерии. В 1975 г. были представлены первые предложения по использованию данного метода с целью идентификации бактерий. К середине 90-х годов метод уже использовался исследовательскими группами для диагностики заболеваний бактериальной этиологии. Полная база данных для определения бактерий была сформирована в 2004 г [1]. Метод привлекал своей точностью, высокой эффективностью и низкой затратностью.

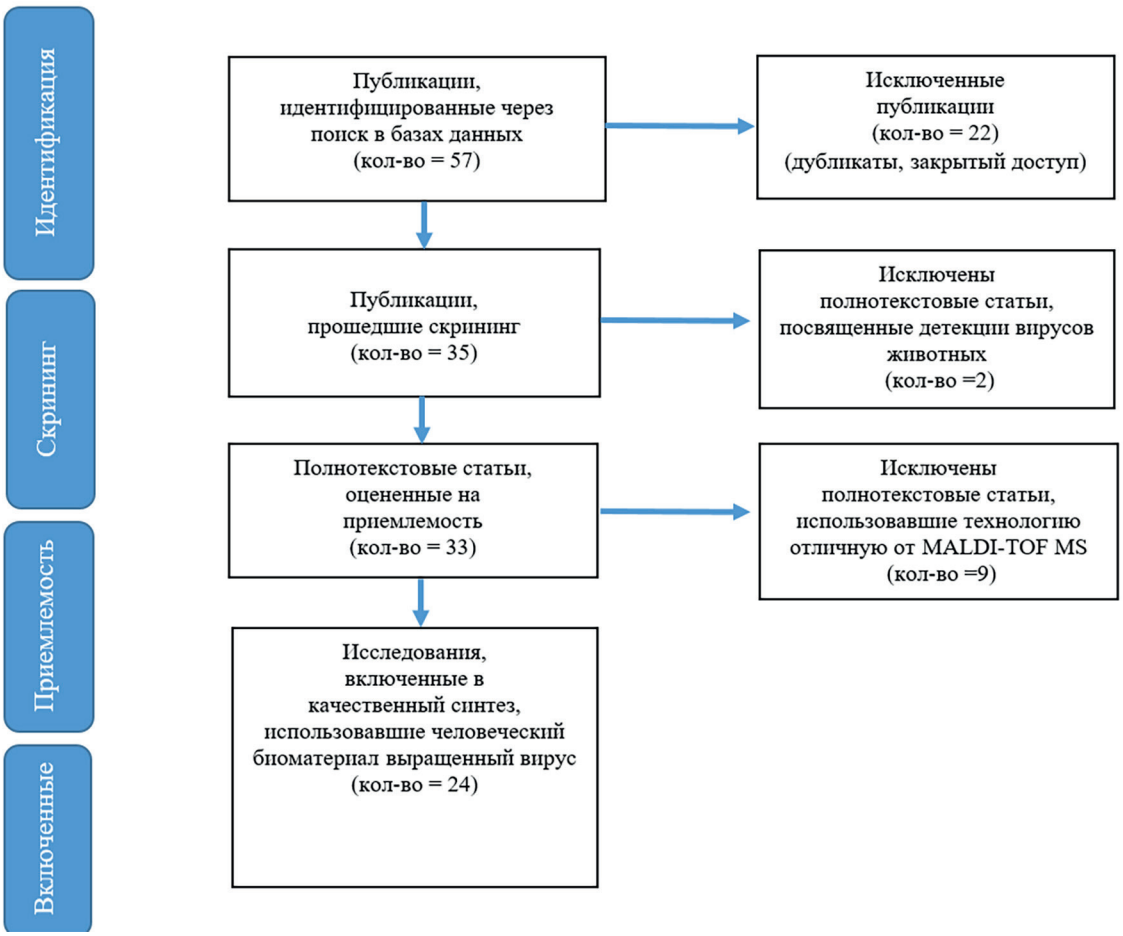
При пробоподготовке методом времяпролетной масс-спектрометрии, исследуемый образец смешивается с матрицей, которая состоит из небольших молекул кислоты, обладающих сильным оптическим поглощением в диапазоне длин волн используемого лазера. Стоит отметить, что MALDI-TOF масс-спектрометр состоит из трех функциональных частей: лазера, анализатора масс и детектора. Под действием лазера молекулы десорбируются и ионизируются за счет переноса заряда при поглощении энергии короткого лазерного импульса. Далее в анализаторе масс десорбированные и ионизированные молекулы сначала ускоряются в электрическом поле, выбрасываются через металлическую трубку и сталкиваются с детектором на конце трубки, где ионный ток преобразуется в электрический сигнал, который усиливается и регистрируется. Таким образом, биомолекулы разделяются в соответствии с их массой и зарядом. В итоге полученные спектральные пики детектируется в соответствующей базе данных для идентификации микроорганизма [1,2]. Метод широко используется для идентификации бактерий, грибов и насекомых [3], в то время, как для детекции вирусов технология пока применяется лишь в некоторых научных исследованиях и вопрос создания базы данных вирусов до сих пор остается открытым, хотя быстрая идентификация вирусов имеет первостепенное значение для раннего начала прицельной терапии и профилактики, а также борьбы со вспышками и эпидемиями. В своих работах Natrajan и соавторы[26]., Al-Sadeq и соавторы[27], Ma и соавторы[28], Brintz и соавторы[29] описывают необходимость быстрой диагностики вирусов для выбора адекватного метода лечения, профилактики, вопросов вакцинации и контроля за вспышками.

Пандемия, вызванная тяжелым острым респираторным синдромом коронавируса-2 (SARS-CoV-2), оставила свой отпечаток на жизни всех людей во всем мире. Ключевым моментом в остановке распространения вируса явились быстрое реагирование при обнаружении инфицированного человека и дальнейшая его изоляция. В такое время разработка новых экономически выгодных и не требующих длительной пробоподготовки методов диагностики играла колоссальную роль [4]. На данный момент «золотым стандартом» диагностики SARS-CoV-2 является метод ОТ-ПЦР. Сложная ситуация с доступностью реагентов и real-time амплификаторов привела к необходимости внедрения альтернативных подходов диагностики SARS-CoV-2, в частности, MALDI-TOF MS совместно с методами машинного обучения (МО).

В базах данных имеются работы, посвящённые применению масс-спектрометрии для детекции различных вирусов с описанием результатов на момент проведенных исследований. Например, работы Cobo F. [1] (2013г) и Do T. и соавт. [4] (2022г). Помимо этого, есть работы, описывающие результаты других методов диагностики вируса SARS-CoV-2. Также имеется обзор литературы Velichko [25] и соавторов посвященный технологии масс-спектрометрии в области бактериологии, где имеется характеристика подходов MALDI-TOF, ESI, SELDI, BAMS с их преимуществами и недостатками в определении бактерий. Данный обзор посвящен применению MALDI-TOF MS для детекции вирусных патогенов из различного клинического материала, с акцентом на короновирус.

Стратегия поиска. Анализу и обработке подвергались статьи на английском языке за последние 10 лет (2012-2022 гг.), описывающие опыт применения масс-спектросметрии для детекции вирусов. Несмотря на достаточное количество проведенных исследований в этой области, проблема детекции вирусов с помощью масс-спектрометрии до сих пор остается лишь многообещающей технологией для рутинной диагностики. Информация не всегда доступна для врачей и исследователей в силу своей разрозненности и наличия языкового барьера, поэтому данный систематический обзор был проведен с целью анализа и объединения имеющихся сведений о потенциале MALDI-TOF MS масс-спектрометрии в клинической вирусологии с акцентом на короновирус.

Написание систематического обзорного исследования литературы осуществлялось согласно требованиям Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. Поиск проводился в базах данных MEDLINE и SCOPUS по следующим ключевым словам и их комбинациям: масс-спектрометрия; вирусология; SARS-CoV-2; MALDI-TOF; COVID-19, MALDI-TOF MS AND virology AND SARS-CoV-2. Критериями включения в обзор явились полнотекстовые статьи, посвященные детекции вирусных патогенов, характерных для человека, язык публикации - английский, открытый доступ, глубина - 10 лет. Критериями исключения - статьи, описывающие применение метода масс-спектрометрии на вирусах животных, насекомых, а также описывающие технологии отличные от MALDI-TOF MS, другие языки публикаций, закрытый доступ, глубина менее 10 лет. Согласно рекомендациям «The PRISMA Statement» было идентифицировано 57 статей, из которых 24 включены в дальнейшую работу. Дизайн исследования приведен на рисунке 1.



Результаты и обсуждение. Общие лабораторные методы обнаружения вирусов разделяют на прямые - электронная микроскопия, культивирование вирусов с дальнейшей детекцией, молекулярно-генетические методы исследования- ПЦР, секвенирование и косвенные - реакция торможения гемагглютинации (РТГА), реакция связывания комплемента (РСК), реакция пассивной гемагглютинации (РПГА) и реакция обратной пассивной гемагглютинации (РОПГА), различные варианты ИФА [1]. На сегодняшний день имеется опыт применения технологии MALDI-TOF в области вирусологии, в частности, для исследования широкого спектра вирусов патогенных для человека.

Calderaro и соавторы исследовали семейство Picornaviridae, род Enterovirus, виды Enterovirus C, которые включают полиовирусы серотипов 1, 2 и 3 на платформе MALDI-TOF масс-спектрометрии для идентификации вирусов и обнаружения специфических вирусных биомаркеров [5]. В исследовании авторы использовали эталонные штаммы полиовируса Сэбина 1, 2 и 3 типов. Для их культивирования и титрования методом предельных разведений использовали монослои конфлюэнтных клеток LLCMK2 (линия эпителиальных клеток почки макаки-резус LLC-MK2; ATCC CCL- 7). Анализ спектров очищенного вириона, проведенный в низкомолекулярном диапазоне (2–20 кДа), показал только два значимых пика около 3800 и 7600 m/z (общие для трех очищенных штаммов полиовируса), соответствующих массе белков VPg (геном-ассоциированный вирусный белок) и белков полиовируса VP4. Анализ спектров, проведенный в диапазоне высоких молекулярных масс (17–90 кДа), показал наличие трех пиков: около 26 000, 30 000 и 33 000 m/z, соответствующих капсидным белкам полиовируса VP3, VP2 и VP1. Спектры были импортированы в программное обеспечение ClinPro Tools. Далее для выявления отличительных пиков, способных дифференцировать 3 серотипа, были применены 3 контролируемые статистические алгоритмы: Supervised Neural Network (SNN,) Genetic Algorithm (GA) и QuickClassifier (QC). Для дальнейшей валидации метода, авторы создали собственную базу данных вирусов с выше указанными серотипами и провели анализ замороженных репрезентативных изолятов полиовирусов типов 1, 2 и 3, полученных из различных клинических образцов (спинномозговой жидкости, мазка из зева и стула). Проведенный анализ дал положительные результаты в идентификации полиовируса, а также показал, что структурный белок VP4 можно считать вирусным биомаркером для идентификации штаммов полиовируса на уровне серотипа [5].

Вирус гепатита В (ВГВ) является глобальной пробле-

мой здравоохранения ввиду высоких показателей заболеваемости и смертности. ВГВ может проходить в виде бессимптомного носительства, переходить в хроническую форму, приводить к развитию цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [6,7,8].

Разные группы исследователей описывали возможности масс-спектрометрии для определения ВГВ. Tian и соавторы исследовали пептидомное профилирование в процессе инфицирования ВГВ. Была проведена масс-спектрометрия сыворотки крови. Анализ данных проводился с помощью программ flexAnalysis и ClinProTools 2.1 (Bruker Daltonics, GmbH, Бремен, Германия). Разработанная модель состояла из двух пептидов 2882,89 m/z и 4476,12m/z и позволила отличить инфицированных ВГВ от здоровых людей с чувствительностью 95,5% и специфичностью 95,4% при проведении анализа перекрестной валидации. Анализ пептидомной модели, а также перекрёстная валидация проводилась с помощью алгоритмов GA, SNN и QC [6].

Группа во главе с Ren исследовали полипептиды 4210 Да и 1866 Да в качестве биомаркеров сывороточного метаболита гепатопатии при вирусном гепатите В. Проводилась масс-спектрометрия сыворотки крови с помощью MALDI-TOF MS (Clin-ToFII, BioyongTechnologyCompany). Измерялись уровни полипептидов 4210 Да и 1866 Да по пяти группам диагнозов (хронический гепатит В, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, здоровый контроль, группа с естественным клиренсом ВГВ). Между пятью группами наблюдались значительные различия в уровнях 4210 Да и 1866 Да: самые низкие показатели оказались в группе здорового контроля. Следовательно, полипептиды 4210 Да и 1866 Да показали хорошую диагностическую ценность для определения возникновения и прогрессирования хронического гепатита, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, связанных с ВГВ, и рекомендованы для контроля лечения и прогнозирования клинических результатов [7].

Cao и соавторы в своей работе открыли новые специфические сывороточные биомаркеры для диагностики цирроза печени, используя MALDI-TOF MS и предложили классификаторы для прогнозирования цирроза печени у пациентов с ВГВ. В исследовании участвовали больные хроническим гепатитом В, с циррозом печени и здоровые добровольцы. В качестве биоматериала была взята сыворотка крови. После проведения масс-спектрометрии на MALDI-TOF MS Autoflex (Bruker Daltonics, Германия) обработка и анализ данных проводился на ClinProtTools 2.2 (Bruker Daltonik, Германия), flexAnalysis (Bruker Daltonics, Германия) и Waikato Environment for Knowledge Analysis (WEKA). Для разработки классификаторов использовалось машинное обучение (NB, MLP, SVM, DT, CART). Более высокую точность при определении больных с циррозом печени показали NB и MLP. Исследователи получили следующие результаты: чувствительность - 90,9%, специфичность - 94,9% и предположили, что данный подход может стать методом скрининга больных с циррозом печени, без необходимости проведения биопсии печени, как инвазивного метода [8].

Несколько иной подход был использован исследователями при изучении вируса папилломы человека (ВПЧ) на основе MALDI-TOF MS. Целью работ было проведение генотипирования папилломавируса. [9,10]. Hernández-Rosas и соавторы провели работу по определению распространенности 24 генотипов ВПЧ у мексиканских женщин с помощью времяпролетной масс-спектрометрии с лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF MS). Авторы определили факторы риска ВПЧ, а также пришли к выводу, что распространённость генотипов ВПЧ высока даже при нормальных цитологических данных. Основываясь на полученных данных, исследователи предложили проведение скрининга ДНК ВПЧ для поддержания эпидемиологического надзора за генотипом ВПЧ и профилактики заболевания [9]. Cai и соавторы разработали новый тест генотипирования 18 типов ВПЧ высокого риска на основе платформы MALDI-TOF с использованием рекомбинационных плазмид. В работе авторы продемонстрировали положительные результаты своей методики двухлуночного анализа для обнаружения и типирования всех 18 типов ВПЧ высокого риска, сопоставили свои данные с результатами, полученными с помощью анализа ВПЧ 4800 Roche Cobas (Cobas) (соответствие между двумя анализами составило 82,6% (коэффициент каппа 0,53) и пришли к выводу, что MALDI-TOF MS является высокопроизводительным методом диагностики всех генотипов ВПЧ [10].

Вирусы ОРВИ, такие как вирус гриппа, остаются серьезной проблемой для здоровья человека. Минувшая около 10 лет назад межвидовая передача вирусов птичьего гриппа человеку и вспышка варианта гриппа H1N1 указала на потребность в средствах быстрой и эффективной диагностики данной категории вирусов. Majchrzykiewicz-Koehorst с группой соавторов занимались разработкой нового способа пробоподготовки к идентификации вируса гриппа А на MALDI-TOF MS. После сбора назофарингиальных мазков и трахеальных смывов, вирус выделялся и культивировался, затем хранился в замороженном виде. После экстракции пептидов, их подвергали MALDI-TOF MS и анализировали с помощью программного обеспечения MASCOT. В результате проведенных экспериментов все протестированные штаммы гриппа А (восемь H1N1 и два H3N2) были идентифицированы на основании определения пептидов, полученных из нуклеопротеина, не только по их типу, но и по подтипу. Вся процедура, включая анализ данных и получение результатов (без учета времени культивирования), была выполнена в течение 3 ч. Таким образом, авторы предложили новый метод подготовки образцов для идентификации вируса на основе масс-спектрометрии, как в монокультуре, так и в смешанных образцах [11].

Короновирус (SARS-CoV-2), явившийся причиной

пандемии 2019 года, также был исследован технологией MALDI-TOF MS группами ученных из разных стран. Ученые преследовали цель детектировать SARS-CoV-2 в различных видах клинического материала методами MALDI-TOF MS, варьируя виды матриц, способы детеции, процессы анализа и препроцессинга. Так, имеются работы [12-15], где определяли вирус, полученный с назальных мазков инфицированных людей. Nachtigall и соавторами провели масс-спектрометрический анализ с помощью времяпролетного MALDI (Autoflex, Bruker) с импульсным азотным лазером. В качестве матрицы была использована α-циано-гидроксикоричная кислота. Диапазон масс составлял от 3 до 20 кДа. Файлы MALDI-MS с помощью MSconvert из набора ProteoWizard были конвертированы в mzML, а затем обработаны в R MALDIquant и MALDIquantForeign. Для дальнейшей классификации вируса и контрольных образцов были выбраны алгоритмы машинного обучения (NB, SVM-L, SVM-R, KNN, DT и RF). Алгоритм SVM-R с MALDI-MS продемонстрировали высокую точность (93,9%) и возможность надежного применения для обнаружения SARS-CoV-2 [15]. Идентичную работу проделали Tran и соавторы на MALDI-TOF-MS Shimadzu 8020 (ShimadzuScientificInstruments, Columbia, MD). В работе также использовалась α-циано-гидроксикоричная кислота, но в самом рабочем процессе имелись отличия. Диапазон масс составлял от 2 до 20 кДа. Выделение пиков масс-спектров проводилось на программном обеспечении MALDIQuant (Shimadzu Scientific Instruments, Columbia, MD). Этап классификации проходил с помощью машинного обучения на базе автоматизированной платформы MachineIntelligenceLearningOptimizer (MILO) (MILO ML, LLC, Сакраменто, Калифорния). MILO определил две очень многообещающие модели машинного обучения (DNN и GBM), демонстрирующие точность 98,3 %. В своем исследовании авторы продемонстрировали высокую производительность MALDI-TOF-MS с улучшенным машинным обучением для тестирования на COVID-19 [14]. Rocca и соавторы для работы использовали назофарингиальные мазки и собрали спектральные данные между 2000-20000 Да на MicroFlex LT версии 3.4 (Bruker Daltonics, Бремен, Германия). Анализ спектров проходил по разным подходам и затем результаты сравнивались. Была создана «внутренняя» база данных, состоящая из 9 проб COVID-19 положительных, 8 – отрицательных и 3 других респираторных вирусов. Другой анализ проходил в программном обеспечении Flex Analysis v3.4 и ClinPro tools, где использовался алгоритм машинного обучения KNN [12]. Результаты, полученные с помощью «внутренней» базы данных, были следующие: точность=38%, специфичность=26,5%, чувствительность= 62,5%. В то время как результаты, полученные с помощью метода машинного обучения 37,6%, 71,7%, 61,7%, соответственно. Группа во главе с Deulofeu также занималась идентификацией вируса на масс-спектрометре (аппарат AutoflexmaXwithTime-Of-Flight (TOF) analyzerfromBrukerDaltonics (Bruker Daltonics, Bremen, Germany)), но в качестве матрицы была использована синапиновая кислота. Для анализа были использованы алгоритмы машинного обучения SVM и XBOOST. В работе авторы особое внимание уделили влиянию транспортной среды на конечные результаты детекции вируса. После забора назофарингиальных мазков зонды помещались в транспортные среды DeltaSwab-ViCUM или DeltaSwab-Virus. В результате авторы пришли к мнению, что транспортная среда имеет влияние на достоверное определение вируса. Образцы в транспортной среде DeltaSwab-ViCUM продемонстрировали лучшие показатели точности=87%, специфичности=96% чувствительности=65% [13].

Слюна как объект исследования вызывает интерес неинвазивностью забора и простотой получения [16,17,18]. Обнаружить присутствие вируса в слюне возможно при моделировании методами машинного обучения после получения информации о характерных пиках образца в MALDI-TOF масс-спектрометрии [18]. Подобный способ подойдет для быстрого выявления инфицированных пациентов. Вместе с тем, применяя масс-спектрометрию, возможно идентифицировать белки, интенсивность которых возрастает у зараженной когорты людей, а также оценить иммунный ответ хозяина [16,17]. Chivte и соавторы приняли решение при работе со слюной выбрать диапазон массы на заряд от 2000 до 200 000Да. После проведения масс-спектрометрии на образцах с положительным COVID-19 ПЦР тестом и здоровыми добровольцами были получены характерные для COVID-19 пики у инфицированных. Показатели, которые были уникальными для людей с положительным результатом на COVID-19, присутствовали в диапазоне от 33 000 m/z до 51 000 m/z и от 65 000 m/z до 120 000 m/z [17]. Для проведения измерений вирус предварительно был культивирован. Затем проведенная масс-спектрометрия показала следующие данные: интенсивность фрагментов S-белка S1 (79 000 m/z), S2b (62 000–72 000 m/z) и S2a (13 500 m/z). Далее при сравнении слюны группы с положительным SARS-CoV-2 и здоровых добровольцев было отмечено значительное повышение пика характерного для S1. Наличие этого пика авторы предложили считать индикатором COVID-19 инфекции [16].

Использование крови в качестве биоматериала для исследования может демонстрировать более достоверную диагностику, несмотря на то, что забор крови является инвазивным методом [19]. В свою очередь в опубликованных исследованиях материалом крови рассматривались плазма [20] или сыворотка [21,22,23]. В одной из работ была проведена предварительная экстракция сыворотки, после чего в образцах проводился анализ метаболитов с целью выявления бессимптомных больных. Для получения результатов использовали комбинацию методов машинного обучения,

так называемый «voting algorithm». Исследователями была создана панель биомаркеров, содержащая десять метаболитов и липидов (фосфолипиды и аминокислоты, пурины и нуклеозиды, глутаминовая кислота, тирозин, таурин, ксантин и уридин.), для выявления бессимптомных больных. Предварительно было получено 219 пиков метаболитов, затем после оптимизации метода, путем применения пяти различных алгоритмов машинного обучения (SVM, KNN, RF, MLP, XGB), количество пиков стало 97. Для улучшения результатов был выбран новый «voting algorithm» (SVM, XGB и MLP), по результатам которого были достигнуты более высокая точность, специфичность и чувствительность (0,934, 0,945, 0,913 соответственно). Высокая производительность позволила проанализировать 384 образца в одной мишени MALDI в течение 10 минут и рекомендовать определение метаболического профиля сыворотки на основе MALDI MS в сочетании с машинным обучением как альтернативный метод с целью диагностирования пациентов с бессимптомным течением заболевания. [23] Gomila и соавторы с целью прогнозирования течения и исходов заболевания использовали сыворотку крови пациентов с разным течением заболевания. Было обработано 179 пиков в диапазоне масс от 2000 до 25 000 дальтон. Для выбора характерных пиков была вычислена медианная интенсивность каждого пика для каждой группы. Это позволило увидеть значительные различия в группах между критическим и легким течением заболевания: в группе с критическим течением было выявлено шестнадцать характерных пиков и их интенсивность была в 4 раза больше. При сравнении групп с тяжелым и критическим течением таких пиков всего 5 (11 532, 4875, 2979, 3067 и 6294 m/z). Для построения модели прогнозирования течения заболевания авторы использовали машинное обучение и обнаружили зависимость профиля пептидома в сыворотке от тяжести течения COVID-19 со 100% точностью и, соответственно, предположили возможность прогнозирования развития заболевания у нестабильных пациентов. Согласно этому исследованию, сывороточный белок амилоид А2 (SAA2) - один из главных маркеров тяжелого течения короновирусной инфекции, которому соответствует пик 11 532 m/z. Этот факт ученые предложили применять в клинике для распределения пациентов по тяжести течения заболевания, а также при оказании необходимой медицинской помощи [22]. Аналогичный результат был получен у другой группы исследователей, где материалом анализа была плазма. Пики MALDI-TOF при 11 633, 11 476 и 11 393 m/z соответствовали фрагментам сывороточного амилоида А2. Дополнительно, в этой работе исследователи оценивали наиболее подходящую матрицу среди α-циано-4-гидроксикоричной кислоты, синапиновой кислоты и дигидробензойной. Авторы пришли к выводу, что α-циано-4-гидроксикоричная кислота позволяет выявлять большее количество характерных пиков [20]. Образцы сыворотки могут быть использованы для быстрой диагностики SARS-CoV-2, скрининга и рутинного обнаружения вируса, при использовании MALDI-MS, применяя модель машинного обучения логистической регрессиии (LR). Метод показал следующие результаты: чувствительность = 98%, специфичность = 100%, точность = 99%. Для работы было отобрано 25 характерных пиков из 386 полученных после обработки масс-спектрометрией. Валидация метода проводилась на других группах людей, сформированных специально для контрольного тестирования (больные туберкулезом, пациенты со схожими клиническими симптомами с COVID-19 и здоровые люди). [21]. Полученные результаты показали большой потенциал метода для проведения скрининга пациентов с COVID-19, эпиднадзора и диагностики достаточно больших групп населения.

Таким образом можно выделить основные точки применения технологии MALDI-TOF MS в области вирусологии (таблица 1)

Заключение. В данной работе мы продемонстрировали потенциал применения MALDI-TOF масс-спектрометрии, как высокоинформативного и быстрого метода, для работы в области клинической вирусологии с целью диагностики заболеваний с разной тяжестью течения, идентификации вирусов, проведения мониторинга. Согласно проведенному анализу использование масс-спектрометрии возможно пока лишь в качестве дополнения к используемым методам диагностики вирусов. Применительно к короновирусу MALDI-TOF масс-спектрометрия может быть использована для скрининга, но не как полная альтернатива ПЦР метода. Главным недостатком технологии и проблемы его широкого применения являются отсутствие единой базы данных вирусов и единого протокола работы. Тем не менее, после устранения недостатков MALDI-TOF может быть внедрена в рутинную диагностику вирусов [24] с определением их клинических и эпидемиологических вариантов.

Таблица 1 - Основные возможности технологии MALDI-TOF MS

Возможности
Определения вирусов в клинических образцах
Выявление мутаций вируса
Скрининг подтипов вируса
Эпидемиология вирусной инфекции

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1 Cobo F. Application of MALDI-TOF Mass Spectrometry in Clinical Virology: A Review. The Open Virology Journal.2013.7.84-90. doi:10.2174/1874357920130927003

2 van Belkum A, Welker M, Erhard M, Chatellier S. Biomedical mass spectrometry in today's and tomorrow's clinical microbiology laboratories. J ClinMicrobiol.2012.50.1513-7.

3 Баранцевич Е.П., Баранцевич Н.Е. Применение MALDI-TOF масс-спектрометрии в клинической микробиологии. Трансляционная медицина. 2014.3.23-28.

4 Do, T., Guran, R., Adam, V., Zitka, O. Use of MALDI-TOF mass spectrometry for virus identification: A review. Analyst.2022.147(14).3131-3154. doi:10.1039/d2an00431c

5 Calderaro A., Arcangeletti M., Rodighiero I., Buttrini M., Gorrini C., Motta F., Germini D., Medici M., Chezzi C., Conto F. Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight (MALDI-TOF) mass spectrometry applied to virusidentification. Scientific Reports.2014. 4:6803. DOI: 10.1038/srep06803

6 Tian L., Wang Y., Xu D., Gao Y., Wend X., Tian Y. The differential diagnostic model for serous peptidomics in HBV carriersestablished by MALDI-TOF-MS analysis. Clinical Biochemistry.2014.47.56–62. dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.10.016

7 Ren Y., Yang L., Li M., Wang J., Yan H., Ma N., Liu W., Wang L., Gao X., Gao P., Li T., Liu D. 4210 Da and 1866 Da polypeptidesas potential biomarkers of liverdisease progression in hepatitis Bvirus patients. Scientific Reports.2021. 11:16982. doi.org/10.1038/s41598-021-96581-4.

8 Cao Y., He K., Cheng M., Si H., Zhang H., Song W., Li A., Hu C., Wang N. Two Classifiers Based on Serum Peptide Pattern for Predictionof HBV-Induced Liver Cirrhosis Using MALDI-TOF MS. BioMed Research International.2013.ID 814876. 7. doi.org/10.1155/2013/814876

9 Hernández-Rosas F, Orozco-Hernández E, Maza-Sánchez L, Salgado-García PC, Navarro-Vidal E, León-Bautista MPD. Prevalence and correlation of human papillomavirus genotypes with clinical factors in cervical samples from Mexican women. ExpBiol Med.2021.246(1).48-56.

10 XushanCai, Qinghua Guan, Yu Huan, Ziyu Liu, Jiehua Qi, Shichao Ge. Development of high-throughputgenotyping method of all 18 HR HPV basedon the MALDI-TOF MS platform andcompared with the Roche Cobas 4800 HPVassay using clinical specimens. BMC Cancer.2019.19:825.https://doi.org/10.1186/s12885-019-6036-z

11 Majchrzykiewicz-Koehorst JA, Heikens E, Trip H, Hulst AG, de Jong AL, Viveen MC, et al. Rapid and generic identification of influenza A and other respiratory viruses with mass spectrometry. J Virol Methods.2015.213.75-83.

12 Rocca M. F., Zintgraff J. C., Dattero M. E., Santos L. S., Ledesma M., Vay C., Prieto M., Benedetti E., Avaro M., Russo M., Nachtigall F. M., Baumeister E. A combined approach of MALDI-TOF mass spectrometry and multivariate analysis as a potential tool for the detection of SARS-CoV-2 virus in nasopharyngeal swabs. Journal of Virological Methods.2020.286.1-7. https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2020.113991

13 Deulofeu M., García-Cuesta E., Peña-Méndez E. M., Conde J. E., Jiménez-Romero O., Verdú E., Serrando M. T., Salvadó V., Boadas-Vaello P. Detection of SARS-CoV-2 Infection in Human Nasopharyngeal Samples by Combining MALDI-TOF MS and Artificial Intelligence. Frontiers in Medicine.2021.8.1-12 https://doi.org/10.3389/fmed.2021.661358

14 Tran N. K., Howard T., Walsh R., Pepper J., Loegering J., Phinney B., Salemi M. R., Rashidi H. H. Novel application of automated machine learning with MALDI-TOF-MS for rapid high-throughput screening of COVID-19: a proof of concept. Scientific Reports.2021.11.1-10 https://doi.org/10.1038/s41598-021-87463-w

15 Nachtigall F. M., Pereira A., Trofymchuk O. S., Santos L. S. Detection of SARS-CoV-2 in nasal swabs using MALDI-MS. Nature Biotechnology.2020.38.1168–1173 https://doi.org/10.1038/s41587-020-0644-7

16 Iles R. K., Zmuidinaite R., Iles J.K., Carnell G., Sampson A., Heeney J. L. Development of a Clinical MALDI-ToF Mass Spectrometry Assay for SARS-CoV-2: Rational Design and Multi-Disciplinary Team Work. Diagnostics.2020.10.1-15 doi:10.3390/diagnostics10100746

17 Chivte P., LaCasse Z., Seethi V. D. R., Bharti P., Bland J., Kadkol S.S., Gaillard E. R. MALDI-ToF protein profiling as a potential rapid diagnostic platform for COVID-19. Journal of Mass Spectrometry and Advances in the Clinical Lab. 2021.21.31–41 https://doi.org/10.1016/j.jmsacl.2021.09.001

18 Costa J., Ferreira E.C., Santos C. COVID-19, Chikungunya, Dengue and Zika Diseases: An Analytical Platform Based on MALDI-TOF MS, IR Spectroscopy and RT-qPCR for Accurate Diagnosis and Accelerate Epidemics Control. Microorganisms.2021.9.1-15 https://doi.org/10.3390/microorganisms9040708

19 Yan L., Yi J., Huang C., Zhang J., Fu S., Li Z., Lyu Q., Xu Y., Wang K., Yang H., Ma Q., Cui X., Qiao L., Sun W., Liao P. Rapid Detection of COVID-19 Using MALDI-TOF-Based Serum Peptidome Profiling. Analytical Chemistry.2021.93.4782-4787 doi.org/10.1021/acs.analchem.0c04590

20 Lazari L. C., Ghilardi F.R., Fernandes L. R., Assis D. M., Nicolau J. C., Santiago V. F., Dalçóquio T. F., Angeli C. B, Bertolin A. J., Marinho C. R., Wrenger C., Durigon E. L., Siciliano R. F., Palmisano G. Prognostic accuracy of MALDI-TOF mass spectrometric analysis of plasma in COVID-19. Life science alliance. 2022.4.1-12 https://doi.org/10.26508/lsa.202000946

21 Yan L., Yi J., Huang C., Zhang J., Fu S., Li Z., Lyu Q., Xu Y., Wang K., Yang H., Ma Q., Cui X., Qiao L., Sun W., Liao P. Rapid Detection of COVID-19 Using MALDI-TOF-Based Serum Peptidome Profiling. Analytical Chemistry.2021.93.4782-4787 doi.org/10.1021/acs.analchem.0c04590

22 Gomila R. M., G. Martorell, Fraile-Ribot P. A., Doménech-Sánchez A., Oliver M. A. A., García-Gasalla M., Albertí S. Use of Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time of-Flight Mass Spectrometry Analysis of Serum Peptidome to Classify and Predict Coronavirus Disease. Open Forum Infectious Diseases. 2021.8.1-8 DOI: 10.1093/ofid/ofab222

23 Wan Q., Chen M., Zhang Z., Yuan Y., Wang H., Hao Y., Nie W., Wu L., Chen S. Machine Learning of Serum Metabolic Patterns Encodes Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. Frontiers in Chemistry.2021.9.1-9 doi 10.3389/fchem.2021.746134

24 Buszewski B., Maslak E., Złoch M., Railean-Plugaru V., Kłodzinska E., Pomastowski P. A new approach to identifying pathogens, with particular regard to viruses, based on capillary electrophoresis and other analytical techniques. Trends in Analytical Chemistry. 2021.139.1-13 https://doi.org/10.1016/j.trac.2021.116250

25 Velichko N.V., Pinevich A.V. Classification and Identification Tasks in Microbiology: Mass Spectrometric Methods Coming to the Aid. Microbiology. 2019. 88(5).534 – 547. DOI 10.1134/S0026261719050151

26 Natrajan M.S., Rojas A., Waggoner J.J. Beyond Fever and Pain: Diagnostic Methods for Chikungunya Virus. Journal of Clinical Microbiology.2019.57(6). e00350-19 DOI: https://doi.org/10.1128/jcm.00350-19

27 Al-Sadeq, Dua W.Majdalawieh, Amin F, Mesleh, Areej G.Abdalla, Nasrallah O.M., Gheyath K. Laboratory challenges in the diagnosis of hepatitis E virus. Journal of Medical Microbiology. 2018.67(4).466 – 480. DOI10.1099/jmm.0.000706

28 Ma R, Li L., Luodan S., Jiazi Z., Meng C., Xinghuo P. Evaluation of the adequacy of measles laboratory diagnostic tests in the era of accelerating measles elimination in Beijing, China. Vaccine.2019. 37(29).3804 – 380927 DOI10.1016/j.vaccine.2019.05.058

29 Brintz B. J., Howard J. I., Haaland J. B., Platts-Mills A., Greene T., Levine A., Nelson E., Pavia A., Kotloff K., Leung D. Clinical predictors for etiology of acute diarrhea in children in resource-limited settings. PLoS Neglected Tropical Diseases. 2020. 14. (10).1-14. DOI 10.1371/journal.pntd.0008677

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:
Султанбекова Айдана Аскаровна. Докторант 3 года специальности 8D110100 «Медицина». НАО «Медицинский университет Караганды», г. Караганда, Казахстан, ул Гоголя 40. A.Sultanbekova@qmu.kz. ORCID: 0000-0001-5835-3958

Автор туралы мәліметтер:
Султанбекова Айдана Аскаровна. 8D110100 «Медицина» мамандығы бойынша 3 жыл докторанты. «Қарағанды қаласының медициналық университеті» КЕАҚ, Қарағанды, Қазақстан, Гоголь к-сі, 40. A.Sultanbekova@qmu.kz. ORCID: 0000-0001-5835-3958

Author information:
Sultanbekova Aidana Askarovna. Doctoral candidate 3 years of specialty 8D110100 "Medicine". NJSC "Medical University of Karaganda", Karaganda, Kazakhstan, Gogol st. 40. A.Sultanbekova@qmu.kz. ORCID: 0000-0001-5835-3958

Получена: 13.09.2023 / Принята: 14.09.2023 / Опубликована online: 31.08.2023
УДК 616-08-039.71, 616-084
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.25.10.015

К.С. Трушева[1], Б.А. Болатбеков[1,2,4], М.К. Байболова[1], С.Курамыс[2,3,4], З.С.Болатбекова[2], Б.Есенбеков[1]
[1] Международный казахско-турецкий университет, г. Туркестан, Республика Казахстан
[2] Клиника КардиоМед, г. Шымкент, Республика Казахстан
[3] Казахский национальный университет имени Аль-Фараби, г. Алматы, Республика Казахстан
[4] Южно-Казахстанская медицинская академия, г. Шымкент, Республика Казахстан

ОЦЕНКА ПРОГРАММЫ КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕСТА ШЕСТИМИНУТНОЙ ХОДЬБЫ

Резюме
Цель: оценить модульную программу кардиореабилитации с помощью теста 6 минутной ходьбы у пациентов перенесших инфаркт миокарда.
Методы: исследование было проведено в реабилитационном отделении больницы ТОО «Клиника КардиоМед». Всего было включено двести двадцать пациентов направленных на кардиологическую реабилитацию. Пациенты были разделены на две группы. В группе А 118 пациентов завершили модульную программу реабилитации, в то время как пациенты группы Б (n = 102) действовали в качестве контрольной группы, получая стандартную терапию и продолжая заниматься только повседневной деятельностью. Обе группы оценивались с использованием теста шестиминутной ходьбы.
Результаты. На исходном уровне группы А и Б были демографически идентичными без существенных различий в показателях ТШХ. По итогам периода исследования в группе А отмечено достоверное увеличение ТШХ с 240.5(23) до 350 (68.8)м, p < 0,001. В группе Б существенных изменений не произошло.
Выводы: модульная программа улучшает физическую работоспособность по результатам ТШХ у пациентов после инфаркта миокарда.
Ключевые слова: тест шестиминутной ходьбы, кардиореабилитация, инфаркт миокарда.

Қ.С. Трушева[1], Б.А. Болатбеков[1,2,4], М.Қ. Байболова[1], С. Құрамыс[2,3,4], З.С. Болатбекова[2], Б. Есенбеков[1]
[1] Халықаралық Қазақ-Түрік Университеті Түркістан қаласы, Қазақстан Республикасы
[2] КардиоМед Клиникасы, Шымкент қаласы, Қазақстан Республикасы
[3] Аль-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық Университет, Алматы қаласы, Қазақстан Республикасы
[4] Оңтүстік Қазақстан Медицина академиясы, Шымкент қаласы, Қазақстан Республикасы

АЛТЫ МИНУТТЫҚ ЖҮРУ ТЕСТІ АРҚЫЛЫ ЖҮРЕК ОҢАЛТУ БАҒДАРЛАМАСЫН БАҒАЛАУ

Түйін
Мақсаты: Миокард инфарктісін өткерген науқастарда 6 минуттық жаяу жүру тесті арқылы жүрек оңалтуының модульдік бағдарламасын бағалау.
Әдістері: Зерттеу ЖШС «Клиника КардиоМед» ауруханасының оңалту бөлімінде жүргізілген. Жүрек оңалтуына жіберілген екі жүз жиырма науқас екі топқа бөлінді. А тобында 118 науқас модульдік оңалту бағдарламасын аяқтады, ал Б тобындағы науқастар (n = 102) стандартты терапияны алып, тек күнделікті әрекет-

K.S. Trusheva[1], M. Baibolova[1], B.A. Bolatbekov[1,2,4], S. Kuramys[2,3,4], Z.S. Bolatbekova[2], B. Yesenbekov[1]
[1] International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Republic of Kazakhstan
[2] Clinic CardioMed, Shymkent city, Republic of Kazakhstan
[3] Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Republic of Kazakhstan
[4] South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan

EVALUATE CARDIAC REHABILITATION PROGRAMS USING THE SIX-MINUTE WALK TEST

Resume
Objective: To evaluate a modular cardiac rehabilitation program using the 6-minute walk test in patients with myocardial infarction.
Methods: rehabilitation department of the hospital "Clinic CardioMed". Two hundred and twenty patients referred for cardiac rehabilitation were divided into two groups. In group A, 118 patients completed the modular rehabilitation program, while patients in group B (n = 102) acted as a control group, receiving standard therapy and continuing only with daily activities.Both groups were assessed using the six-minute walk test.

терді жалғастыра отырып, бақылау тобы ретінде қатысты. Әдістері: Екі топ алты минуттық жаяу жүру тесті арқылы бағаланды.
Нәтижелер. Бастапқыда А және В топтары демографиялық тұрғыдан бірдей болды, бастапқы 6МЖТ ұпайларында айтарлықтай айырмашылықтар болмады. Зерттеу кезеңінің нәтижелері бойынша А тобындағы 6МЖТ айтарлықтай жоғарылауы 240,5 (23)-ден 350 (68,8) м дейін, p < 0,001 6 айдан кейін байқалды. Б тобында айтарлықтай өзгерістер болған жоқ.
Қорытынды: модульдік бағдарлама 6МЖТ нәтижелері бойынша миокард инфарктісінен кейінгі науқастарда физикалық жұмысқа қабілеттілікті жақсартады.
Түйінді сөздер: алты минуттық жүру тесті, кардиореабилитация, миокард инфарктісі

Results. At baseline, groups A and B were demographically identical with no significant differences in TSH scores. According to the results of the study period in group A, a significant increase in 6WT was noted from 240.5 (23) to 350 (68.8) m, p < 0.001. There were no significant changes in group B.
Conclusions: the modular program improves physical performance according to the results of 6WT in patients after myocardial infarction.
Keywords: six-minute walk test, cardiac rehabilitation, myocardial infarction.

Введение.
Программы кардиореабилитации на основе физических упражнений значительно улучшают работоспособность и сердечно-сосудистую систему [1-6]. Физические упражнения играют ключевую роль в КР. Об этом первые исследования провел Джереми Моррис, который начал демонстрировать пользу физических упражнений в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в общей популяции [10]. Благотворное влияние физической активности позже наблюдалось у пациентов с ишемической болезнью сердца, как структурированная программа аэробных тренировок может снизить смертность примерно на 20% у пациентов перенесших инфаркт миокарда [11]. Многочисленные исследования показали, что КР может помочь в восстановлении после острого инфаркта миокарда и предотвратить дальнейшее заболевание и смертность [12]. Тест 6-минутной ходьбы (ТШХ) представляет собой безопасный и простой в выполнении тест, который широко используется в КР для оценки функциональной способности у пациентов с сердечной недостаточностью и после коронарного вмешательства. В исследовании 2000 года Гамильтон и его коллеги обнаружили, что 6MWT является надежным тестом для оценки функциональной способности пациентов, проходящих кардиологическую реабилитацию фазы II/III [17]. Тест широко используется для предоперационной и послеоперационной оценки и для измерения ответа на терапевтические вмешательства при легочных и сердечных заболеваниях [16]. Увеличение расстояния ходьбы после КР на основе упражнений обеспечивает независимый предиктор прогноза после ИМ у мужчин. [4] Более того, более медленная походка и скорость ходьбы являются сильными предикторами повышенной смертности среди мужчин и женщин. [7,8,9] Эффективная программа КР может улучшить функциональные способности пациентов после ИМ, при этом показатели ТШХ может увеличиться с 12% до 40% [13]. Целью исследования является оценить изменения теста шестиминутной ходьбы (ТШХ) после модульной программы кардиореабилитации у пациентов перенесших инфаркт миокарда со стентированием и без стентирования.
Методы.
Всего участвовало 220 пациентов. Все они были направлены в программу кардиологической реабилитации ТОО «Клиника Кардиомед» в отделение восстановительной медицины и реабилитации. Лица у которых были значительные аритмии, нестабильная стенокардия, декомпенсированная сердечная недостаточность или неконтролируемая артериальная гипертензия были исключены из иследования. Первые 118 пациентов были распределены в группу А и прошли модульную программу КР. 102 пациента получали стандартную медикаментозную терапию без участия в модульной программе КР. В исследовании пациенты прошли тест 6-минутной ходьбы [15]. ТШХ проводилось в коридоре длиной 20 м. Пройденное расстояние было отмечено столбиками, и через каждые 2 метра стояли метки расстояния. Во время исследования использовался секундомер. Перед началом ТШХ пациент отдыхал в сидячем положении в течение 10 минут. Пациентам также было рекомендовано не выполнять интенсивные физические упражнения за 2 ч до начала теста. Было рекомендовано, чтобы во время ТШХ они ходили в своем собственном темпе и могли замедлиться или остановиться. Целью теста было продолжать ходить как можно дольше. Все пациенты прошли ТШХ.
Результаты.
Основная характеристика пациентов представлены в таблице 1.
ТШХ применяли для оценки толерантности к физической нагрузке у больных, принимавших участие в КР после ИМ в группе А. Больные хорошо переносили тест, осложнений не было. Средняя дистанция 6-минутной ходьбы (ТШХ) при поступлении составила 240,5 (23) м, дистанция ТШХ при выписке достигла 280 (40) м, увеличение на 16% (p<0,05). Через 3 мес. результат увеличился на 32,5 % до 318,5 (57,5) м, а через 6 мес. достиг 350 (68,8) м на 45,8 %, при этом наблюда-

лась четкая положительная динамика КР. Также, если сравнивать результаты после выписки из стационара, через 3 месяца он увеличился на 13,5%, через 6 месяцев увеличился на 25%. Через 3 месяца результат теста увеличился примерно на 10% по сравнению с результатом через 6 месяцев. То есть КР оказало положительное влияние на результаты ТШХ.

При сравнении результатов ТШХ между двумя группами разница между группами не была статистически значимой (p>0,05) до начала КР. При рассмотрении результатов ТШХ перед выпиской из стационара значимость p-величины отмечена в группе Б, получавшей медикаментозное лечение и не участвовавшей в КР. Хотя обе группы имели положительную динамику, медиана группы Б была выше, чем в группе А (p<0,05). Однако при анализе динамики через 3 мес. динамика в группе Б была отрицательной, а в группе, А наоборот, увеличилась и оказалась статистически значимой (p<0,05). Через 6 месяцев результаты ТШХ показывают, что в группе А было 350 (68,8) метра, а в группе Б 341,5 (91) метра. Но разница между группами (p>0,05) не является статистически значимой. Однако видно, что динамика в группе А явно постепенно нарастает в положительную сторону. Между тем, во 2-й группе изменения улучшаются только после медикаментозного лечения и в дальнейшем не показывают реальной положительной динамики.

Таблица 1 - Демографическая характеристика пациентов

Характеристика	Группа А-118	Группа Б-102	
Возраст, лет M±SD	58±8.39 (min 40, max 79)	58±8.09 (min 35, max 72)	p>0.05
Пол, n(%)	Мужчины 88 (74.6)	Мужчины 69 (67.6)	p>0.05
	Женщины 30 (25.4)	Женщины 33 (32.3)	p>0.05
Этап КР, n(%)	2-этап 38 (32.2)	2- этап 26(25.4)	p>0.05
	3-этап 80 (67.8)	3- этап 76(74.5)	p>0.05
Курение, n(%)	43 (36.4)	31 (30.3%)	p>0.05
ДМИ, M±SD	30.11±5.14(min 21,76, max 44)	29.58±4.01 (min 20.76, max 45)	p>0.05
Стентирование коронарных артерий, n(%)	Со стентированием 83(70.3), из них: LAD 55(46.6) RC 19(16.1) RCA 29(24.5) LCA 4(3.3) ТБА 16(13.5) Без стентирования 35(29.6)	69(67.6) LAD 35(34.3) RC 21(20.5) RCA 22(21.5) LCA 2(1.96) ТБА 15(14.7) Без стентирования 33(32.3)	p>0.05

Таблица 2 - Результаты ТШХ в динамике во время КР в группе А

Показатели	Me (IQR)	Me (IQR)	p-value
ТШХ до КР – ТШХ после КР	240.5(23)	280 (40)	p<0.05
ТШХ до КР – ТШХ через 3 месяца	240.5(23)	318.5(57.5)	p<0.05
ТШХ до КР – ТШХ через 6 месяца	240.5(23)	350 (68.8)	p<0.05
ТШХ после КР – ТШХ через 3 месяца	280 (40)	318.5(57.5)	p<0.05
ТШХ после КР – ТШХ через 6 месяца	280 (40)	350 (68.8)	p<0.05
ТШХ через 3 месяца – ТШХ через 6 месяца	318.5(57.5)	350 (68.8)	p<0.05

Таблица 3 - Сравнение ТШХ в двух группах

Показатели	I-группа Me (IQR)	II-группа Me (IQR)	p-value
ТШХ до КР	240.5 (23)	232.5(22)	p>0.05
ТШХ после КР	280 (40)	340 (80)	p<0.05
ТШХ через 3 месяца	318.5(57.5)	232 (22.2)	p<0.05
ТШХ через 6 месяцев	350 (68.8)	341.5(91)	p>0.05

Обсуждение.

ТШХ безопасный и надежный метод, а также имеет практическое значение. Это объективное обследование для оценки толерантности к физической нагрузке и способности пациентов с ИМ, и оно может оценить степень выздоровления пациентов во время реабилитации.[14] Вместо использования теста с субмаксимальной нагрузкой, ТШХ проще и безопаснее, что больше похоже на повседневную деятельность пациентов и побуждает к участию большее количество пациентов в КР. Результаты данного исследования показывают, что ТШХ является простым и легко применимым методом оценки функциональных возможностей у пациентов, проходящих кардиологическую реабилитацию. Используя его, мы показали, что исследованная модульная программа привела к значительному улучшению физической работоспособности. Результаты этого исследования отражали физические изменения пациентов после кардиореабилитации, и нежелательных явлений со стороны сердца в ходе исследования не наблюдалось. Поэтому мы использовали для оценки сердечной функции и физической подготовки, а также для разработки и корректировки упражнений. За последние 30 лет кардиореабилитация упоминается в иследованиях как признанный метод в лечении сердечно-сосудистых заболеваний в краткосрочном и долгосрочном периоде [18]. Программы кардиореабилитации должны быть стандартизированы в отношении содержанием, применением и оценкой его влияния на клинические показатели в зависимости от подтипов сердечно-сосудистых заболеваний. Это повысит его признание и принятие как врачами, так и пациентами [19].

Выводы: При оценке модульной программы с помощью ТШХ значительно улучшилась физическая работоспособность у пациентов прошедших КР.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1 Taylor, R, Dalal, H, McDonagh, S. "The role of cardiac rehabilitation in improving cardiovascular outcomes". Nature Reviews Cardiology 2022; 19(3):180–194.
2 Ambrosetti, M, Abreu, A, Corra, U, Davos, C, Hansen, D, Frederix, I, Iliou, M, Pedretti, R, Schmid, JP, Vigorito, C, others. "Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology". European journal of preventive cardiology 2021; 28(5):460–495.
3 Salzwedel, A, Jensen, K, Rauch, B, Doherty, P, Metzendorf, MI, Hackbusch, M, Voller, H, Schmid, JP, Davos, C. "Effectiveness of comprehensive cardiac rehabilitation in coronary artery disease patients treated according to contemporary evidence based medicine: Update of the Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS-II)". European journal of preventive cardiology 2020; 27(16):1756–1774.
4 Kamiya, K, Sato, Y, Takahashi, T, Tsuchihashi-Makaya, M, Kotooka, N, Ikegame, T, Takura, T, Yamamoto, T, Nagayama, M, Goto, Y, others. "Multidisciplinary cardiac rehabilitation and long-term prognosis in patients with heart failure". Circulation: Heart Failure 2020; 13(10):e006798.
5 Supervia, M, Turk-Adawi, K, Lopez-Jimenez, F, Pesah, E, Ding, R, Britto, R, Bjarnason-Wehrens, B, Derman, W, Abreu, A, Babu, A, others. "Nature of cardiac rehabilitation around the globe". EClinicalMedicine 2019; 13:46–56.
6 Cowie, A, Buckley, J, Doherty, P, Furze, G, Hayward, J, Hinton, S, Jones, J, Speck, L, Dalal, H, Mills, J. "British Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (BACPR). Standards and core components for cardiovascular disease prevention and rehabilitation". Heart 2019; 105(7):510–515.
7 Giannitsi, S, Bougiakli, M, Bechlioulis, A, Kotsia, A, Michalis, L, Naka, K. "6-minute walking test: a useful tool in the management of heart failure patients". Therapeutic advances in cardiovascular disease 2019; 13:1753944719870084.
8 Avram, R, Nechita, A, Popescu, M, Teodorescu, M, Ghilencea, LN, Turcu, D, Lechea, E, Maher, S, Bejan, G, Berteanu, M. "Functional tests in patients with ischemic heart disease". Journal of Medicine and Life 2022; 15(1):58.
9 Franklin, B, Brinks, J, Sacks, R, Trivax, J, Friedman, H. "Reduced walking speed and distance as harbingers of the approaching grim reaper". The American Journal of Cardiology 2015; 116(2):313–317.
10 Morris, J, Heady, J, Raffle, P, Roberts, C, Parks, J. "Coronary heart-disease and physical activity of work". The lancet 1953; 262(6796):1111–1120.
11 Zhang, H, Chang, R. "Effects of exercise after percutaneous coronary intervention on cardiac function and cardiovascular adverse events in patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis". Journal of sports science & medicine 2019; 18(2):213.
12 Heran, B, Chen, J, Ebrahim, S, Moxham, T, Oldridge, N, Rees, K, Thompson, D, Taylor, R. "Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease". Cochrane database of systematic reviews 2011(7).
13 Jelinek, H, Huang, Z, Khandoker, A, Chang, D, Kiat, H. "Cardiac rehabilitation outcomes following a 6-week program of PCI and CABG Patients". Frontiers in physiology 2013; 4:302.
14 Yasud, M, Songsaengrit, B, others. "Factors affecting distance of 6-minute walk test in post cardiovascular surgery patients after discharge at Queen Sirikit Heart Center of the Northeast". Srinagarind Medical Journal 2020; 35(6):687–693.
15 Vilela, E., Ladeiras-Lopes, R., Ruivo, C., Torres, S., Braga, J., Fonseca, M., Ribeiro, JVilela, E, Ladeiras-Lopes, R, Ruivo, C, Torres, S, Braga, J, Fonseca, M, Ribeiro, J, Primo, J, Fontes-Carvalho, R, Campos, L, others. "Different outcomes of a cardiac rehabilitation programme in functional parameters among myocardial infarction survivors according to ejection fraction". Netherlands Heart Journal 2019; 27:347–353.
16 Cacau, L, Santana-Filho, V, Maynard, L, Gomes Neto, M, Fernandes, M, Carvalho, V. "Reference values for the six-minute walk test in healthy children and adolescents: a systematic review". Brazilian journal of cardiovascular surgery 2016; 31:381–388.
17 Hamilton, D, Haennel, R. "Validity and reliability of the 6-minute walk test in a cardiac rehabilitation population". Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention 2000; 20(3):156–164.
18 Højskov, I, Moons, P, Hansen, N, Greve, H, Olsen, D, Cour, S, Glud, C, Winkel, P, Lindschou, J, Egerod, I, others. "Early physical training and psychoeducational intervention for patients undergoing coronary artery bypass grafting. The SheppHeart randomized 2x2 factorial clinical pilot trial". European Journal of Cardiovascular Nursing 2016; 15(6):425–437.
19 Wicks, J, Turner, G, Leslie, S, Jayasinghe, R. "Changes observed in the 6-minute walk test in response to exercise-based cardiac rehabilitation". Exercise Medicine 2022; 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:
Трушева Қымбат Саматқызы – докторант; Международный казахско-турецкий университет; e-mail – kimo_1992@mail.ru, Шымкент, Казахстан, сот. телефон +77784929634; ORCID ID 0000-0003-1580-9323
Болатбеков Берик - PhD, Международный казахско-турецкий университет; ТОО «Клиника Кардиомед», директор; e-mail – bekamaika@mail.ru, Шымкент, Казахстан, сот.телефон +77079838325; ORCID ID 0000-0002-0181-7501
Байболова Молдир Канатовна – докторант; Международный казахско-турецкий университет; e-mail – sunny0991@mail.ru, Шымкент, Казахстан, сот. телефон +77075280756.
Курамыс Сержан Курамысулы - докторант; Казахский национальный университет имени аль-Фараби; электронная почта - kuramys@mail.ru, г. Алматы, Казахстан, сотовый телефон +77021274444; ORCID ID 0009-0008-9928-9866
Болатбекова Зарина - магистр медицины, ТОО «Клиника Кардиомед», e-mail – kalp87@mail.ru, Шымкент, Казахстан, сот.телефон +77765050054; ORCID ID 0000-0002-3082-9544
Есенбеков Берикбай - докторант; Международный казахско-турецкий университет; e-mail – Nekcus85@mail.ru, Шымкент, Казахстан, сот.телефон +77013226699; ORCID ID 0000-0002-5604-8658.

Авторлар туралы мәлімет:
Трушева Қымбат Саматқызы – докторант; Халықаралық Қазақ-Түрік Университеті, e-mail – kimo_1992@mail.ru, Шымкент, Қазақстан, моб.телефон +77784929634; ORCID ID 0000-0003-1580-9323
Болатбеков Берик - PhD, Халықаралық Қазақ-Түрік Университеті, аға оқытушы, ЖШС Кардиомед Клиникасы, директор; e-mail – bekamaika@mail.ru, Шымкент, Қазақстан, моб.телефон +77079838325; ORCID ID 0000-0002-0181-7501
Байболова Молдир Канатовна – докторант; Халықаралық Қазақ-Түрік Университеті, e-mail – sunny0991@mail.ru, Шымкент, Қазақстан, моб.телефон +77075280756.
Құрамыс Сержан Құрамысұлы - докторант; Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті; e-mail – kuramys@mail.ru, Алматы, Қазақстан, моб.телефон +77021274444; ORCID ID 0009-0008-9928-9866
Болатбекова Зарина - медицина магистрі, ЖШС «Кардиомед Клиникасы», e-mail – kalp87@mail.ru, Шымкент, Қазақстан, моб.телефон +77765050054; ORCID ID 0000-0002-3082-9544
Есенбеков Берикбай - докторант; Халықаралық Қазақ-Түрік Университеті, e-mail – Nekcus85@mail.ru, Шымкент, Қазақстан, моб.телефон +77013226699; ORCID ID 0000-0002-5604-8658.

Information about the authors
Kymbat Trusheva - doctoral student; International Kazakh-Turkish University, e-mail – kimo_1992@mail.ru, Shymkent, Kazakhstan, cell phone +77784929634; ORCID ID 0000-0003-1580-9323.
Berik Bolatbekov - PhD, International Kazakh-Turkish University, senior lecturer, LLP Cardiomed Clinic, director; e-mail - bekamaika@mail.ru, Shymkent, Kazakhstan, cell phone +77079838325; ORCID ID 0000-0002-0181-7501
Moldir Baibolova - doctoral student; International Kazakh-Turkish University, e-mail - sunny0991@mail.ru, Shymkent, Kazakhstan, cell phone +77075280756.
Kuramys Serzhan Kuramysuly - doctoral student; Al-Farabi Kazakh National University; e-mail - kuramys@mail.ru, Almaty, Kazakhstan, cell phone +77021274444; ORCID ID 0009-0008-9928-9866
Bolatbekova Zarina - master of medicine, LLP Cardiomed Clinic, e-mail – kalp87@mail.ru, Shymkent, Kazakhstan, cell phone +77765050054; ORCID ID 0000-0002-3082-9544
Berikbay Yessenbekov - doctoral student; International Kazakh-Turkish University; e-mail – Nekcus85@mail.ru, Shymkent, Kazakhstan, cell phone +77013226699. ORCID ID 0000-0002-5604-8658.

Получена: 10.03.2023 / Принята: 07.08.2023 / Опубликована online: 31.08.2023
УДК 616. 36 +616.348.002/616 – 002.44
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.36.24.016

А.Т. Шаханова[1], З.К. Жумадилова[1], А.Ш. Каскабаева[1], Т.Е. Шаханов[1], Ж.Е. Муздубаева[1], Д.К. Муздубаев[1]
[1]НАО «Медицинский университет Семей», город Семей, Казахстан

ОЦЕНКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

Резюме: Хроническое воспаление при воспалительных заболеваниях кишечника вызывает высвобождение цитокинов и адипокинов, которые в свою очередь, способны провоцировать воспаление и фиброз печени. Наличие жировой болезни печени у пациентов с ВЗК увеличивает риск смертности по сравнению с общей популяцией. Цель: Изучить распространённости фиброзобразования печени с помощью неинвазивных индексов NAFLD Fibrosis Score и FIB-4 Score у пациентов с язвенным колитом.
Методы: Дизайн нашего исследования - одномоментное ретроспективное поперечное исследование. Критерии включения: лица мужского и женского пола в возрасте от 18 до 75 лет с подтвержденным диагнозом язвенный колит, получавшие стационарное лечение в отделении Гастроэнтерологии Университетского госпиталя НАО «Медицинский университет Семей» в период 01.01.2021 по 31.12.2022 гг. Критерии исключения: наличие злокачественных новообразований; беременность, лактация. Фиброзные изменения в печени были оценены следующими неинвазивными маркерами фиброза: NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) Fibrosis Score и Fibrosis-4 Score (FIB-4 Score) Index.
Результаты: Всего было отобрано 61 историй болезней пациентов с язвенным колитом, из них 26 женщин и 35 мужчин. Высокие показатели индексов NAFLD Fibrosis Score и FIB-4 Score чаще встречались в возрасте выше 45 лет, то есть с возрастом частота высоких показателей индексов NAFLD Fibrosis Score и FIB-4 Score была выше по сравнению с молодым возрастом. При изучении распределении факторов риска по степеням фиброза печени ассоциативная связь была обнаружена между индексом FIB-4 Score и возрастом (p=0,04). Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза степени фиброза печени согласно индексу FIB-4 Score и возраста, составила 0,041±0,027 95% ДИ: (0,0001-0,09). Полученная модель была статистически значимой p=0,027. Пороговое значение возраста в точке cut-off равно 20,5 лет. При равном возрасте или превышающем возрасте прогнозировался высокий риск развития фиброза печени. Чувствительность и специфичность метода составили 93,2% и 100%, соответственно.
Выводы: Результаты данного исследования показывают, что возраст оказывает значительное влияние на эффективность простых неинвазивных индексов фиброза печени в диагностике прогрессирующего фиброза у пациентов с язвенным колитом. Также полученные нами результаты являются клинически значимыми, поскольку они показывают о необходимости учета коморбидности пациента, своевременная адекватная профилактика и лечение которой могут улучшить прогноз и качество жизни пациентов с ВЗК.
Ключевые слова: язвенный колит, стеатоз, FIB-4, NAFLD Fibrosis Score, фиброз печени.

А.Т. Шаханова[1], З.К. Жумадилова[1], А.Ш. Каскабаева[1], Т.Е. Шаханов[1], Ж.Е. Муздубаева[1], Д.К. Муздубаев[1]
[1]«Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей қаласы, Қазақстан Республикасы

ЖАРАЛЫ КОЛИТІ БАР НАУҚАС АДАМДАРДА БАУЫР ФИБРОЗЫНЫҢ ТАРАЛУЫН БАҒАЛАУ

A. Shakhanova[1], Z. Zhumadilova[1], A. Kaskabaeva[1], T. Shakhanov[1], Zh. Muzdubayeva[1], D. Muzdubayev[1]
[1]NJSC Semey medical university, Semey, Kazakhstan

ASSESSMENT OF THE PREVALENCE OF HEPATIC FIBROSIS IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS

Түйін: Ішектің қабынулы аурулары (ІҚА) кезіндегі созылмалы қабыну цитокиндер мен адипокиндердің босауын туғызады, олар бауырдың қабынуы мен фиброзын тудырады. ІҚА бар науқас адамдарда бауырдың майлы ауруының болуы жалпы популяциямен салыстырғанда өлім қаупін жоғарлатады. Қазіргі кезде көптеген нұсқаулықтарда бауырдың алкогольді емес майлы ауруы бар науқас адамдарда қауіп стратификациясы және кезеңді қарау бөлігі ретінде үдемелі фиброзды анықтау немесе жоққа шығару үшін бауыр фиброзының қарапайым инвазивті емес көрсеткіштерін, мысалы, NAFLD и FIB-4 Score сияқты, қолдану кең қабылданған және ұсынылған. Мақсаты: Жаралы колиті бар науқас адамдарда фиброздың инвазивті емес индекстерінің көмегімен бауыр фиброзының таралуын зерттеу.

Әдістер: Біздің зерттеудің дизайны – бір сатылы ретроспективті көлденең зерттеу. Қосылу критерийлері: 01.01.2021 бастап 31.12.2022 жылдар аралығындағы кезеңде «Семей медицина университетінің» КеАҚ Университет госпиталінің Гастроэнтерология бөлімінде жаралы колит диагнозымен стационарлық ем қабылдаған 18 жастан 75 жасқа дейінгі ерлер мен әйелдер. Алып тастау критерийлері: қатерлі ісіктердің болуы; жүктілік, лактация. Бауырдағы фиброзды өзгерістер NAFLD Fibrosis Score және Fibrosis-4 Score (FIB-4 Score) Index арқылы бағаланды.

Нәтижелер: Жаралы колиті бар науқас адамдардың 61 сырқатнамасы іріктеліп алынды, оның 26 әйел мен 35 еркек. NAFLD Fibrosis Score мен FIB-4 Score индекстерінің жоғарғы көрсеткіштері 45 жастан артық адамдарда жиі кездесті, яғни NAFLD Fibrosis Score мен FIB-4 Score индекстердің жоғарғы көрсеткіштер жиілігі егде жастағы адамдарда жастармен салыстырған кезде жоғары болды. Бауыр фиброзының деңгейлері бойынша қауіп факторларының таралуын зерттеген кезде FIB-4 Score индексі мен жас арасында ассоциациялық байланыс анықталды (p=0,04). ROC-қисықтарының құрылысымен ROC-талдау кезінде FIB-4 Score индексіне сәйкес бауыр фиброзының дәрежесінің мен жас арасындағы болжам байланысы анықталды (p=0,027). Жастың табалдырық мағынасы cut-off нүктесінде 20,5 жасқа тең болды. Бірдей немесе одан жоғары жаста бауыр фиброзының даму қаупі жоғары болатыны болжанды. Әдістің сезімталдығы мен арнайылығы 93,2% және 100% сәйкесінше құрады.

Тұжырымдар: Бұл зерттеудің нәтижелері жаралы колитпен ауыратын науқастарда асқынған фиброзды диагностикалауда бауыр фиброзының қарапайым инвазивті емес көрсеткіштерінің тиімділігіне жастың айтарлықтай әсер ететінін көрсетеді. Сондай-ақ біздің нәтижелеріміз клиникалық тұрғыдан маңызды, өйткені олар науқастың ілеспе ауруын ескеру қажеттігін көрсетеді, оның дер кезінде адекватты алдын алу және емдеу ІҚА бар науқастардың болжамы мен өмір сүру сапасын жақсартуға мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: жаралы колит, стеатоз, FIB-4, NAFLD Fibrosis Score, бауыр фиброзы.

Introduction: Chronic inflammation in inflammatory bowel disease causes the release of cytokines and adipokines, which in turn can provoke inflammation and liver fibrosis. The presence of fatty liver disease in patients with IBD increases the risk of mortality compared with the general population. Aim: To investigate the prevalence of hepatic fibrosis using the non-invasive NAFLD Fibrosis Score and the FIB-4 Score in patients with ulcerative colitis.

METHODS: The design of our study was a one-stage retrospective cross-sectional study. Inclusion criteria: male and female subjects aged 18 to 75 years with a confirmed diagnosis of ulcerative colitis who received inpatient treatment at the Department of Gastroenterology, NJSC Medical University Hospital, Semey during the period 01.01.2021 to 31.12.2022.

Exclusion criteria: presence of malignant neoplasms; pregnancy, lactation. Fibrotic changes in the liver were assessed by the following non-invasive fibrosis markers: NAFLD Fibrosis Score and Fibrosis-4 Score Index.

Results: A total of 61 case histories of patients with ulcerative colitis were selected, of whom 26 were women and 35 men. High NAFLD Fibrosis Score and FIB-4 Score were more frequent above 45 years of age, i.e. the frequency of high NAFLD Fibrosis Score and FIB-4 Score was higher with age compared to young age. When examining the distribution of risk factors by degree of liver fibrosis, an association was found between FIB-4 Score and age (p=0.04). The area under the ROC curve corresponding to the association between FIB-4 Score and age was 0.041±0.027 95% CI: (0.0001-0.09). The resulting model was statistically significant p=0.027. The cut-off point age threshold was 20.5 years. An equal or greater age predicted a high risk of hepatic fibrosis. The sensitivity and specificity of the method were 93.2% and 100% respectively.

Conclusions: The results of this study show that age has a significant impact on the effectiveness of simple non-invasive indices of liver fibrosis in the diagnosis of advanced fibrosis in patients with ulcerative colitis. Also our results are clinically significant, as they show the necessity of taking into account the patient's comorbidity, timely adequate prevention and treatment of which can improve the prognosis and quality of life of patients with IBS.

Keywords: ulcerative colitis, steatosis, FIB-4, NAFLD Fibrosis Score, liver fibrosis.

Введение. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАБЖП) среди взрослого населения составила около 20-33% (1,2), в России - в среднем 27% (3). Повреждение печени является типичным внекишечными проявлениями при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК), которое часто связано через ось кишечник-печень, так как, кровоснабжение печени в основном поступает из кишечника (4–7). Хроническое воспаление при ВЗК вызывает высвобождение цитокинов и адипокинов, которые в свою очередь, способны провоцировать воспаление и фиброз печени (8). В недавних систематических обзо-

рах указывается, что НАЖБП широко распространенна в популяции пациентов с ВЗК, примерно составляет 30 – 34,1 % (9–11). Наличие жировой болезни печени у пациентов с ВЗК увеличивает риск смертности по сравнению с общей популяцией (12). Предикторами развития жировой болезни печени у пациентов с ВЗК могут быть пожилой возраст, метаболические факторы риска (сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, ожирение или избыточный вес, инсулинорезистентность), терапия с метатрексатом, операции в анамнезе и длительное течение ВЗК (13). В другом исследовании, где изучали частоту и факторы риска НАБЖП у пациентов с ВЗК, авторы выявили, что у пациентов с ВЗК было меньше метаболических факторов риска по сравнению с пациентами без ВЗК (14). Авторы предпологают, что факторы связанные с ВЗК могут влиять на риск развития НАЖБП (14).

В настоящее время широко принято и рекомендовано большинством руководств использование простых неинвазивных показателей фиброза печени, такие как NAFLD и FIB-4 Score для выявления или исключения прогрессирующего фиброза как части поэтапного подхода к диагностике и стратификации риска у пациентов с НАЖБП (2,15,16). Исследования последних лет показали, что NAFLD Fibrosis Score является одним из недорогих неинвазивных методов оценки фиброза печени (17,18). Поэтому целью нашего исследования является изучение частоту и степень фиброзообразования печени с помощью неинвазивных индексов NAFLD Fibrosis Score и FIB-4 Score у пациентов с язвенным колитом.

Материалы и методы: Дизайн нашего исследования - одномоментное ретроспективное поперечное исследование. Были анализированы истории болезни пациентов с язвенным колитом, получавшие стационарное лечение в отделении Гастроэнтерологии Университетского госпиталя (УГ) НАО «Медицинский университет Семей» (МУС) в период с 01.01.2021 по 31.12.2022 гг. Диагноз язвенный колит выставлялся на основании Клинического протокола диагностики и лечения Республики Казахстан «Язвенный колит» (Протокол №141 от 24.06.2021 г.). Пациенты с язвенным колитом, которые соответствовали критериям включения и не имеющие критериев исключения считались объектом исследования. Критерии включения: лица мужского и женского пола в возрасте от 18 до 75 лет с подтвержденным диагнозом язвенный колит, получавшие стационарное лечение в отделении Гастроэнтерологии УГ НАО МУС в период 01.01.2021 по 31.12.2022 гг.. Критерии исключения: наличие злокачественных новообразований, беременность, лактация. Нами были проанализированы истории болезни пациентов, отвечающие критериям включения, и не имеющие критериев исключения. Фиброзные изменения в печени были оценены следующими неинвазивными индексами фиброза: NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) Fibrosis Score с помощью онлайн калькулятора https://www.mdcalc.com/nafld-non-alcoholic-fatty-liver-disease-fibrosis-score и Fibrosis-4 Score (FIB-4 Score) Index for Liver Fibrosis с помощью онлайн калькулятора https://www.mdcalc.com/calc/2200/fibrosis-4-fib-4-index-liver-fibrosis#evidence. Для подсчета этого индекса были взяты показатели АЛТ, АСТ, альбумина, количества тромбоцитов, данные ИМТ, наличие в анамнезе сахарного диабета.

Фиброз печени в степени F0-F2 считались результатами NAFLD Fibrosis Score в пределах < -1,455; а показатели -1,455 – 0,675 расценивались как Indeterminant score; и результаты выше 0,675 оценивались как F3-F4. Что в свою очередь, соответствует Шкале тяжести фиброза (Fibrosis Severity Scale), где F0 = нет фиброза; F1 = легкий фиброз; F2 = умеренный фиброз; F3 = тяжелый фиброз; F4 = цирроз. Результаты FIB-4 Score <1,45 расценивались как фиброз печени в степени F0-F1, показатели в пределах 1,45-3,25 оценивались, как фиброз печени степени F2-F3; тогда как результаты выше 3,25 - фиброзом печени равной F4- F6.

У всех участников исследования в день поступления в стационар измерялись рост, вес, рассчитывался ИМТ. ИМТ ≤24,9 кг/м2 оценивался как нормальный вес; а ИМТ ≥25,0 кг/м2 до <30,0 кг/м2 считался как избыточный вес; и ИМТ ≥30 кг/м2 расценивался как ожирение (ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias, 2016) (19).

Статистический анализ выполнен с использованием IBM SPSS Statistics Version 20 (International Business Machines Corp., Армонк, Нью-Йорк, США, 2011 год). Вначале все переменные были проверены на нормальность распределения гистограммы и статистический критерий Шапиро-Уилка. Так как переменные имели распределение, отличающееся от нормального типа распределения, мы использовали непараметрические методы статистического анализа. Непрерывные количественные переменные представлены в виде медианы и процентилей. В виде долей были представлены дихотомические переменные (абсолютное число). Различия считались статистически значимыми при значении p <0,05. При сравнении средних величин количественных непрерывных переменных в двух независимых групп применялся критерий Манна-Уитни, в случае, где более двух независимых групп - критерий Краскела-Уоллиса. Потенциальными факторами риска были возраст, пол, ИМТ. Для изучения ассоциативной связи между степенью фиброза печени был рассчитан χ2 (Хи-квадрат) Пирсона. Мы применили ROC-анализ с построением ROC-кривой для оценки качества диагностической эффективности прогностической модели, также для нахождения оптимальной точки (точка cut-off) значения порога классификации степени фиброза печени.

Результаты и обсуждение. Всего было отобрано 61 историй болезней пациентов с язвенным колитом, из них 26 женщин и 35 мужчин. Нормальный вес имели 17 (27,87%) мужчин и 18 (29,51%) женщин. Избыточ-

Таблица 1 – Распределение средних величин показателей ИМТ, биохимических уровней, тромбоцитов, NAFLD Fibrosis Score и FIB-4 Score по возрастным группам (n=61)

Параметры	Возраст				p*
	<35, лет	35-44, лет	45-54, лет	>55, лет	
	Me (Q1–Q3)	Me (Q1–Q3)	Me (Q1–Q3)	Me (Q1–Q3)	
ИМТ, кг/м2	22,68 (19,59-24,59)	24,07 (20,29-29,42)	25,22 (22,88-28,81)	25,78 (23,52-27,33)	0,06
АЛТ, МЕ/л	16 (9-33)	24,5 (13,5-38,25)	21 (13,75-32,5)	15,5 (13-19)	0,33
АСТ, МЕ/л	19 (15,1-25,99)	20,65 (16,17-26,96)	20,63 (14,43-26,05)	17,49 (14,6-20,46)	0,64
Альбумин, г/л	56 (55-57)	55 (50,75-55,25)	55 (53,25-57,25)	56 (51,75-56,75)	0,22
ГГТП, МЕ/л	17 (13,5-38,5)	46,5 (25,5-73,25)	26 (22-42,25)	20,5 (15-24)	0,004
СРБ, мг/л	4 (1-30,5)	42 (2,5-62,5)	10 (2-53,25)	4,5 (2,25-6,75)	0,16
Тромбоциты, 109/л	325 (250,5-489,5)	275,5 (228,5-396)	319 (242,25-433,75)	282,5 (224-315,25)	0,31
NAFLD Fibrosis Score	-5,24 (-7,54-(-4,13))	-4,19 (-5,77-(-3,15))	-4,37 (-5,77-(-3,36))	-2,78 (-3,94-(-2,26))	0,002
FIB-4 Score	0,44 (0,27-0,57)	0,59 (0,36-0,82)	0,8 (0,5-0,97)	1,06 (0,83-1,35)	0,0001

*Примечание ИМТ – индекс массы тела; * Критерий Краскела-Уоллиса;*
Me (Q1 – Q3) – Медиана (1 квартиль – 3 квартиль)

Таблица 2 – Распределение по полу, по показателям ИМТ, по степени фиброза печени в возрастных группах (n=61)

Параметры		Возраст				p*
		<35, n	35-44, n	45-54, n	>55, n	
Пол	Муж	12	3	6	5	0,22
	Жен	9	11	8	7	
ИМТ, кг/м2	НВ	16	8	7	4	0,2
	ИВ	3	6	5	6	
	Ож	2	0	2	2	
NAFLD Fibrosis Score	F 0-2	21	13	14	12	0,33
	Indeterminant score	0	1	0	0	
FIB-4 Score	F0-F1	21	14	14	10	0,04
	F2-F3	0	0	0	2	

*Примечание: ИМТ – индекс массы тела; НВ – нормальный вес; ИВ- избыточный вес; Ож – ожирение; *Критерий Хи-квадрат*

Таблица 3 - Распределение средних величин факторов рисков по степени фиброза печени согласно индексов NAFLD Fibrosis Score и FIB-4 Score (n=61)

Параметры	NAFLD Fibrosis Score		p*	FIB-4 Score		p*
	F 0-2	Indeterminant score		F 0-1	F 2-3	
	Me (Q1–Q3)	Me (Q1–Q3)		Me (Q1–Q3)	Me (Q1–Q3)	
Возраст, лет	44 (33-53,5)	-	0,63	42 (32-53)	61 (60-62)	0,03
ИМТ (кг/м2)	23,73 (21,76-27,04)	-	0,17	23,88 (21,76-27,25)	23,94 (23,11-24,77)	0,9

*Примечание ИМТ – индекс массы тела; * Критерий Манна-Уитни;*
Me (Q1 – Q3) – Медиана (1 квартиль – 3 квартиль)

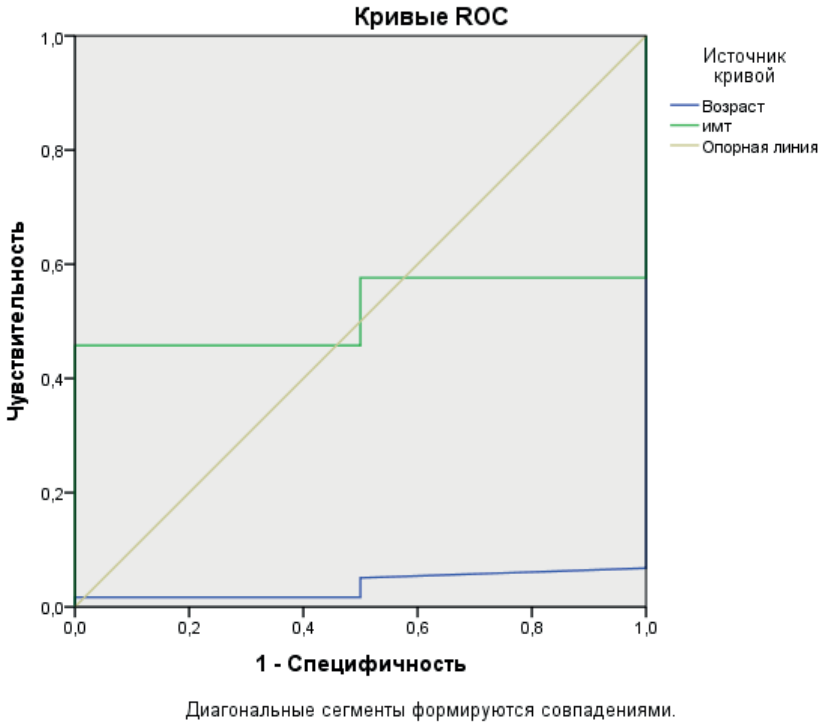


Рисунок 1 – Результаты ROC-анализа (ИМТ, возраст)

ный вес и ожирение имели 14 (22,95%) и 4 (6,55%) мужчин, 6 (9,84%) и 2 (3,28%) женщин, соответственно (p=0,27). Средний возраст у женщин составил 43 (30,5-52,25), а у мужчин - 44 (34-54) (p=0,45).

При изучении средних величин ИМТ, биохимических показателей, тромбоцитов, индексов NAFLD Fibrosis Score и FIB-4 Score по возрастным группам (таблица 1), была выявлена статистически значимая разница в средних величинах уровней ГГТП и индексов NAFLD Fibrosis Score и FIB-4 Score. Как видно, в таблице 2 высокие показатели индексов NAFLD Fibrosis Score и FIB-4 Score чаще встречались в возрасте выше 45 лет, то есть с возрастом частота высоких показателей индексов NAFLD Fibrosis Score и FIB-4 Score был выше по сравнению с молодым возрастом. При изучении средних величин возраста было выявлено (таблица 3), что фиброз печени согласно индексу FIB-4 Score в степени F 0-1 встречался в возрасте 42 (32-53); в Indeterminant score – в возрасте 61 (60-62) только у двоих пациента; а фиброз печени степени F 3-4 в нашем выборке не было (p=0,03). Эти данные показывают об увеличении развития фиброза печени с возрастом. При изучении распределении факторов риска по степеням фиброза печени ассоциативная связь была обнаружена между индексом FIB-4 Score и возрастом (p=0,04).

Площадь под ROC-кривой (рисунок 1, синяя линия), соответствующей взаимосвязи прогноза степени фиброза печени согласно индексу FIB-4 Score и возраста, составила 0,041±0,027 95% ДИ: (0,0001-0,09). Полученная модель была статистически значимой p=0,027. Пороговое значение возраста в точке cut-off равно 20,5 лет. При равном возрасте или превышающем возрасте прогнозировался высокий риск развития фиброза печени. Чувствительность и специфичность метода составили 93,2% и 100%, соответственно.

Согласно нашим полученным данным, фиброз печени согласно индексу FIB-4 Score в степени F 0-1 встречался в возрасте 42 (32-53) лет; в Indeterminant score – в возрасте 61 (60-62) лет только у двоих пациента. Также мы выявили, что есть ассоциативная связь между индексом FIB-4 Score и возрастом (p=0,04). Наши данные согласуются с данными других исследователей, где большинство пациентов ВЗК имели фиброз печени в стадии F0-F2 и последние стадии фиброза печени (1,20). Эти данные показывают об увеличении развития фиброза печени с возрастом. В исследовании последних лет фиброз печени степени ≥ F2 были выявлены у 16% пациентов с ВЗК (20), они имели такие же факторы риска НАЖБП как в общей популяции. В нашем исследовании не было пациентов с фиброзом печени в степени F 3-4. Эти данные согласуются с результатами других авторов, которые также применяли неизвазивные тесты определения фиброза печени. Они утверждают, что у пациентов с ВЗК риск прогрессирование имеющей жировой болезни печени был низкий (3).

В нашей выборке высокие показатели индексов NAFLD Fibrosis Score и FIB-4 Score чаще встречались в возрасте выше 45 лет. Также пороговое значение возраста в точке cut-off в ROC-анализе был равен 20,5 лет. Согласно данным некоторых исследователей, несмо-

тря на то, что индексы FIB-4 и NAFLD схожие показатели AUROC во всех возрастных группах >35 лет, специфичность для прогрессирующего фиброза при использовании нижнего отсечения с помощью этих тестов резко снижается у пожилых пациентов и становиться неприемлемо низкой у пациентов в возрасте ≥65 лет (21). Это приводит к ложной оценке у пациентов в возрасте >65 лет, тем самым увеличивает количества пациентов с промежуточным риском. Поэтому эти авторы предлагают другие нижние границы показателей FIB-4 и NAFLD для пациентов в возрасте ≥65 лет, что позволило сократить количество пациентов с ложноположительной оценкой и повысить специфичность по прогрессирующему фиброзу печени (21). Другие авторы обращают внимание на то, что эти неинвазивные индексы были разработаны в основном для пациентов молодого и среднего возрастов, и это понижает диагностическую точность в возрасте >45 лет (22). У индексов NAFLD Fibrosis Score и FIB-4 Score есть ряд преимуществ и недостатков (21). Они широко доступны, имеется открытый доступ к онлайн калькулятору, точно предсказывают выраженный фиброз и точно исключают прогрессирующий фиброз. Из недостатков можно отметить промежуточный диапазон баллов, плохую диагностическую производительность, и есть неточности для пациентов моложе 35 лет. Тогда как, по нашими результатам, которые мы получили при проведении ROC-анализа, что у пациентов пожилого возраста наблюдалось значительное снижение специфичности в отношении прогрессирующего фиброза печени.

Площадь под ROC-кривой (рисунок 1, синяя линия), соответствующей взаимосвязи прогноза степени фиброза печени согласно индексу FIB-4 Score и возраста, составила 0,041±0,027 95% ДИ: (0,0001-0,09). Полученная модель была статистически значимой p=0,027. Пороговое значение возраста в точке cut-off равно 20,5 лет. При равном возрасте или превышающем возрасте прогнозировался высокий риск развития фиброза печени. Чувствительность и специфичность метода составили 93,2% и 100%, соответственно.

Ritaccio и соавторы изучали распространенность НАЖБП и фиброза печени у пациентов с ВЗК, они оценивали выраженность фиброза печени с помощью индекса NAFLD Fibrosis Score (23). По их результатам риск развития фиброза печени пациентов с ВЗК был не высок и вероятность развития фиброза печени не зависил от фармокологического лечения ВЗК (23). Общая диагностическая точность индексов NAFLD и FIB-4 для оценки прогрессирующего фиброза печени была приемлемой у пациентов в возрасте >35 лет, однако у пожилых пациентов, то есть ≥55 лет наблюдалось значительное снижение специфичности в отношении прогрессирующего фиброза печени. Наряду с существующими пороговыми значениями для пациентов в возрасте 35-65 лет, мы считаем, что необходимы новые пороговые значения, которые позволят значительно повысить точность оценки индексов NAFLD и FIB-4 у пациентов в возрасте до 65 лет. Для решения этого вопроса необходимы более обширные мультицентровые исследования с достоточным количеством участников исследования во всех возрастных группах.

Ограничения исследования. Проведенное нами исследование имеет некоторые ограничения. Во - первых, общее количество участников составило 61, что не дает в полной мере экстраполировать результаты данного исследования на общую популяцию. Во - вторых, участников в возрасте выше 55 относительно было меньше по сравнению с другими возрастными группами. В – третьих, дизайн нашего исследования не позволяет наблюдать данных пациентов в течении длительного времени для мониторинга прогрессирования степени фиброза печени. Мы считаем, что этот вопрос требует изучения в дальнейшем. Несмотря на разные ограничения, общая диагностическая точность неинвазивных индексов, оцененных в настоящем исследовании соответствует другим исследованиям (18,19,24).

Заключение. НАЖБП является одним из распространенных внекишечных проявлений ВЗК. Поэтому наличие НАЖБП у пациента с ВЗК требует повышенного внимания, так как могут привести к таким осложнениям, как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома. Результаты данного исследования показывают, что возраст оказывает значительное влияние на эффективность простых неинвазивных индексов фиброза печени в диагностике прогрессирующего фиброза у пациентов с язвенным колитом.

Также полученные нами результаты являются клинически значимыми, поскольку они показывают о необходимости учета коморбидности пациента, своевременная адекватная профилактика и лечение которой могут улучшить прогноз и качество жизни пациентов с ВЗК.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1 Carr RM, Patel A, Bownik H, Oranu A, Kerner C, Praestgaard A, et al. Intestinal Inflammation Does Not Predict Nonalcoholic Fatty Liver Disease Severity in Inflammatory Bowel Disease Patients. Digestive diseases and sciences [Internet]. 2017 May 6;62(5):1354–61. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s10620-017-4495-0

2 Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Hepatology (Baltimore, Md) [Internet]. 2012 Jun;55(6):2005–23. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.25762

3 Ritaccio G, Stoleru G, Abutaleb A, Cross RK, Shetty K, Sakiani S, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Common in IBD Patients However Progression to Hepatic Fibrosis by Noninvasive Markers Is Rare. Digestive diseases and sciences [Internet]. 2021 Sep;66(9):3186–91. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32894439

4 Frasinariu OE, Ceccarelli S, Alisi A, Moraru E, Nobili V. Gut-liver axis and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: an input for novel therapies. Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver [Internet]. 2013 Jul;45(7):543–51. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2012.11.010

5 Seki E, Schnabl B. Role of innate immunity and the microbiota in liver fibrosis: crosstalk between the liver and gut. The Journal of physiology [Internet]. 2012 Feb 1;590(3):447–58. Available from: http://doi.wiley.com/10.1113/jphysiol.2011.219691

6 Wiest R, Albillos A, Trauner M, Bajaj JS, Jalan R. Targeting the gut-liver axis in liver disease. Journal of hepatology [Internet]. 2017 Nov;67(5):1084–103. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.001

7 Haderer M, Neubert P, Rinner E, Scholtis A, Broncy L, Gschwendtner H, et al. Novel pathomechanism for spontaneous bacterial peritonitis: disruption of cell junctions by cellular and bacterial proteases. Gut [Internet]. 2022 Mar;71(3):580–92. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33707230

8 Carr RM, Oranu A, Khungar V. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathophysiology and Management. Gastroenterology clinics of North America [Internet]. 2016 Dec;45(4):639–52. Available from: http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L613257225%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2016.07.003

9 Martínez-Domínguez SJ, García-Mateo S, Laredo V, Gargallo-Puyuelo CJ, Gallego Llera B, López de la Cruz J, et al. Liver Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Progression to Hepatocellular Carcinoma in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. Cancers [Internet]. 2023 Jun 27;15(13):3367. Available from: https://www.mdpi.com/2072-6694/15/13/3367

10 Lin A, Roth H, Anyane-Yeboa A, Rubin DT, Paul S. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. Inflammatory bowel diseases [Internet]. 2021 May 17;27(6):947–55. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32780094

11 1Zamani M, Alizadeh-Tabari S, Singh S, Loomba R. Meta-analysis: prevalence of, and risk factors for, non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease. Alimentary pharmacology & therapeutics [Internet]. 2022 Apr 11;55(8):894–907. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.16879

12 Le MH, Devaki P, Ha NB, Jun DW, Te HS, Cheung RC, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and risk factors for advanced fibrosis and mortality in the United States. Yu M-L, editor. PLOS ONE [Internet]. 2017 Mar 27;12(3):e0173499. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28346543

13 Zou Z-Y, Shen B, Fan J-G. Systematic Review With Meta-analysis: Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Inflammatory Bowel Disease. Inflammatory bowel diseases [Internet]. 2019 Oct 18;25(11):1764–72. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30918952

14 Glassner K, Malaty HM, Abraham BP. Epidemiology and Risk Factors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among Patients with Inflammatory Bowel Disease. Inflammatory bowel diseases [Internet]. 2017 Jun;23(6):998–1003. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28511199

15 Dyson JK, McPherson S, Anstee QM. Non-alcoholic fatty liver disease: non-invasive investigation and risk stratification. Journal of clinical pathology [Internet]. 2013 Dec;66(12):1033–45. Available from: http://jcp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jclinpath-2013-201620

16 Anstee QM, McPherson S, Day CP. How big a problem is non-alcoholic fatty liver disease? BMJ (Clinical research ed) [Internet]. 2011 Jul 18;343(jul18 1):d3897. Available from: https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.d3897

17 McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Gut [Internet]. 2010 Sep 1;59(9):1265–9. Available from: https://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gut.2010.216077

18 Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ. Comparison of Noninvasive Markers of Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology [Internet]. 2009 Oct;7(10):1104–12. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2009.05.033

19 McPherson S, Anstee QM, Henderson E, Day CP, Burt AD. Are simple noninvasive scoring systems for fibrosis reliable in patients with NAFLD and normal ALT levels? European journal of gastroenterology & hepatology [Internet]. 2013 Jun;25(6):652–8. Available from: http://journals.lww.com/00042737-201306000-00002

20 Magrì S, Paduano D, Chicco F, Cingolani A, Farris C, Delogu G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease: Beyond the natural history. World Journal of Gastroenterology [Internet]. 2019 Oct 7;25(37):5676–86. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31602167

21 McPherson S, Hardy T, Dufour J-F, Petta S, Romero-Gomez M, Allison M, et al. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. American Journal of Gastroenterology [Internet]. 2017 May;112(5):740–51. Available from: https://journals.lww.com/00000434-201705000-00021

22 Fagan KJ, Pretorius CJ, Horsfall LU, Irvine KM, Wilgen U, Choi K, et al. ELF score ≥9.8 indicates advanced hepatic fibrosis and is influenced by age, steatosis and histological activity. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver [Internet]. 2015 Jun;35(6):1673–81. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.12760

23 Barbero-Villares A, Jiménez-Ridruejo JM, Taxonera C, López-Sanromán A, Pajares R, Bermejo F, et al. Evaluation of liver fibrosis by transient elastography (Fibroscan®) in patients with inflammatory bowel disease treated with methotrexate: a multicentric trial. Scandinavian Journal of Gastroenterology [Internet]. 2012 May 10;47(5):575–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22229701

24 Petta S, Vanni E, Bugianesi E, Di Marco V, Cammà C, Cabibi D, et al. The combination of liver stiffness measurement and NAFLD fibrosis score improves the noninvasive diagnostic accuracy for severe liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver [Internet]. 2015 May;35(5):1566–73. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.12584

REFERENCES:

1 Carr RM, Patel A, Bownik H, Oranu A, Kerner C, Praestgaard A, et al. Intestinal Inflammation Does Not Predict Nonalcoholic Fatty Liver Disease Severity in Inflammatory Bowel Disease Patients. Digestive diseases and sciences [Internet]. 2017 May 6;62(5):1354–61. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s10620-017-4495-0

2 Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Hepatology (Baltimore, Md) [Internet]. 2012 Jun;55(6):2005–23. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.25762

3 Ritaccio G, Stoleru G, Abutaleb A, Cross RK, Shetty K, Sakiani S, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Common in IBD Patients However Progression to Hepatic Fibrosis by Noninvasive Markers Is Rare. Digestive diseases and sciences [Internet]. 2021 Sep;66(9):3186–91. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32894439

4 Frasinariu OE, Ceccarelli S, Alisi A, Moraru E, Nobili V. Gut-liver axis and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: an input for novel therapies. Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver [Internet]. 2013 Jul;45(7):543–51. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2012.11.010

5 Seki E, Schnabl B. Role of innate immunity and the microbiota in liver fibrosis: crosstalk between the liver and gut. The Journal of physiology [Internet]. 2012

Feb 1;590(3):447–58. Available from: http://doi.wiley.com/10.1113/jphysiol.2011.219691
6 Wiest R, Albillos A, Trauner M, Bajaj JS, Jalan R. Targeting the gut-liver axis in liver disease. Journal of hepatology [Internet]. 2017 Nov;67(5):1084–103. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.001
7 Haderer M, Neubert P, Rinner E, Scholtis A, Broncy L, Gschwendtner H, et al. Novel pathomechanism for spontaneous bacterial peritonitis: disruption of cell junctions by cellular and bacterial proteases. Gut [Internet]. 2022 Mar;71(3):580–92. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33707230
8 Carr RM, Oranu A, Khungar V. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathophysiology and Management. Gastroenterology clinics of North America [Internet]. 2016 Dec;45(4):639–52. Available from: http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L613257225%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2016.07.003
9 Martínez-Domínguez SJ, García-Mateo S, Laredo V, Gargallo-Puyuelo CJ, Gallego Llera B, López de la Cruz J, et al. Liver Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Progression to Hepatocellular Carcinoma in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. Cancers [Internet]. 2023 Jun 27;15(13):3367. Available from: https://www.mdpi.com/2072-6694/15/13/3367
10 Lin A, Roth H, Anyane-Yeboa A, Rubin DT, Paul S. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. Inflammatory bowel diseases [Internet]. 2021 May 17;27(6):947–55. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32780094
11 Zamani M, Alizadeh-Tabari S, Singh S, Loomba R. Meta-analysis: prevalence of, and risk factors for, non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease. Alimentary pharmacology & therapeutics [Internet]. 2022 Apr 11;55(8):894–907. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.16879
12 Le MH, Devaki P, Ha NB, Jun DW, Te HS, Cheung RC, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and risk factors for advanced fibrosis and mortality in the United States. Yu M-L, editor. PLOS ONE [Internet]. 2017 Mar 27;12(3):e0173499. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28346543
13 Zou Z-Y, Shen B, Fan J-G. Systematic Review With Meta-analysis: Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Inflammatory Bowel Disease. Inflammatory bowel diseases [Internet]. 2019 Oct 18;25(11):1764–72. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30918952
14 Glassner K, Malaty HM, Abraham BP. Epidemiology and Risk Factors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among Patients with Inflammatory Bowel Disease. Inflammatory bowel diseases [Internet]. 2017 Jun;23(6):998–1003. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28511199
15 Dyson JK, McPherson S, Anstee QM. Non-alcoholic fatty liver disease: non-invasive investigation and risk stratification. Journal of clinical pathology [Internet]. 2013 Dec;66(12):1033–45. Available from: http://jcp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jclinpath-2013-201620
16 Anstee QM, McPherson S, Day CP. How big a problem is non-alcoholic fatty liver disease? BMJ (Clinical research ed) [Internet]. 2011 Jul 18;343(jul18 1):d3897. Available from: https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.d3897
17 McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Gut [Internet]. 2010 Sep 1;59(9):1265–9. Available from: https://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gut.2010.216077
18 Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ. Comparison of Noninvasive Markers of Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology [Internet]. 2009 Oct;7(10):1104–12. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2009.05.033
19 McPherson S, Anstee QM, Henderson E, Day CP, Burt AD. Are simple noninvasive scoring systems for fibrosis reliable in patients with NAFLD and normal ALT levels? European journal of gastroenterology & hepatology [Internet]. 2013 Jun;25(6):652–8. Available from: http://journals.lww.com/00042737-201306000-00002
20 Magrì S, Paduano D, Chicco F, Cingolani A, Farris C, Delogu G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease: Beyond the natural history. World Journal of Gastroenterology [Internet]. 2019 Oct 7;25(37):5676–86. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31602167
21 McPherson S, Hardy T, Dufour J-F, Petta S, Romero-Gomez M, Allison M, et al. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. American Journal of Gastroenterology [Internet]. 2017 May;112(5):740–51. Available from: https://journals.lww.com/00000434-201705000-00021
22 Fagan KJ, Pretorius CJ, Horsfall LU, Irvine KM, Wilgen U, Choi K, et al. ELF score ≥9.8 indicates advanced hepatic fibrosis and is influenced by age, steatosis and histological activity. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver [Internet]. 2015 Jun;35(6):1673–81. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.12760
23 Barbero-Villares A, Jiménez-Ridruejo JM, Taxonera C, López-Sanromán A, Pajares R, Bermejo F, et al. Evaluation of liver fibrosis by transient elastography (Fibroscan®) in patients with inflammatory bowel disease treated with methotrexate: a multicentric trial. Scandinavian Journal of Gastroenterology [Internet]. 2012 May 10;47(5):575–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22229701
24 Petta S, Vanni E, Bugianesi E, Di Marco V, Cammà C, Cabibi D, et al. The combination of liver stiffness measurement and NAFLD fibrosis score improves the noninvasive diagnostic accuracy for severe liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver [Internet]. 2015 May;35(5):1566–73. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.12584

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.

Байланыс ақпараты:
Шаханова Айжан Тунгышхановна, и.о.доцент кафедры внутренних болезней и ревматологии НАО «Медицинский университет Семей». Почтовый адрес 071400 город Семей улица Абая Кунанбаева 103, Тел. 87772361697, aizhanshat@mail.ru
Шаханова Айжан Тунгышхановна, и.о.доцент кафедры внутренних болезней и ревматологии НАО «Медицинский университет Семей», http://orcid.org/0000-0001-8214-8575
Жумадилова Зауреш Кенжекановна, профессор кафедры внутренних болезней и ревматологии НАО «Медицинский университет Семей», https://orcid.org/0000-0001-6211-6154
Каскабаева Алида Шариповна, заведующая кафедры внутренних болезней и ревматологии НАО «Медицинский университет Семей», http://orcid.org/0000-0002-5184-214X
Шаханов Тунгышхан Егизханович, доцент кафедры внутренних болезней и ревматологии, НАО «Медицинский университет Семей», http://orcid.org/0000-0002-8698-7541
Муздубаева Жанна Ергалиевна, доцент кафедры внутренних болезней и ревматологии НАО «Медицинский университет Семей», http://orcid.org/0000-0002-9058-1878
Муздубаев Даулет Кайратович, резидент кафедры внутренних болезней и ревматологии НАО «Медицинский университет Семей», https://orcid.org/0000-0001-8848-4860

Information about the authors:
Aizhan Shakhanova. http://orcid.org/0000-0001-8214-8575 Assistant Professor, Department of Internal Medicine and Rheumatology, Semey Medical University, Kazakhstan, Abay Region, Semey City, 103 Abay Kunanbayev St. aizhanshat@mail.ru Шаханова Айжан, ассистент кафедры внутренних болезней и ревматологии НАО «Медицинский университета Семей»
Zauresh Zhumadilova. https://orcid.org/0000-0001-6211-6154, 0000-0001-6211-6154. ResearcherID CJS-1872-2022, Doctor of Medical Sciences, Professor, , Department of Internal Medicine and Rheumatology, Semey Medical University, Kazakhstan, Abay Region, Semey City, 103 Abay Kunanbayev St. zauresh.z@mail.ru
Alida Kasskabayeva. http://orcid.org/0000-0002-5184-214X, 0000-0002-5184-214X, Scopus Author ID 576670554500, ResearcherID CXD-5075-2022, Head of Department of Internal Medicine and Rheumatology, Semey Medical University, Kazakhstan, Abay Region, Semey City, 103 Abay Kunanbayev St., alida.71@mail.ru
Tungyshkhan Shakhanov. http://orcid.org/0000-0002-8698-7541, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Internal Medicine and Rheumatology, Semey Medical University, Kazakhstan, Abay Region, Semey City, 103 Abay Kunanbayev St., tungyshkhan.shakhanov@smu.edu.kz
Zhanna Muzdubaeva. 0000-0002-9058-1878, ResearcherID FMI-8356-2022, Scopus Author ID 57202604100, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Internal Medicine and Rheumatology, Semey Medical University, Kazakhstan, Abay Region, Semey City, 103 Abay Kunanbayev St., muzduba@mail.ru
Daulet Muzdubaev., https://orcid.org/0000-0001-8848-4860, Resident of Department of Internal Medicine and Rheumatology, Semey Medical University, Kazakhstan, Abay Region, Semey City, 103 Abay Kunanbayev St., dmuzdubayev@gmail.com
Correspondence to:
Shakhanova Aizhan, +77781775381, aizhanshakhanova@gmail.com, aizhanshat@mail.ru. Address: F17G0D4 (071400) Kazakhstan, Abay Region, Semey City, 103 Abay Kunanbayev St.

Получена: 10.03.2023 / Принята: 07.08.2023 / Опубликована online: 31.08.2023
УДК 615.015; 615.035.4; 615.281; 615.035.1/.9
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.51.32.017

Александр Е. Гуляев[1], Зарина Т. Шульгау[1], Татьяна Н. Криворучко[1], Жаныбек Т. Бокебаев[2], Ерлан М. Раманкулов[1]
[1]ТОО «Национальный центр биотехнологии», г. Астана, Казахстан
[2]НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Казахстан

ПРИМЕНЕНИЕ ПЛЕОТРОПНЫХ ЭФФЕКТОВ АНТИБИОТИКОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ SARS-COV-2

Резюме: Пандемия COVID-19 резко обострила вопрос рациональности и обоснованности антбиотикотерапии в ситуациях, когда у врачей нет полной уверенности в решающей значимости бактериального фактора в развитии патологии. Именно широта использования антибиотиков в лечении пациентов с Covid-19, даже без явных признаков присоединения вторичной бактериальной инфекции, явилась побудительным мотивом попытки описать плеотропные свойства антибиотиков. В широкой медицинской практике под плейотропией понимают множественность эффектов одного и того же лекарственного средства. Помимо, безусловного антибактериального эффекта, антибиотики обладают некоторыми противовирусными свойствами.
Цель: Рассмотреть дополнительные эффекты антибиотиков и попытаться показать, что формально есть основания для рассмотрения возможности применения плеотропных свойств антибиотиков при инфекции SARS-CoV-2.
Стратегия поиска: Проведен обзор литературы — публикаций отечественных и зарубежных исследователей, посвященных антибактериальной терапии при COVID-19 с использованием научных поисковых библиотечных баз данных PubMed, Web of science, Medline, Cochrane, Elibrary. Основной отбор материалов осуществлялся по ключевым словам с учетом критериев включения и исключения. Всего было отобрано 97 литературных источников, в которых рассматривались данные о плеотропных свойствах различных групп антибиотиков. Также проанализирированы публикации о применении антибиотиков при пандемии COVID-19.
Обсуждение: В настоящем обзоре, предприняты попытались показать, что некоторые антибиотики, помимо их антибиотической активности, обладают плеотропными свойствами, среди которых выделяется антивирусный эффект, иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства. По мнению авторов, есть определенные и особые основания выделять некоторые антибиотики в качестве кандидатных соединений для исследования на активность против инфекции SARS-CoV-2 и в качестве кандидатных соединений, препятствующих развитию и формированию легочного фиброза при вирусных пневмониях.
Ключевые слова: пандемия, антибактериальная терапия, доказательная база, плеоторопный эффект, противовирусная активность.

Alexander E. Gulyaev[1], Zarina T. Shulgau[1], Tatyana N. Krivoruchko[1], Zhanybek T. Bokebayev[2], Yerlan M. Ramankulov[1].
1"National Center for Biotechnology" LLP
2"Astana Medical University" NJSC

THE USE OF PLEIOTROPIC EFFECTS OF ANTIBIOTICS IN THE TREATMENT SARS-COV-2

Resume: The COVID-19 pandemic has sharply exacerbated the question of the rationality and validity of antibiotic therapy in situations where doctors do not have full confidence in the decisive importance of the bacterial factor in the development of pathology. It is the breadth of use of antibiotics in the treatment of patients with

Александр Е.Гуляев[1], Зарина Т. Шульгау[1], Татьяна Н. Криворучко[1], Жаныбек Т. Бокебаев[2], Ерлан М. Раманкулов[1].
[1]«Ұлттық Биотехнология Орталығы» ЖШС
[2]«Астана медициналық университеті» КЕАҚ

ЕМДЕУДЕ АНТИБИОТИКТЕРДІҢ ПЛЕЙОТРОПТЫ ӘСЕРІН ҚОЛДАНУ SARS-COV-2

Түйін: COVID-19 пандемиясы дәрігерлер патологияның дамуындағы бактериялық фактордың шешуші маңыздылығына толық сенімсіз жағдайларда антибиотикалық терапияның ұтымдылығы мен негізділігі туралы мәселені күрт ушықтырды. Антибио-

Covid-19, even without obvious signs of secondary bacterial infection, that was the motive for trying to describe thepleiotropic properties of antibiotics. In broad medical practice, pleiotropy is understood as the plurality of effects of the same drug. In addition to the unconditional antibacterial effect, antibiotics have some antiviral properties.
Aim: To c onsider the additional effects of antibiotics and try to show that there is formal evidence to consider the possibility of using the pleiotropic properties of antibiotics in SARS-CoV-2 infection.
Search strategy: A review of the literature was carried out - publications of domestic and foreign researchers on antibiotic therapy for COVID-19 using scientific search library databases PubMed, Web of science, Medline, Cochrane, Elibrary. The main selection of materials was carried out by keywords, taking into account the inclusion and exclusion criteria. A total of 97 literature sources were selected, which considered data on the pleiotropic properties of various groups of antibiotics. Publications on the use of antibiotics during the COVID-19 pandemic were also analyzed.
Discussion: In this review, an attempt was made to show that some antibiotics, in addition to their antibiotic activity, have pleiotropic properties, among which antiviral effect, immunomodulatory and anti-inflammatory properties stand out. According to the authors, there are certain and special reasons to single out some antibiotics as candidate compounds for testing for activity against SARS-CoV-2 infection and as candidate compounds that prevent the development and formation of pulmonary fibrosis in viral pneumonias.
Keywords: pandemic, antibiotic therapy, evidence base, pleotropic effect, antiviral activity.

тиктердің плейотропты қасиеттерін сипаттауға талпынуға себеп болған екіншілік бактериялық инфекцияның айқын белгілері болмаса да, Ковид-19 барнауқастарды емдеуде антибиотиктерді қолданудың кеңдігі. Кең медициналық тәжірибеде плейотропия бір препараттың әсерлерінің көптігі ретінде түсініледі. Сөзсіз бактерияға қарсы әсерден басқа, антибиотиктер кейбір вирусқа қарсы қасиеттерге ие.
Мақсаты: Антибиотиктердің қосымша әсерін қарастыру және SARS-CoV-2 инфекциясы кезінде антибиотиктердің плеотропты қасиеттерін қолдануды қарастыруға ресми негіз бар екенін көрсетуге тырысу.
Іздеу стратегиясы: Әдебиетке шолу жасалды - PubMed, Web of Science, Medline, Cochrane, Elibrary ғылыми іздестіру кітапханасының дерекқорларын пайдалана отырып, отандық және шетелдік зерттеушілердің COVID-19 антибиотикалық терапиясы бойынша жарияланымдары. Материалдардың негізгі таңдауы қосу және алып тастау критерийлерін ескере отырып, түйінді сөздер арқылы жүзеге асырылды. Антибиотиктердің әртүрлі топтарының плейотропты қасиеттері туралы деректер қарастырылған барлығы 97 әдебиет көзі таңдалды. Сондай-ақ COVID-19 пандемиясы кезінде антибиотиктерді қолдану туралы жарияланымдар талданды.
Талқылау: Бұл шолуда кейбір антибиотиктердің антибиотикалық белсенділігінен басқа плейотропты қасиеттері бар екенін көрсетуге әрекет жасалды, олардың арасында вирусқа қарсы әсері, иммуномодуляциялық және қабынуға қарсы қасиеттері ерекше. Авторлардың пікірінше, кейбір антибиотиктерді SARS-CoV-2 инфекциясына қарсы белсенділікті сынауға үміткер қосылыстар ретінде және вирустық пневмонияларда өкпе фиброзының дамуы мен қалыптасуына кедергі келтіретін үміткер қосылыстар ретінде бөлудің белгілі және ерекше себептері ба.
Түйінды сөздер: пандемия, антибиотикалық терапия, дәлелдемелік база, плеотропты әсер, вирусқа қарсы белсенділік.

Введение. Совершенно очевидно, что пандемия резко увеличила актуальность проблем использования антибиотиков. Информация об использовании антибиотиков у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 достаточно скудно представлена в доступной литературе. Уже первое исследование в Ухане, в котором сообщалось об исходах и лечении 191 пациента, госпитализированного по поводу Covid-19 [1], выявило, что 50% смертей были связаны с вторичными бактериальными инфекциями. Таким образом, антибиотики, очевидно, являются решающей защитой от смертности у пациентов с Covid-19. Например, Chen et al. al. [2] сообщили, что 15% пациентов с COVID-19 получали противогрибковое лечение и 71% получали лечение антибиотиками, 25% из которых лечились одним антибиотиком и 45% - комбинированной терапией. В качестве антибиотиков использовали цефалоспорины, хинолоны, карбапенемы, тигециклин (против MRSA) и линезолид. Ван и др. [3] пояснили, что многие больные получали антибактериальную терапию, такую как моксифлоксацин (64%), цефтриаксон (25%) и азитромицин (18%).
В китайских госпиталях пациентам с COVID-19 внутривенно вводили антибиотики в 57% и противогрибковые препараты в 3%, соответственно, но практически 100% пациентов получали антибиотики любым способом, а противовирусное лечение получали в 93% случаев [4]. В мета-анализе девятнадцать клинических исследований, в которых были представлены данные от 2834 пациентов [5] средний показатель использования антибиотиков составил 74%. Широкое использование антибиотиков среди госпитализированных пациентов с Covid-19, в основном носит эмпирический характер, доказанной эффективности этой практики нет, но не применить антибиотики даже без доказательной базы, естественно, врачи, не могут. Понятно, что формирование доказательной базы в этом отношении, мы надеемся, дело недалекого будущего. Итак, пандемия резко обострила вопрос рациональности и обоснованности применения антибиотиков в ситуациях, когда у

врачей нет полной уверенности в решающей значимости бактериального фактора в развитии патологии. В данном обзоре мы, не затрагивая собственно, противобактериальных эффектов антибиотиков, которые, безусловно, являются основными, хотели бы обратиться к их плеотропным эффектам (исходно в генетике - множественность фенотипических проявлений гена, в общей фармакологии – множественность проявления механизма действия). В первую очередь мы намереваемся рассмотреть некоторые противовирусные эффекты антибиотиков.

Именно широта использования антибиотиков в лечении пациентов с Covid-19, даже без явных признаков присоединения вторичной бактериальной инфекции, явилась побудительным мотивом попытки описать дополнительные эффекты антибиотиков.

Цель: Рассмотреть дополнительные эффекты антибиотиков и попытаться показать, что формально есть основания для рассмотрения возможности применения плеотропных свойств антибиотиков при инфекции SARS-CoV-2.

Стратегия поиска: Проведен обзор литературы — публикаций отечественных и зарубежных исследователей, посвященных антибактериальной терапии при COVID-19, с использованием научных поисковых библиотечных баз данных PubMed, Web of science, Medline, Cochrane, Elibrary. Основной отбор материалов осуществлялся по ключевым словам с учетом критериев включения и исключения. Всего было отобрано 97 литературных источников, в которых рассматривались данные о плеотропных свойствах различных групп антибиотиков. Также, проанализированы публикации о применении антибиотиков при пандемии COVID-19.

Результаты поиска и обсуждение:

К антибиотикам, плеотропное в частности, противовирусное действие которых описано, относятся в первую очередь макролиды и тетрациклины, а также возможно, клиндамицин, гликопептидные антибиотики, фторхинолоны и некоторые новые антибиотики.

Сходный механизм действия (подавление синтеза микробного белка, за счет связи с субъединицей 50S рибосомной РНК для азитромицина и клиндамицина; либо с 30S-субъединицей рибосомной РНК для доксициклина) [6,7] характеризуют все рассматриваемые антибиотики.

Безусловно, описание можно начать с азитромицина, поскольку именно этот антибиотик, видимо, наиболее часто используется во время пандемии.

Следует указать, что плейотропный эффект макролидов, эритромицина в частности, использовался и раньше для лечения хронических заболеваний дыхательных путей, таких как диффузный бронхиолит, бронхиальная астма и хронический синусит. Причем, было понимание, что терапевтические преимущества эритромицина в этих случаях выходят за рамки его антибиотических свойств и связаны с механизмами, ответственными за плейотропный эффект, включавший ингибирование миграции нейтрофилов [8,9], подавление продукции IL-8 [10] и ингибирующее действие на секрецию Cl [11].

К настоящему времени плеотропное действие азитромицина - это иммуномодулирующий эффект и противовирусное действие, имеет уже доказанную клиническую пользу у пациентов с COVID-19 [12,13].

Изначально обоснованием использования азитромицина у пациентов с SARS-CoV-2 стало обнаружение клинических доказательств его противовирусного действия [14]. Так, азитромицин ингибировал репликацию вируса со значением EC50 2,12 мкМ, а его значение CC50 составляет > 40 мкМ [15]. Его противовирусная активность была продемонстрирована in vitro и / или in vivo на большом количестве вирусов: Эбола, Зика, респираторно-синцитиальный вирус, вирус гриппа H1N1, энтеровирус и риновирус [16,17,18,19, 20,21,22,23,24,25].

Активность азитромицина против респираторно-синцитиального вируса была продемонстрирована в рандомизированном клиническом исследовании на младенцах [26]. Для этого антибиотика зафиксирован синергетический противовирусный эффект против SARS-CoV-2 в сочетании с гидроксихлорихином как in vitro, так и в клинических условиях [27].

Противовирусная активность азитромицина, по-видимому, имеет широкий спектр действия. Азитромицин снижает проникновение вируса в клетки [28,29]. Кроме того, он может усиливать иммунный ответ против вирусов за счет нескольких дополнительных механизмов. Азитромицин регулирует выработку интерферонов типа I и III (особенно интерферона-β и интерферона-λ) и генов, участвующих в распознавании вирусов, таких как MDA5 и RIG-I [30,31,32,33,34]. Эти механизмы повсеместно участвуют во врожденном ответе против инфекционных агентов и, возможно, против SARS-CoV-2.

Сообщалось также, что азитромицин снижает выработку маркеров воспаления и увеличивает способность макрофагов к фагоцитозу [35,36]. Как и большинство макролидных антибиотиков, азитромицин снижают выработку провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и TNF-α [37]. Также документально подтверждено, что обработка клеток содержащих вирусы азитромицином (1–100 мкМ) снижает базальные уровни секреции IL-8 [38].

Для азитромицина определены множественные иммуномодулирующие эффекты, которые могут обеспечить эффективность и на поздних стадиях заболевания, включая ингибирование продукции провоспалительных цитокинов, ингибирование притока нейтрофилов, индукцию регуляторных функций макрофагов и изменения аутофагии. Это должно приводить к снижению притока нейтрофилов, уменьшению воспаления и уменьшению фиброзного повреждения легких, что коррелировало с улучшением заболеваемости и

выживаемости в эксперименте [39,40].

Изучение тетрациклинов как противовирусных агентов также открывает интересное поле в микробиологической терапии. Первое доступное сообщение о противовирусной активности тетрациклина появилось, когда Negrette et al. сообщили между 1960 и 1970 годами, что тетрациклины обеспечивают защиту от нескольких вирусов. В этом отношении клинический опыт продемонстрировал полезную роль тетрациклина в эпидемиях вируса венесуэльского энцефалита лошадей (VEE) и инфекционного мононуклеоза (Маракайбо, Венесуэла), а также при других вирусных состояниях [41,42,43,44,45,46,47].

Для тетрациклинов достаточно давно известна антирадикальная активность в отношении активных форм кислорода (АФК). Доксициклин, миноциклин, ряд других тетрациклинов имеют фенольное кольцо, которое может связываться с этими радикалами и устранять их, оставляя стабильный, нереактивный фенольный радикал [48].

Антиапоптическая способность тетрациклинов может быть связана со способностью тетрациклинов ингибировать каспазы (снижение экспрессии каспазы-1 и/или каспазы-3) и индуцировать стабилизацию митохондрий (ингибирование высвобождения цитохрома С в культуре клеток) [49,50,51].

Еще одно свойство тетрациклинов - их противовоспалительная способность. Тетрациклины могут быть антипротеолитическими средствами и ингибиторами АФК и, следовательно, могут оказывать противовоспалительное действие. Тетрациклины связаны с ингибированием провоспалительных цитокинов и АФК, кроме того, тетрациклины могут ингибировать ферменты, такие как панкреатическая и непанкреатическая фосфолипаза А2, которые участвуют в воспалительных процессах [52]. Миграция лейкоцитов имеет решающее значение для возникновения воспалительных процессов. Тетрациклины могут ингибировать миграцию нейтрофилов [53], а также адгезию лейкоцитов и пролиферацию лимфоцитов [54]. Многие противовоспалительные эффекты тетрациклинов связаны с их способностью подавлять функции фактора транскрипции NF-κB. [55,56].

Основное плеотропное действие тетрациклинов – противовирусное. В последние десятилетия миноциклин и доксициклин интенсивно изучались на предмет их противовирусной активности. Lemaitre и др. [57] сообщили, что тетрациклины обладают защитным действием против вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), предотвращая цитопатические эффекты вируса на лимфобластные Т-клетки человека. Другие исследования показали, что ингибирование микроглии с помощью тетрациклина в культуре клеток снижает продукцию ВИЧ этими клетками [58].

Обнаружен, также, эффект в отношении флавивирусных инфекций. Тетрациклины подавляли репликацию вируса Западного Нила (WNV) в культивируемых нервных клетках человека, предотвращая индуцированный вирусом апоптоз [59]. При экспериментальном заражении мышей вирусом японского энцефалита (JEV) миноциклин уменьшал апоптоз нейронов, активацию микроглии, активацию каспаз, продукцию провоспалительных медиаторов головного мозга и репликацию вируса [60]. Вирус Крымско-Конго геморрагической лихорадки является членом семейства вирусов геморрагической лихорадки, а его нуклеопротеин является ключевым белком в репликации вируса. Миноциклин и доксициклин могут ингибировать этот белок, замедляя репликацию вируса [61].

Исследования доксициклина продемонстрировали важность белка p53 в противовирусном ответе против нескольких вирусов, включая вирус везикулярного стоматита (VSV) [62] и вируса гриппа [63].

Тетрациклины (например, тетрациклин, галогенированные тетрациклины, доксициклин и миноциклин) представляют собой высоколипофильные антибиотики, которые, как известно, хелатируют соединения цинка на матриксных металлопротеиназах (ММП). Некоторые функции коронавирусов связаны с комплексом ММП хозяина, включая репликацию [64]. Следовательно, цинк-хелатные свойства тетрациклинов могут также способствовать подавлению инфекций SARS-CoV-2 у людей, ограничивая их способность к репликации в организме хозяина. Тетрациклины также могут ингибировать репликацию РНК вирусов с одноцепочечной РНК с положительным смыслом [65], таких как SARS-CoV-2, и они могут подавлять путь NF-κB, снижая уровни воспалительных цитокинов, таких как TNF-α, IL-1β и IL-6, индуцированные SARS-CoV-2. Кроме того, тетрациклины выделяются как потенциальные ингибиторы основной протеазы SARS-CoV-2 [66]. В этом контексте различные исследователи предложили использовать тетрациклины в качестве потенциальных терапевтических агентов для лечения COVID-19 [67,68].

Влияние тетрациклинов на апоптоз в отношении их противовирусной активности может быть противоречивым в контексте типа вируса и стадии клеточной инфекции. Тетрациклины могут ингибировать апоптоз, так миноциклин снижает/ингибирует несколько важных медиаторов воспаления и апоптоза, включая белок группы 1 с высокой подвижностью (HMGB1) медиатор воспаления и поли(АДФ-рибоза) полимераза-1 (PARP-1), но также определно, что тетрациклины могут и вызывать апоптоз [69,70]. Сообщалось, что SARS-CoV-2 вызывает апоптоз в инфицированных клетках [71], и влияние тетрациклина на этот процесс остается неизвестным.

Создается впечатление, что в настоящее время плеотропные свойства миноциклина, не связанные с его антибиотиотическим эффектом, представляют наибольший интерес [72]. Это относится в первую очередь к противовоспалительным и антиапоптотическим свойствам. Сообщалось о нейропротекторных и кардиопротекторных свойствах, в настоящее время зарегистри-

ровано 232 клинических исследования (ишемия миокарда, неврологические и психические расстройствами, а также астма, почечная недостаточность, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, ишемический инсульт) миноциклина в США (Clinical Trials.gov) [73,74]. В литературе было выявлено множество причин в поддержку использования доксициклина и тетрациклинов в целом для лечения или профилактики инфекции SARS-CoV-2, есть упоминания и относительно антифибротического потенциала тетрациклинов. Установлено, что введение доксициклина мышам с блеомициновой моделью легочного фиброза позволило существенно ослабить выраженность фибротических признаков [75]. Таким образом, было предположено, что доксициклин может быть полезен для замедления легочного фиброза за счет биологической активности, отличной от антибактериальной. Экспериментальным подтверждением антифибротического потенциала доксициклина можно считать результаты Owens et al [76], Shapira, L., et al. [77] на моделях с торможением под действием доксициклина фиброза легких, вызываемого липополисахаридом. Более того, как ранее указывалось, доксициклин подавляет высвобождение активных форм кислорода, апоптоз [78] и снижает хемотаксис нейтрофилов [79], это также можно считать препятствием развитию фиброза легких.

Совершенствование противовирусных свойств тетрациклинов является предметом исследований и в настоящее время. В качестве противовирусного препарата-кандидата для профилактики легочного фиброза при пневмонии, вызванной COVID-19, предложен химически модифицированный тетрациклин под условным названием COL-3 [80] (результаты пока не опубликованы).

Антибиотик клиндамицин был идентифицирован с помощью компьютерных средств как потенциальный ингибитор TMPRSS2 (Transmembrane protease serine 2 - блокирует слияние вирусных мембран, обеспечиваемое белком S MERS-CoV, с клеткой-хозяином Calu-3 легких) и, таким образом, он потенциально может мешать стадии проникновения вируса в клетки [81].

Другие возможные причины использования клиндамицина у пациентов с COVID-19 могут быть связаны с его противовоспалительным и иммуномодулирующим действием. Сообщалось, что клиндамицин модулирует продукцию цитокинов в макрофагах, стимулированных липополисахаридами, снижает TNF-α и IL-1β, подавляет хемотаксис полиморфно-ядерных лейкоцитов, уменьшает воспаление и увеличивает поглощение микроорганизмов фагоцитарными клетками хозяина [82].

Таким образом, наличие именно иммуномодулирующих свойств у клиндамицина являются основанием для его апробации против воспалительных проявлений, ведущих к интерстициальному заболеванию легких [83,84].

Гликопептидные антибиотики. Тейкопланин и далбаванцин являются клинически одобренными гликопептидными антибиотиками, применяемыми внутривенно. Но оба соединения проявляют выраженный ингибирующий эффект против инфекции SARS-CoV (препятствуют слиянию) в клетках HEK293T (тейкопланин IC50: 3,76 ± 1,1 мкМ; далбаванцин; 9,64 ± 1,3 мкМ) [85]. Считается, что гликопептидные антибиотики и их производные, такие как тейкопланин, оритаванцин и далбаванцин, могут быть использованы для лечения COVID-19, поскольку было показано, что эти антибиотики ингибируют несколько коронавирусов, таких как SARS-COV, MERS-COV, SARS-COV2 и другие РНК вирусы в оболочке в лабораторных условиях. Гликопептиды и их производные продемонстрировали ингибирующее действие на транскрипцию-репликацию вирусоподобных частиц. Это может указывать на тормозящее действие гликопептидов на репликацию SARS-COV2 [86,87,88]. Недавнее когортное исследование, проведенное на 21 пациенте с тяжелой формой COVID-19, которые получали тейкопланин 6 мг/кг каждые 24 часа (ударная доза каждые 12 часов для трех доз) в течение 7–12 дней, показало, что препарат можно рассматривать как потенциальный препарат в отношении COVID-19 после достижения полного избавления от вируса [89].

Сведения о плеотропных эффектах есть и относительно фторхинолонов. Есть сообщения, что респираторные хинолоны, такие как тосуфлоксацин, спарфлоксацин и левофлоксацин помимо антибактериальной активности также действуют как иммуномодуляторы [90,91], антиоксидантные агенты [92] и регуляторы оксида азота (NO) [93]. Эти результаты закономерно привели к выводу, что фторхинолоны могут иметь потенциал ингибирования пневмоний, вызванных вирусами, благодаря плейотропным эффектам [94]. Результаты, полученные на моделях вирусных пневмоний [95], показывают, что левофлоксацин обладает мощными антиоксидантными и антинитратными свойствами, которые значительно уменьшают повреждения легких, вызываемые вирусами, и, следовательно, улучшают выживаемость мышей, инфицированных вирусом гриппа H1N1 без изменения титра вируса.

В недавнем исследовании [96], эффективность и клеточная токсичность четырех фторхинолонов (эноксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин и моксифлоксацин), были оценены на клетках Vero и клетках A549, сконструированных для сверхэкспрессии ACE2, рецептора входа SARS-CoV-2. Все четыре фторхинолона подавляли репликацию SARS-CoV-2 при высоких микромолярных концентрациях в обоих типах клеток, при этом эноксацин демонстрировал самое низкое значение эффективной концентрации 50 (EC50) 126,4 мкМ в клетках Vero. Эноксацин также подавлял репликацию MERS-CoV-2 в клетках Vero при высоких микромолярных концентрациях. Клеточная токсичность левофлоксацина не была обнаружена ни в одном из типов клеток. В клетках Vero минимальная токсичность

наблюдалась после обработки ≥37,5 мкМ эноксацина и 600 мкМ ципрофлоксацина. Токсичность для обоих типов клеток была обнаружена после обработки моксифлоксацином ≥300 мкМ. Таким образом, эти результаты предполагают, что способность фторхинолонов подавлять репликацию SARS-CoV-2 и MERS-CoV в культивируемых клетках ограничена.

В последние годы появился новый антибиотик Карримицин с противобактериальным и противовирусным действием. В 2019 году Национальным управлением медицинских продуктов Китая для лечения инфекций верхних дыхательных путей, в том числе и SARS-CoV-2, был зарегистрирован интересный антибиотик (карримицин) под торговым названием «Bite» [Trialsitenews, 2020]. Началось рандомизированное (1:1), многоцентровое открытое контролируемое клиническое исследование фазы 3 (NCT04286503) на 520 пациентах с COVID-19 с использованием карримицина (экспериментальная группа) и лопинавира/ ритонавирам или арбидола или хлорохин фосфата (активная группа сравнения). (Clinicaltrials.Gov, 2020k) [97].

Заключение

В заключении хотелось бы указать на особенный и чрезвычайно интересный раздел науки - исследование иммуномодулирующего потенциала антибактериальных средств, т.е., их действие антибиотиков на фагоциты. Не исключено, что именно это и лежит в основе плеотропных эффектов антибиотиков. Терапевтическая значимость наблюдаемых эффектов и перспективы будущих исследований, безусловно, вызовет больше вопросов, чем ответов.

Иммуномодуляция, все еще находится в зачаточном состоянии, а сама антибиотикотерапия находится на стадии становления, только сейчас приближается к зрелости. Многие современные антибактериальные агенты не раскрыли всех своих граней, и новые противомикробные агенты прибывают.

Рассуждения о философии плеотропных эффектов антибиотиков можно свести к крайне интересной и крайне малоизученной области химиотерапии – вероятность модуляция антибиотической активности фагоцитами и модуляции антибактериальной активности фагоцитов антибиотиками. Неизбежность взаимовлияния противобактериальных внешних агентов и основой внутренней противобактериальной системы очевидна, но пока в этой области мы видим только верхушку айсберга.

Ещё одна, совершенно отдельная и очень важная проблема – взаимодействие антибиотиков, бактерий и вирусов в микробиоме и вироме. К настоящему времени – это только слегка приоткрывающаяся дверь, за которой много необычных и парадоксальных явлений ждут нашего внимания.

Таким образом, в настоящем обзоре мы попытались показать, что некоторые антибиотики, помимо их антибиотической активности, обладают плеотропными свойствами, среди которых выделяется антивирусный эффект, иммуномодулирующие и противовоспалительными свойства. По нашему мнению, есть определенные и особые основания выделять некоторые антибиотики в качестве кандидатных соединений для исследования на активность против инфекции SARS-CoV-2 и в качестве кандидатных соединений, препятствующих развитию и формированию легочного фиброза при вирусных пневмониях.

В целом, пока немного доказательств того, что антибиотики могут оказывать прямое воздействие на вирусные инфекции, в частности на SARS-CoV-2. Однако нельзя исключать их клиническую пользу без дальнейших целенаправленных клинических исследований. Проведение таковых представляется, бесспорно, важным.

Данное исследование профинансировано Комитетом науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан, грант «Поиск среди био- и синтетических антиоксидантов новых биологически активных субстанций способных тормозить развитие фиброза легких» (ИРН AP09260159).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 F.Zhou,T.Yu, R.Du,G.Fan,Y.Liu,Z.Liu,et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study The Lancet., 395 (10229) (2020), pp. 1054-1062.

2 Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020 Feb 15; 395(10223):507-513.

3 Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020 Mar 17; 323(11):1061-1069.

4 Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020 Feb 15; 395(10223):497-506.

5 Marie Chedid, Rami Waked, Elie Haddad, et al. Antibiotic usage in 2019 coronavirus disease (Covid-19) treatment: a rapid review on frequency, indications, and efficacy. Journal of Infection and Public Health Available online 9 February 2021 https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.02.001.

6 Fohner AE, Sparreboom A, Altman RB, Klein TE PharmGKB summary: Macrolide antibiotic pathway, pharmacokinetics/pharmacodynamics. Pharmacogenet Genomics. 2017 Apr; 27(4):164-167.

7 Dinos GP The macrolide antibiotic renaissance. Br J Pharmacol. 2017 Sep; 174(18):2967-2983.

8 Labro MT, el Benna J. Effects of anti-infectious agents on polymorphonuclear neutrophils. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1991; 10(2):124–31.

9 Oda H, Kadota J, Kohno S, Hara K. Erythromycin inhibits neutrophil chemotaxis in bronchoalveoli of diffuse panbronchiolitis. Chest. 1994; 106(4):1116–23.

10 Kadota J, Sakito O, Kohno S, Sawa H, Mukae H, Oda H, et al. A mechanism of erythromycin treatment in patients with diffuse panbronchiolitis. Am Rev Respir Dis. 1993; 147(1):153–9.

11 Tamaoki J, Isono K, Sakai N, Kanemura T, Konno K. Erythromycin inhibits Cl secretion across canine tracheal epithelial cells. Eur Respir J. 1992; 5(2):234–8.

12 Vincent J. Venditto, Dalia Haydar, Ahmed Abdel-Latif, et al. Immunomodulatory Effects of Azithromycin Revisited: Potential Applications to COVID-19 Front Immunol. 2021; 12: 574425. Published online 2021 Feb 12. doi: 10.3389/fimmu.2021.574425.

13 Janet Sultana, Paola Maria Cutroneo, Salvatore Crisafulli, Gabriele Puglisi, Gaetano Caramori, Gianluca Trifirò Azithromycin in COVID-19 Patients: Pharmacological Mechanism, Clinical Evidence and Prescribing Guidelines Drug Saf. 2020 Jul 21: 1–8.

14 Dimitri Poddighe, Mohamad Aljofan Clinical evidences on the antiviral properties of macrolide antibiotics in the COVID-19 era and beyond Antiviral Chemistry and Chemotherapy 2020, Vol. 0: 1–14.
15 Touret F, Gilles M, Barral K, Nougairède A, van Helden J, Decroly E, de Lamballerie X, Coutard B In vitro screening of a FDA approved chemical library reveals potential inhibitors of SARS-CoV-2 replication. Sci Rep. 2020 Aug 4; 10(1):13093.
16 Du X, Zuo X, Meng F, Wu F, Zhao X, Li C, Cheng G, Qin FX Combinatorial screening of a panel of FDA-approved drugs identifies several candidates with anti-Ebola activities. Biochem Biophys Res Commun. 2020 Feb 19; 522(4):862-868.
17 Retallack H, Di Lullo E, Arias C, Knopp KA, Laurie MT, Sandoval-Espinosa C, et al. Zika virus cell tropism in the developing human brain and inhibition by azithromycin. Proc Natl Acad Sci USA. 2016;113:14408–14413.
18 Wu YH, Tseng CK, Lin CK, Wei CK, Lee JC, Young KC. ICR suckling mouse model of Zika virus infection for disease modeling and drug validation. PLoS Negl Trop Dis. 2018;12:e0006848. doi: 10.1371/journal.pntd.0006848.
19 Li C, Zu S, Deng YQ, Li D, Parvatiyar K, Quanquin N, et al. Azithromycin protects against Zika virus infection by upregulating virus-induced type I and III interferon responses. Antimicrob Agents Chemother. 2019 doi: 10.1128/aac.00394-19.
20 Tran DH, Sugamata R, Hirose T, Suzuki S, Noguchi Y, Sugawara A, et al. Azithromycin, a 15-membered macrolide antibiotic, inhibits influenza (H1N1)pdm09 virus infection by interfering with virus internalization process. J Antibiot (Tokyo). 2019;72:759–768.
21 Mosquera RA, De Jesus-Rojas W, Stark JM, Yadav A, Jon CK, Atkins CL, et al. Role of prophylactic azithromycin to reduce airway inflammation and mortality in a RSV mouse infection model. Pediatr Pulmonol. 2018; 53:567–574.
22 Beigelman A, Isaacson-Schmid M, Sajol G, Baty J, Rodriguez OM, Leege E, et al. Randomized trial to evaluate azithromycin's effects on serum and upper airway IL-8 levels and recurrent wheezing in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. J Allergy Clin Immunol. 2015;135:1171–1178.
23 Andreani J, Le Bideau M, Duflot I, Jardot P, Rollanda C, Boxberger M, et al. In vitro testing of hydroxychloroquine and azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect. Microb Pathog. 2020;25(145):104228. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104228.
24 Zeng S, Meng X, Huang Q, Lei N, Zeng L, Jiang X, et al. Spiramycin and azithromycin, safe for administration to children, exert antiviral activity against enterovirus A71 in vitro and in vivo. Int J Antimicrob Agents. 2019;53:362–369.
25 Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020 doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
26 Beigelman A, Isaacson-Schmid M, Sajol G, Baty J, Rodriguez OM, Leege E, et al. Randomized trial to evaluate azithromycin's effects on serum and upper airway IL-8 levels and recurrent wheezing in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. J Allergy Clin Immunol. 2015;135:1171–1178.
27 Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020 doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
28 Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Clin Infect Dis. 2020 doi: 10.1093/cid/ciaa237.
29 Tran DH, Sugamata R, Hirose T, Suzuki S, Noguchi Y, Sugawara A, et al. Azithromycin, a 15-membered macrolide antibiotic, inhibits influenza (H1N1)pdm09 virus infection by interfering with virus internalization process. J Antibiot (Tokyo). 2019;72:759–768.
30 Li C, Zu S, Deng YQ, Li D, Parvatiyar K, Quanquin N, et al. Azithromycin protects against Zika virus infection by upregulating virus-induced type I and III interferon responses. Antimicrob Agents Chemother. 2019 doi: 10.1128/aac.00394-19.
31 Zeng S, Meng X, Huang Q, Lei N, Zeng L, Jiang X, et al. Spiramycin and azithromycin, safe for administration to children, exert antiviral activity against enterovirus A71 in vitro and in vivo. Int J Antimicrob Agents. 2019;53:362–369.
32 Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020 doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
33 Schögler A, Kopf BS, Edwards MR, Johnston SL, Casaulta C, Kieninger E, et al. Novel antiviral properties of azithromycin in cystic fibrosis airway epithelial cells. Eur Respir J.2015;45:428–39.
34 Menzel M, Akbarshahi H, Bjermer L, Uller L. Azithromycin induces anti-viral effects in cultured bronchial epithelial cells from COPD patients. Sci Rep. 2016;6:28698. doi: 10.1038/srep28698.
35 Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, Sloos JH, van Haren EH, Koppers RJ, van der Werf TS, Boersma WG Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. JAMA. 2013 Mar 27; 309(12):1251-9.
36 Feola DJ, Garvy BA, Cory TJ, Birket SE, Hoy H, Hayes D Jr, Murphy BS Azithromycin alters macrophage phenotype and pulmonary compartmentalization during lung infection with Pseudomonas. Antimicrob Agents Chemother. 2010 Jun; 54(6):2437-47.
37 Min JY, Jang YJ Macrolide therapy in respiratory viral infections. Mediators Inflamm. 2012; 2012():649570.
38 Poschet J., Perkett E., Timmins G., Deretic V. Azithromycin and ciprofloxacin have a chloroquine-like effect on respiratory epithelial cells. bioRxiv. 2020 doi: 10.1101/2020.03.29.008631.
39 Kawamura K, Ichikado K, Suga M, Yoshioka M. Efficacy of azithromycin for treatment of acute exacerbation of chronic fibrosing interstitial pneumonia: a prospective, open-label study with historical controls. Respiration. 2014;87:478–484.
40 Bush A, Cunningham S, de Blic J, Barbato A, Clement A, Epaud R, on behalf of the chILD-EU Collaboration et al. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. Thorax. 2015;70:1078–1084.
41 Negrette A (1960) Encefalitis epidémica. Invest Clin 1:13–34.
42 Negrette A, Mosquera J (1974) Epidemia de encefalitis de 1959 en Maracaibo (San Francisco), Estado Zulia, Venezuela. Manifestaciones clínicas y terapéutica antibiótica. Invest Clin 15:11–44.
43 Negrette A, Maso-Dominguez J, Rolling CL (1964) Mononucleosis Infecciosa epidémica. Invest Clin 5:49–53.
44 Negrette A (1968a) Encefalitis equina venezolana. Leucocitos vacuolados. Invest Clin 26:97–107.
45 Negrette A (1968b) Parálisis facial y tetraciclina. Invest Clin 26:5–6.
46 Negrette A (1980) Tetraciclina y virus pequeños. Editorial. Invest Clin 21:235–238.
47 Negrette A (1990) Tetraciclina y Sida. Invest Clin 31:117–119.
48 Kraus RL, Pasieczny R, Lariosa-Willingham K, Turner MS, Jiang A, Trauger JW (2005) Antioxidant properties of minocycline: neuroprotection in an oxidative stress assay and direct radical-scavenging activity. J Neurochem 94:819–827.
49 Griffin MO, Fricovsky E, Ceballos G, Villarreal F (2010) Tetracyclines: a pleitropic family of compounds with promising therapeutic properties. Review of the literature. Am J Physiol Cell Physiol 299:C539–C548.
50 Wang X, Zhu S, Drozda M, et al. (2003) Minocycline inhibits caspase-independent and -dependent mitochondrial cell death pathways in models of Huntington's disease. Proc Natl Acad Sci USA 100:10483–10487.
51 Chen M, Ona VO, Li M, Ferrante RJ, Fink KB, Zhu S (2000) Minocycline inhibits caspase-1 and caspase-3 expression and delays mortality in a transgenic mouse model of Huntington disease. Nat Med. https://doi.org/10.1038/77528.
52 Ruzanski W, Greenwald RA, Street IO, La-leberte F, Stefanski E, Vadas P (1992) Inhibition of enzymatic activity of phospholipase A2 by minocycline and doxycycline. Biochem Pharmacol 44:1165–1170.
53 Esterly NB, Koransky JS, Furey NL, Trevisan M (1984) Neutrophil chemotaxis in patients with acne receiving oral tetracycline therapy. Arch Dermatol 120:1308–1313.
54 Thong YH, Ferrante A (1979) Inhibition of mitogen-induced human lymphocyte proliferative responses by tetracycline analogues. Clin Exp Immunol 35:443–446.
55 Ataie-Kachoie P, Badar S, Morris DL, Pourgholami MH (2013) Signal transduction minocycline targets the NF-kB nexus through suppression of TGF-b1-TAK1-IkB signaling in Ovarian cancer. Mol Cancer Res 11:1279–1291.

56 Sun J, Shigemi H, Tanaka Y, Yamauchi T, Ueda T, Iwasaki H (2015) Tetracyclines downregulate the production of LPS-induced cytokines and chemokines in THP-1 cells via ERK, p38, and nuclear factor-κB signaling pathways. Biochem Biophy Rep 4:397–404.
57 Lemaitre M, Guetard D, Henin Y, Montagnier L, Zerial A (1990) Protective activity of tetracycline analogs against the cytopathic effect of the human immunodeficiency viruses in CEM cells. Res Virol 141:5–16.
58 Si Q, Cosenza M, Kim MO, Zhao ML, Brownlee M, Goldstein H (2004) A novel action of minocycline: inhibition of human immunodeficiency virus type 1 infection in microglia. J Neurovirol 10:284–292.
59 Michaelis M, Kleinschmidt MC, Doerr HW, Cinat J (2007) Minocycline inhibits West Nile virus replication and apoptosis in human neuronal cells. J Antimicrob Chemother 60:981–986.
60 Mishra MK, Basu A (2008) Minocycline neuroprotects, reduces microglial activation, inhibits caspase 3 induction, and viral replication following Japanese encephalitis. J Neurochem 105:1582–1595.
61 Harifi A, Amanlou A, Moosavi-Movahedi F, Golestanian S, Amanlou M (2017) Tetracyclines as a potential antiviral therapy against Crimean Congo hemorrhagic fever virus: docking and molecular dynamic studies. Comput Biol Chem 70:1–6.
62 Takaoka A, Hayakawa S, Yanai H (2003) Integration of interferon alpha/beta signalling to p53 responses in tumour suppression and antiviral defence. Nature 424:516–523.
63 Turpin E, Luke K, Jone J (2005) Influenza virus infection increases p53 activity: role of p53 in cell death and viral replication. J Virol 79:8802–8811.
64 Zakeri B, Wright GD (2008) Chemical biology of tetracycline antibiotics. Biochem Cell Biol 86:124–136., Humar A, McGilvray I, Phillips MJ, Levy GA (2004) Severe acute respiratory syndrome and the liver. Hepatology 39:291–294.
65 Rothan HA, Mohamed Z, Paydar M, Rahman NA, Yusof R (2014) Inhibitory effect of doxycycline against dengue virus replication in vitro. Arch Virol 159:711–718.
66 Wang J (2020) Fast identification of possible drug treatment of coronavirus disease-19 (COVID-19) through computational drug repurposing study. J Chem Inf Model. https://doi.org/10.1021/acs.jcim.0c00179 .
67 Argiacomo C, Sotgia F, Lisanti MP (2020) COVID-19 and chronological aging: senolytics and other anti-aging drugs for the treatment or prevention of corona virus infection? Aging (Albany NY) 12:6511–6517.
68 Sodhi M, Etminan M (2020) Therapeutic potential for tetracyclines in the treatment of COVID-19. Pharmacotherapy 40:487–488.
69 Song H, Fares M, Maguire KR, Sidén A, Potácová Z (2014) Cytotoxic effects of tetracycline analogues (doxycycline, minocycline and COL-3) in acute myeloid leukemia HL-60 cells. PLoS ONE 9:e114457. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114457.
70 Ruiz-Moreno C, Velez-Pardo C, Jimenez-Del-Rio M (2018) Minocycline induces apoptosis in acute lymphoblastic leukemia Jurkat cells. Toxicol In Vitro 50:336–346.
71 Ren Y, Shu T, Wu D, Mu J, Wang C, Huang M, Han Y, Zhang XY, Zhou W, Qiu Y, Zhou X (2020) The ORF3a protein of SARS-CoV-2 induces apoptosis in cells. Cell Mol Immunol 18:1–3.
72 Brenes-Salazar JA. Minocycline: A bacteriostatic antibiotic with pleiotropic cardioprotective effects. Can J Physiol Pharmacol 2015;93:863-6.
73 Salameh A, Halling M, Seidel T, Dhein S. Effects of minocycline on parameters of cardiovascular recovery after cardioplegic arrest in a rabbit Langendorff heart model. Clin Exp Pharmacol Physiol 2015;42:1258-65.
74 Romero-Perez D, Fricovsky E, Yamasaki KG, Griffin M, BarrazaHidalgo M, Dillmann W, et al. Cardiac uptake of minocycline and mechanisms for in vivo cardioprotection. JACC 2008;52:1086-94.
75 Masaki Fujita, Qing Ye, Hiroshi Ouchi, Eiji Harada, Ichiro Inoshima, Kazuyoshi Kuwano, and Yoichi Nakanishi Doxycycline Attenuated Pulmonary Fibrosis Induced by Bleomycin in Mice Antimicrob Agents Chemother. 2006 Feb; 50(2): 739–743. doi: 10.1128/AAC.50.2.739-743.2006.
76 Owens, G. R., I. L. Paradis, S. Gryzan, T. A. Medsger, Jr., W. P. Follansbee, H. A. Klein, and J. H. Dauber. 1986. Role of inflammation in the lung disease of systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis. J. Lab. Clin. Med. 107:253-260.
77 Shapira, L., V. Barak, W. A. Soskolne, A. Halabi, and A. Stabholz. 1998. Effects of tetracyclines on the pathologic activity of endotoxin: in vitro and in vivo studies. Adv. Dent. Res. 12:119-122.
78 Fukuda, Y., M. Ishizaki, S. Kudoh, M. Kitaichi, and N. Yamanaka. 1998. Localization of matrix metalloproteinases-1, -2, and -9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in interstitial lung diseases. Lab. Investig. 78:687-698.
79 Iwasaki, H., H. Inoue, Y. Mituke, A. Badran, S. Ikegaya, and T. Ueda. 2002. Doxycycline induces apoptosis by way of caspase-3 activation with inhibition of matrix metalloproteinase in human T-lymphoblastic leukemia CCRF-CEM cells. J. Lab. Clin. Med. 140:382-386.
80 Bing He, Lana Garmire Prediction of repurposed drugs for treating lung injury in COVID-19 Version 2. ArXiv. Preprint. 2020 Mar 30: arXiv:2003.14333v2. https://github.com/lanagarmire/COVID19-Drugs-LungInjury .
81 Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, Wang Q, Xu Y, Li M, Li X, Zheng M, Chen L, Li H Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. Acta Pharm Sin B. 2020 May; 10(5):766-788.
82 Pradhan S, Madke B, Kabra P, Singh ALAnti-inflammatory and Immunomodulatory Effects of Antibiotics and Their Use in Dermatology. Indian J Dermatol. 2016 Sep-Oct; 61(5):469-81.
83 Kawamura K, Ichikado K, Suga M, Yoshioka M. Efficacy of azithromycin for treatment of acute exacerbation of chronic fibrosing interstitial pneumonia: a prospective, open-label study with historical controls. Respiration. 2014;87:478–484.
84 Bush A, Cunningham S, de Blic J, Barbato A, Clement A, Epaud R, on behalf of the chILD-EU Collaboration et al. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. Thorax. 2015;70:1078–1084.
85 Nan Zhou, Ting Pan, Junsong Zhang, et al. Glycopeptide Antibiotics Potently Inhibit Cathepsin L in the Late Endosome/Lysosome and Block the Entry of Ebola Virus, Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV), and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) J Biol Chem. 2016 Apr 22; 291(17): 9218–9232.
86 Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, et al. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. BioRxiv. 2020.
87 Kuo CJ, Liang PH. Characterization and inhibition of the main protease of severe acute respiratory syndrome coronavirus. Chem Bio Eng Rev. 2015;2(2):118–132.
88 Balzarini J, Pannecouque C, De Clercq E, et al. Antiretroviral activity of semisynthetic derivatives of glycopeptide antibiotics. J Med Chem. 2003;46(13):2755–2764. doi:10.1021/jm0300882.
89 Ceccarelli G, Alessandri F, d'Ettorre G, et al. Is Teicoplanin A complementary treatment option for Covid-19? The question remains. Int J Antimicrob Agents. 2020;56(2):106029. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106029.
90 Dalhoff A, Shalit I. Immunomodulatory effects of quinolones. Lancet Infect Dis. 2003; 3(6):359–71.
91 Dalhoff A. Immunomodulatory activities of fluoroquinolones. Infection. 2005; 33 Suppl 2:55–70.
92 Akamatsu H, Niwa Y, Sasaki H, Matoba Y, Asada Y, Horio T. Effect of pyridone carboxylic acid antimicrobials on the generation of reactive oxygen species in vitro. J Int Med Res. 1996; 24(4):345–51.
93 Tazi KA, Moreau R, Hervé P, Dauvergne A, Cazals-Hatem D, Bert F, et al. Norfloxacin reduces aortic NO synthases and proinflammatory cytokine up-regulation in cirrhotic rats: role of Akt signaling. Gastroenterology. 2005; 129(1):303–14.
94 Akaike T, Noguchi Y, Ijiri S, Setoguchi K, Suga M, Zheng YM, et al. Pathogenesis of influenza virusinduced pneumonia: involvement of both nitric oxide and oxygen radicals. Proc Natl Acad Sci U S A.1996; 93(6):2448–53.
95 Enoki Y, Ishima Y, Tanaka R, Sato K, Kimachi K, Shirai T, et al. (2015) Pleiotropic Effects of Levofloxacin, Fluoroquinolone Antibiotics, against Influenza Virus-Induced Lung Injury. PLoS ONE 10 (6): e0130248. doi:10.1371/journal.pone.0130248.
96 Stacey L. P. Scroggs, Danielle K. et al. Fluoroquinolone Antibiotics Exhibit Low Antiviral Activity against SARS-CoV-2 and MERS-CoV Viruses. 2021 Jan;

13(1): 8. Published online 2020 Dec 23. doi: 10.3390/v13010008.
97 Chandan Sarkar, Milon Mondal, Muhammad Torequl Islam. Potential Therapeutic Options for COVID-19: Current Status, Challenges, and Future Perspectives Front. Pharmacol., 15 September 2020 | https://doi.org/10.3389/fphar.2020.572870 .

REFERENCES

1 F.Zhou,T.Yu,R.Du,G.Fan,Y.Liu,Z.Liu,et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study The Lancet., 395 (10229) (2020), pp. 1054-1062.
2 Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020 Feb 15; 395(10223):507-513.
3 Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020 Mar 17; 323(11):1061-1069.
4 Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020 Feb 15; 395(10223):497-506.
5 Marie Chedid, Rami Waked, Elie Haddad, et al. Antibiotic usage in 2019 coronavirus disease (Covid-19) treatment: a rapid review on frequency, indications, and efficacy. Journal of Infection and Public Health Available online 9 February 2021 https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.02.001.
6 Fohner AE, Sparreboom A, Altman RB, Klein TE PharmGKB summary: Macrolide antibiotic pathway, pharmacokinetics/pharmacodynamics. Pharmacogenet Genomics. 2017 Apr; 27(4):164-167.
7 Dinos GP The macrolide antibiotic renaissance. Br J Pharmacol. 2017 Sep; 174(18):2967-2983.
8 Labro MT, el Benna J. Effects of anti-infectious agents on polymorphonuclear neutrophils. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1991; 10(2):124–31.
9 Oda H, Kadota J, Kohno S, Hara K. Erythromycin inhibits neutrophil chemotaxis in bronchoalveoli of diffuse panbronchiolitis. Chest. 1994; 106(4):1116–23.
10 Kadota J, Sakito O, Kohno S, Sawa H, Mukae H, Oda H, et al. A mechanism of erythromycin treatment in patients with diffuse panbronchiolitis. Am Rev Respir Dis. 1993; 147(1):153–9.
11 Tamaoki J, Isono K, Sakai N, Kanemura T, Konno K. Erythromycin inhibits Cl secretion across canine tracheal epithelial cells. Eur Respir J. 1992; 5(2):234–8.
12 Vincent J. Venditto, Dalia Haydar, Ahmed Abdel-Latif, et al. Immunomodulatory Effects of Azithromycin Revisited: Potential Applications to COVID-19 Front Immunol. 2021; 12: 574425. Published online 2021 Feb 12. doi: 10.3389/fimmu.2021.574425.
13 Janet Sultana, Paola Maria Cutroneo, Salvatore Crisafulli, Gabriele Puglisi, Gaetano Caramori, Gianluca Trifirò Azithromycin in COVID-19 Patients: Pharmacological Mechanism, Clinical Evidence and Prescribing Guidelines Drug Saf. 2020 Jul 21: 1–8.
14 Dimitri Poddighe, Mohamad Aljofan Clinical evidences on the antiviral properties of macrolide antibiotics in the COVID-19 era and beyond Antiviral Chemistry and Chemotherapy 2020, Vol. 0: 1–14.
15 Touret F, Gilles M, Barral K, Nougairède A, van Helden J, Decroly E, de Lamballerie X, Coutard B In vitro screening of a FDA approved chemical library reveals potential inhibitors of SARS-CoV-2 replication. Sci Rep. 2020 Aug 4; 10(1):13093.
16 Du X, Zuo X, Meng F, Wu F, Zhao X, Li C, Cheng G, Qin FX Combinatorial screening of a panel of FDA-approved drugs identifies several candidates with anti-Ebola activities. Biochem Biophys Res Commun. 2020 Feb 19; 522(4):862-868.
17 Retallack H, Di Lullo E, Arias C, Knopp KA, Laurie MT, Sandoval-Espinosa C, et al. Zika virus cell tropism in the developing human brain and inhibition by azithromycin. Proc Natl Acad Sci USA. 2016;113:14408–14413.
18 Wu YH, Tseng CK, Lin CK, Wei CK, Lee JC, Young KC. ICR suckling mouse model of Zika virus infection for disease modeling and drug validation. PLoS Negl Trop Dis. 2018;12:e0006848. doi: 10.1371/journal.pntd.0006848.
19 Li C, Zu S, Deng YQ, Li D, Parvatiyar K, Quanquin N, et al. Azithromycin protects against Zika virus infection by upregulating virus-induced type I and III interferon responses. Antimicrob Agents Chemother. 2019 doi: 10.1128/aac.00394-19.
20 Tran DH, Sugamata R, Hirose T, Suzuki S, Noguchi Y, Sugawara A, et al. Azithromycin, a 15-membered macrolide antibiotic, inhibits influenza (H1N1)pdm09 virus infection by interfering with virus internalization process. J Antibiot (Tokyo). 2019;72:759–768.
21 Mosquera RA, De Jesus-Rojas W, Stark JM, Yadav A, Jon CK, Atkins CL, et al. Role of prophylactic azithromycin to reduce airway inflammation and mortality in a RSV mouse infection model. Pediatr Pulmonol. 2018; 53:567–574.
22 Beigelman A, Isaacson-Schmid M, Sajol G, Baty J, Rodriguez OM, Leege E, et al. Randomized trial to evaluate azithromycin's effects on serum and upper airway IL-8 levels and recurrent wheezing in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. J Allergy Clin Immunol. 2015;135:1171–1178.
23 Andreani J, Le Bideau M, Duflot I, Jardot P, Rollanda C, Boxberger M, et al. In vitro testing of hydroxychloroquine and azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect. Microb Pathog. 2020;25(145):104228. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104228.
24 Zeng S, Meng X, Huang Q, Lei N, Zeng L, Jiang X, et al. Spiramycin and azithromycin, safe for administration to children, exert antiviral activity against enterovirus A71 in vitro and in vivo. Int J Antimicrob Agents. 2019;53:362–369.
25 Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020 doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
26 Beigelman A, Isaacson-Schmid M, Sajol G, Baty J, Rodriguez OM, Leege E, et al. Randomized trial to evaluate azithromycin's effects on serum and upper airway IL-8 levels and recurrent wheezing in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. J Allergy Clin Immunol. 2015;135:1171–1178.
27 Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020 doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
28 Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Clin Infect Dis. 2020 doi: 10.1093/cid/ciaa237.
29 Tran DH, Sugamata R, Hirose T, Suzuki S, Noguchi Y, Sugawara A, et al. Azithromycin, a 15-membered macrolide antibiotic, inhibits influenza (H1N1)pdm09 virus infection by interfering with virus internalization process. J Antibiot (Tokyo). 2019;72:759–768.
30 Li C, Zu S, Deng YQ, Li D, Parvatiyar K, Quanquin N, et al. Azithromycin protects against Zika virus infection by upregulating virus-induced type I and III interferon responses. Antimicrob Agents Chemother. 2019 doi: 10.1128/aac.00394-19.
31 Zeng S, Meng X, Huang Q, Lei N, Zeng L, Jiang X, et al. Spiramycin and azithromycin, safe for administration to children, exert antiviral activity against enterovirus A71 in vitro and in vivo. Int J Antimicrob Agents. 2019;53:362–369.
32 Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020 doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
33 Schögler A, Kopf BS, Edwards MR, Johnston SL, Casaulta C, Kieninger E, et al. Novel antiviral properties of azithromycin in cystic fibrosis airway epithelial cells. Eur Respir J.2015;45:428–39.
34 Menzel M, Akbarshahi H, Bjermer L, Uller L. Azithromycin induces anti-viral effects in cultured bronchial epithelial cells from COPD patients. Sci Rep. 2016;6:28698. doi: 10.1038/srep28698.
35 Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, Sloos JH, van Haren EH, Koppers RJ, van der Werf TS, Boersma WG Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. JAMA. 2013 Mar 27; 309(12):1251-9.
36 Feola DJ, Garvy BA, Cory TJ, Birket SE, Hoy H, Hayes D Jr, Murphy BS Azithromycin alters macrophage phenotype and pulmonary compartmentalization during lung infection with Pseudomonas. Antimicrob Agents Chemother. 2010 Jun; 54(6):2437-47.
37 Min JY, Jang YJ Macrolide therapy in respiratory viral infections. Mediators Inflamm. 2012; 2012():649570.
38 Poschet J., Perkett E., Timmins G., Deretic V. Azithromycin and ciprofloxacin have a chloroquine-like effect on respiratory epithelial cells. bioRxiv. 2020 doi: 10.1101/2020.03.29.008631.
39 Kawamura K, Ichikado K, Suga M, Yoshioka M. Efficacy of azithromycin for treatment of acute exacerbation of chronic fibrosing interstitial pneumonia: a prospective, open-label study with historical controls. Respiration. 2014;87:478–484.

40 Bush A, Cunningham S, de Blic J, Barbato A, Clement A, Epaud R, on behalf of the chILD-EU Collaboration et al. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. Thorax. 2015;70:1078–1084.
41 Negrette A (1960) Encefalitis epidémica. Invest Clin 1:13–34.
42 Negrette A, Mosquera J (1974) Epidemia de encefalitis de 1959 en Maracaibo (San Francisco), Estado Zulia, Venezuela. Manifestaciones clínicas y terapéutica antibiótica. Invest Clin 15:11–44.
43 Negrette A, Maso-Dominguez J, Rolling CL (1964) Mononucleosis Infecciosa epidémica. Invest Clin 5:49–53.
44 Negrette A (1968a) Encefalitis equina venezolana. Leucocitos vacuolados. Invest Clin 26:97–107.
45 Negrette A (1968b) Parálisis facial y tetraciclina. Invest Clin 26:5–6.
46 Negrette A (1980) Tetraciclina y virus pequeños. Editorial. Invest Clin 21:235–238.
47 Negrette A (1990) Tetraciclina y Sida. Invest Clin 31:117–119.
48 Kraus RL, Pasieczny R, Lariosa-Willingham K, Turner MS, Jiang A, Trauger JW (2005) Antioxidant properties of minocycline: neuroprotection in an oxidative stress assay and direct radical-scavenging activity. J Neurochem 94:819–827.
49 Griffin MO, Fricovsky E, Ceballos G, Villarreal F (2010) Tetracyclines: a pleitropic family of compounds with promising therapeutic properties. Review of the literature. Am J Physiol Cell Physiol 299:C539–C548.
50 Wang X, Zhu S, Drozda M, et al. (2003) Minocycline inhibits caspase-independent and -dependent mitochondrial cell death pathways in models of Huntington's disease. Proc Natl Acad Sci USA 100:10483–10487.
51 Chen M, Ona VO, Li M, Ferrante RJ, Fink KB, Zhu S (2000) Minocycline inhibits caspase-1 and caspase-3 expression and delays mortality in a transgenic mouse model of Huntington disease. Nat Med. https://doi.org/10.1038/77528.
52 Ruzanski W, Greenwald RA, Street IO, La-leberte F, Stefanski E, Vadas P (1992) Inhibition of enzymatic activity of phospholipase A2 by minocycline and doxycycline. Biochem Pharmacol 44:1165–1170.
53 Esterly NB, Koransky JS, Furey NL, Trevisan M (1984) Neutrophil chemotaxis in patients with acne receiving oral tetracycline therapy. Arch Dermatol 120:1308–1313.
54 Thong YH, Ferrante A (1979) Inhibition of mitogen-induced human lymphocyte proliferative responses by tetracycline analogues. Clin Exp Immunol 35:443–446.
55 Ataie-Kachoie P, Badar S, Morris DL, Pourgholami MH (2013) Signal transduction minocycline targets the NF-kB nexus through suppression of TGF-b1-TAK1-IkB signaling in Ovarian cancer. Mol Cancer Res 11:1279–1291.
56 Sun J, Shigemi H, Tanaka Y, Yamauchi T, Ueda T, Iwasaki H (2015) Tetracyclines downregulate the production of LPS-induced cytokines and chemokines in THP-1 cells via ERK, p38, and nuclear factor-κB signaling pathways. Biochem Biophy Rep 4:397–404.
57 Lemaitre M, Guetard D, Henin Y, Montagnier L, Zerial A (1990) Protective activity of tetracycline analogs against the cytopathic effect of the human immunodeficiency viruses in CEM cells. Res Virol 141:5–16.
58 Si Q, Cosenza M, Kim MO, Zhao ML, Brownlee M, Goldstein H (2004) A novel action of minocycline: inhibition of human immunodeficiency virus type 1 infection in microglia. J Neurovirol 10:284–292.
59 Michaelis M, Kleinschmidt MC, Doerr HW, Cinat J (2007) Minocycline inhibits West Nile virus replication and apoptosis in human neuronal cells. J Antimicrob Chemother 60:981–986.
60 Mishra MK, Basu A (2008) Minocycline neuroprotects, reduces microglial activation, inhibits caspase 3 induction, and viral replication following Japanese encephalitis. J Neurochem 105:1582–1595.
61 Harifi A, Amanlou A, Moosavi-Movahedi F, Golestanian S, Amanlou M (2017) Tetracyclines as a potential antiviral therapy against Crimean Congo hemorrhagic fever virus: docking and molecular dynamic studies. Comput Biol Chem 70:1–6.
62 Takaoka A, Hayakawa S, Yanai H (2003) Integration of interferon alpha/beta signalling to p53 responses in tumour suppression and antiviral defence. Nature 424:516–523.
63 Turpin E, Luke K, Jone J (2005) Influenza virus infection increases p53 activity: role of p53 in cell death and viral replication. J Virol 79:8802–8811.
64 Zakeri B, Wright GD (2008) Chemical biology of tetracycline antibiotics. Biochem Cell Biol 86:124–136., Humar A, McGilvray I, Phillips MJ, Levy GA (2004) Severe acute respiratory syndrome and the liver. Hepatology 39:291–294.
65 Rothan HA, Mohamed Z, Paydar M, Rahman NA, Yusof R (2014) Inhibitory effect of doxycycline against dengue virus replication in vitro. Arch Virol 159:711–718.
66 Wang J (2020) Fast identification of possible drug treatment of coronavirus disease-19 (COVID-19) through computational drug repurposing study. J Chem Inf Model. https://doi.org/10.1021/acs.jcim.0c00179 .
67 Argiacomo C, Sotgia F, Lisanti MP (2020) COVID-19 and chronological aging: senolytics and other anti-aging drugs for the treatment or prevention of corona virus infection? Aging (Albany NY) 12:6511–6517.
68 Sodhi M, Etminan M (2020) Therapeutic potential for tetracyclines in the treatment of COVID-19. Pharmacotherapy 40:487–488.
69 Song H, Fares M, Maguire KR, Sidén A, Potácová Z (2014) Cytotoxic effects of tetracycline analogues (doxycycline, minocycline and COL-3) in acute myeloid leukemia HL-60 cells. PLoS ONE 9:e114457. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114457.
70 Ruiz-Moreno C, Velez-Pardo C, Jimenez-Del-Rio M (2018) Minocycline induces apoptosis in acute lymphoblastic leukemia Jurkat cells. Toxicol In Vitro 50:336–346.
71 Ren Y, Shu T, Wu D, Mu J, Wang C, Huang M, Han Y, Zhang XY, Zhou W, Qiu Y, Zhou X (2020) The ORF3a protein of SARS-CoV-2 induces apoptosis in cells. Cell Mol Immunol 18:1–3.
72 Brenes-Salazar JA. Minocycline: A bacteriostatic antibiotic with pleiotropic cardioprotective effects. Can J Physiol Pharmacol 2015;93:863-6.
73 Salameh A, Halling M, Seidel T, Dhein S. Effects of minocycline on parameters of cardiovascular recovery after cardioplegic arrest in a rabbit Langendorff heart model. Clin Exp Pharmacol Physiol 2015;42:1258-65.
74 Romero-Perez D, Fricovsky E, Yamasaki KG, Griffin M, BarrazaHidalgo M, Dillmann W, et al. Cardiac uptake of minocycline and mechanisms for in vivo cardioprotection. JACC 2008;52:1086-94.
75 Masaki Fujita, Qing Ye, Hiroshi Ouchi, Eiji Harada, Ichiro Inoshima, Kazuyoshi Kuwano, and Yoichi Nakanishi Doxycycline Attenuated Pulmonary Fibrosis Induced by Bleomycin in Mice Antimicrob Agents Chemother. 2006 Feb; 50(2): 739–743. doi: 10.1128/AAC.50.2.739-743.2006.
76 Owens, G. R., I. L. Paradis, S. Gryzan, T. A. Medsger, Jr., W. P. Follansbee, H. A. Klein, and J. H. Dauber. 1986. Role of inflammation in the lung disease of systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis. J. Lab. Clin. Med. 107:253-260.
77 Shapira, L., V. Barak, W. A. Soskolne, A. Halabi, and A. Stabholz. 1998. Effects of tetracyclines on the pathologic activity of endotoxin: in vitro and in vivo studies. Adv. Dent. Res. 12:119-122.
78 Fukuda, Y., M. Ishizaki, S. Kudoh, M. Kitaichi, and N. Yamanaka. 1998. Localization of matrix metalloproteinases-1, -2, and -9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in interstitial lung diseases. Lab. Investig. 78:687-698.
79 Iwasaki, H., H. Inoue, Y. Mituke, A. Badran, S. Ikegaya, and T. Ueda. 2002. Doxycycline induces apoptosis by way of caspase-3 activation with inhibition of matrix metalloproteinase in human T-lymphoblastic leukemia CCRF-CEM cells. J. Lab. Clin. Med. 140:382-386.
80 Bing He, Lana Garmire Prediction of repurposed drugs for treating lung injury in COVID-19 Version 2. ArXiv. Preprint. 2020 Mar 30: arXiv:2003.14333v2. https://github.com/lanagarmire/COVID19-Drugs-LungInjury .
81 Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, Wang Q, Xu Y, Li M, Li X, Zheng M, Chen L, Li H Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. Acta Pharm Sin B. 2020 May; 10(5):766-788.
82 Pradhan S, Madke B, Kabra P, Singh ALAnti-inflammatory and Immunomodulatory Effects of Antibiotics and Their Use in Dermatology. Indian J Dermatol. 2016 Sep-Oct; 61(5):469-81.

83 Kawamura K, Ichikado K, Suga M, Yoshioka M. Efficacy of azithromycin for treatment of acute exacerbation of chronic fibrosing interstitial pneumonia: a prospective, open-label study with historical controls. Respiration. 2014;87:478–484.
84 Bush A, Cunningham S, de Blic J, Barbato A, Clement A, Epaud R, on behalf of the chILD-EU Collaboration et al. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. Thorax. 2015;70:1078–1084.
85 Nan Zhou, Ting Pan, Junsong Zhang, et al. Glycopeptide Antibiotics Potently Inhibit Cathepsin L in the Late Endosome/Lysosome and Block the Entry of Ebola Virus, Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV), and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) J Biol Chem. 2016 Apr 22; 291(17): 9218–9232.
86 Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, et al. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. BioRxiv. 2020.
87 Kuo CJ, Liang PH. Characterization and inhibition of the main protease of severe acute respiratory syndrome coronavirus. Chem Bio Eng Rev. 2015;2(2):118–132.
88 Balzarini J, Pannecouque C, De Clercq E, et al. Antiretroviral activity of semisynthetic derivatives of glycopeptide antibiotics. J Med Chem. 2003;46(13):2755–2764. doi:10.1021/jm0300882.
89 Ceccarelli G, Alessandri F, d'Ettorre G, et al. Is Teicoplanin A complementary treatment option for Covid-19? The question remains. Int J Antimicrob Agents. 2020;56(2):106029. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106029.
90 Dalhoff A, Shalit I. Immunomodulatory effects of quinolones. Lancet Infect Dis. 2003; 3(6):359–71.
91 Dalhoff A. Immunomodulatory activities of fluoroquinolones. Infection. 2005; 33 Suppl 2:55–70.
92 Akamatsu H, Niwa Y, Sasaki H, Matoba Y, Asada Y, Horio T. Effect of pyridone carboxylic acid antimicrobials on the generation of reactive oxygen species in vitro. J Int Med Res. 1996; 24(4):345–51.
93 Tazi KA, Moreau R, Hervé P, Dauvergne A, Cazals-Hatem D, Bert F, et al. Norfloxacin reduces aortic NO synthases and proinflammatory cytokine up-regulation in cirrhotic rats: role of Akt signaling. Gastroenterology. 2005; 129(1):303–14.
94 Akaike T, Noguchi Y, Ijiri S, Setoguchi K, Suga M, Zheng YM, et al. Pathogenesis of influenza virusinduced pneumonia: involvement of both nitric oxide and oxygen radicals. Proc Natl Acad Sci U S A.1996; 93(6):2448–53.
95 Enoki Y, Ishima Y, Tanaka R, Sato K, Kimachi K, Shirai T, et al. (2015) Pleiotropic Effects of Levofloxacin, Fluoroquinolone Antibiotics, against Influenza Virus-Induced Lung Injury. PLoS ONE 10 (6): e0130248. doi:10.1371/journal.pone.0130248.
96 Stacey L. P. Scroggs, Danielle K. et al. Fluoroquinolone Antibiotics Exhibit Low Antiviral Activity against SARS-CoV-2 and MERS-CoV Viruses. 2021 Jan; 13(1): 8. Published online 2020 Dec 23. doi: 10.3390/v13010008.
97 Chandan Sarkar, Milon Mondal, Muhammad Torequl Islam. Potential Therapeutic Options for COVID-19: Current Status, Challenges, and Future Perspectives Front. Pharmacol., 15 September 2020 | https://doi.org/10.3389/fphar.2020.572870 .

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 – Данное исследование профинансировано Комитетом науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан, грант «Поиск среди био- и синтетических антиоксидантов новых биологически активных субстанций способных тормозить развитие фиброза легких» (ИРН AP09260159).

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.
Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.
Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ. Қаржыландыру - Бұл зерттеуді Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің Ғылым комитеті «Өкпе фиброзының дамуын тежеуге қабілетті жаңа биологиялық белсенді заттарды био- және синтетикалық антиоксиданттарды іздеу» гранты (IRN AP09260159) қаржыландырды.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.
No conflicts of interest have been declared.
This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work. Funding - This study was funded by the Science Committee of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan, grant "Search among bio- and synthetic antioxidants for new biologically active substances capable of inhibiting the development of pulmonary fibrosis" (IRN AP09260159).

Сведения об авторах:
Гуляев Александр Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, научный консультант лаборатории токсикологии и фармакологии в ТОО «Национальный центр биотехнологии». Контактная информация: akin@mail.ru, г. Астана, Казахстан, +7 7172 707 542.
ORCID 0000-0001-5098-4675
Шульгау Зарина Токтамысовна, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией токсикологии и фармакологии в ТОО «Национальный центр биотехнологии». Контактная информация: shulgau@biocenter.kz, г. Астана, Казахстан, +7 7172 707 542.
ORCID 0000-0001-8148-0816
Криворучко Татьяна Николаевна, магистр биологии, научный сотрудник лаборатории токсикологии и фармакологии в ТОО «Национальный центр биотехнологии» Контактная информация: krivoruchko@biocenter.kz, г. Астана, Казахстан, +7 7172 707 542.
ORCID 0009-0000-2159-0773
Бокебаев Жаныбек Толепкалиевич, PhD, доцент кафедры хирургических болезней с курсами ангиохирургии и пластической хирургии в НАО «Медицинский университет Астана». Контактная информация: bokebayev.zh@gmail.com, г. Астана, Казахстан, +7 707 111 9585.
ORCID 0000-0002-3970-8749
Раманкулов Ерлан Мирхайдарович, PhD, профессор, ведущий научный сотрудник в ТОО «Национальный центр биотехнологии». Контактная информация: ramanculov@biocenter.kz, г. Астана, Казахстан, +7 7172 707 518.
ORCID 0000-0001-6786-3028

Авторлар туралы мәліметтер:
Гуляев Александр Евгеньевич, медицина ғылымдарының докторы, профессор, «Ұлттық биотехнология орталығы» ЖШС токсикология және фармакология зертханасының ғылыми кеңесшісі. Байланыс ақпараты: akin@mail.ru, Астана, Қазақстан, +7 7172 707 542.
ORCID 0000-0001-5098-4675
Шулғау Зарина Тоқтамысқызы, медицина ғылымдарының кандидаты, «Ұлттық биотехнология орталығы» ЖШС токсикология және фармакология зертханасының меңгерушісі. Байланыс ақпараты: shulgau@biocenter.kz, Астана, Қазақстан, +7 7172 707 542.
ORCID 0000-0001-8148-0816
Криворучко Татьяна Николаевна, биология магистрі, «Ұлттық биотехнология орталығы» ЖШС токсикология және фармакология зертханасының ғылыми қызметкері Байланыс ақпараты: krivoruchko@biocenter.kz, Астана, Қазақстан, +7 7172 707 542.
ORCID 0009-0000-2159-0773
Бөкебаев Жаныбек Төлепқалиұлы, PhD, «Астана медицина университеті» КЕАҚ ангиохирургия және пластикалық хирургия курстары бар хирургиялық аурулар кафедрасының доценті. Байланыс ақпараты: bokebayev.zh@gmail.com, Астана, Қазақстан, +7 707 111 9585.
ORCID 0000-0002-3970-8749
Раманқұлов Ерлан Мирхайдарұлы, PhD, профессор, «Ұлттық биотехнологиялар орталығы» ЖШС жетекші ғылыми қызметкері. Байланыс ақпараты: ramanculov@biocenter.kz, Астана, Қазақстан, +7 7172 707 518.
ORCID 0000-0001-6786-3028

Information about the authors:
Gulyaev Alexander Evgenievich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Scientific Consultant of the Laboratory of Toxicology and Pharmacology at National Center for Biotechnology LLP. Contact information: akin@mail.ru, Astana, Kazakhstan, +7 7172 707 542. ORCID 0000-0001-5098-4675
Shulgau Zarina Toktamysovna, Candidate of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Toxicology and Pharmacology at National Center for Biotechnology LLP. Contact information: shulgau@biocenter.kz, Astana, Kazakhstan, +7 7172 707 542.
ORCID 0000-0001-8148-0816
Krivoruchko Tatyana Nikolaevna, Master of Biology, Researcher at the Laboratory of Toxicology and Pharmacology at National Center for Biotechnology LLP Contact information: krivoruchko@biocenter.kz, Astana, Kazakhstan, +7 7172 707 542.
ORCID 0009-0000-2159-0773
Bokebaev Zhanybek Tolepkalievich, PhD, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases with courses in angiosurgery and plastic surgery at NJSC "Astana Medical University". Contact information: bokebayev.zh@gmail.com, Astana, Kazakhstan, +7 707 111 9585.
ORCID 0000-0002-3970-8749
Ramankulov Yerlan Mirkhaidarovich, PhD, professor, leading researcher at National Center for Biotechnology LLP. Contact information: ramanculov@biocenter.kz, Astana, Kazakhstan, +7 7172 707 518.
ORCID 0000-0001-6786-3028

Алынды: 24.03.2023 / Қабылданды: 18.05.2023 / Онлайн жарияланды: 31.08.2023
ӘОЖ: 618.3-06
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.26.48.018

А.К. Аязбеков [1], Р.Г. Нурхасимова [1], А.М. Курманова [2], А.Б. Аязбекова [1], А.Т. Терликбаева [3]
[1]Х.А.Ясауи атындағы ХҚТУ медицина факультеті. Түркістан қаласы, Қазақстан
[2] Әл-Фараби атындағы ҚазҰУ Медицина мектебі, Алматы, Қазақстан
[3]«Акушерлік іс, гинекология және перинатология ғылыми орталығы» АҚ, Алматы, Қазақстан

ТҮРКІСТАН ОБЛЫСЫНЫҢ АУЫЛДЫҚ ЖЕРЛЕРІНДЕ ТҰРАТЫН ЖАСӨСПІРІМДЕР ДЕНСАУЛЫҒЫНЫҢ ӨЗЕКТІ МӘСЕЛЕЛЕРІ

Түйін. Бұл мақалада авторлар Түркістан облысының ауыл жағдайында өмір сүретін жасөспірім қыздар денсаулығына зерттеу жүргізген. Ол үшін кездейсоқ іріктеу арқылы жасөспірімдерден жалпы саны 1141 екі топ құрылды. Бірінші топқа Түркістан қаласынан 578 оқушы қыз, екінші топқа ауылдық аймақтардың 563 жасөспірім оқушылары кірді. Қыздардың соматометриялық көрсеткіштеріндегі айтарлықтай айырмашылықтар жасөспірімдік кезеңде анықталды. Дамудың ерте жасөспірімдік кезеңінде (10-14 жас аралығындағы) таңдалған топтардың қыздары арасында зерттелген барлық параметрлердің орташа көрсеткіштері әр түрлі екені анықталды. Ауылдық жерде тұратын мектеп оқушыларының анықталған баяу физикалық дамуы жасөспірімдік кезеңнің соңына дейін жалғасты және 19 жаста ауыл қыздары арасында айтарлықтай әлсіз соматотиптің қалыптасуына әкелді. Жүргізілген зерттеулер көрсеткендей, қалалық және ауылдық жерлерде соматометриялық және жыныстық дамудың әртүрлі жүретіні анықталды.
Түйінді сөздер: жасөспірімдер, қыздар, соматометриялық даму, жыныстық даму.

А.К.Аязбеков [1], Р.Г.Нурхасимова [1], А.М.Курманова [2], А.Б.Аязбекова [1], А.Т.Терликбаева [3]
[1]МКТУ имени Х.А.Ясави. г. Туркестан, Казахстан
[2]Медицинский факультет КазНУ им. Аль-Фараби, Алматы, Казахстан
[3]АО «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии», Алматы, Казахстан

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЗДОРОВЬЯ ПОДРОСТКОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ В СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ ТУРКЕСТАНСКОЙ ОБЛАСТИ

Резюме. В данной статье авторы провели исследование состояния здоровья подростков, проживающих в сельской местности Туркестанской области. Для этого методом случайной выборки были сформированы две группы по 1141 подростков раннего и позднего подросткового периода. В первую группу вошли 578 подростков из города Туркестан, во вторую группу вошли 563 подростков из сельской местности. Достоверные различия соматометрических показателей девочек обнаружены в уже раннем подростковом возрасте. Установлено, что средние показатели всех изучаемых параметров различались у девочек выделенных групп в раннем подростковом периоде развития (10-14 лет). Медленное физическое развитие, выявленное у сельских школьниц, сохранилось до позднего подросткового возраста и привело к значительно более слабому соматотипу сельских девушек в 19 лет. По проведенным исследованиям установлено, что соматометрическое и половое развитие различно в городской и сельской местности.
Ключевые слова: подростки, девочки, соматометрическое развитие, половое развитие.

A.K. Ayazbekov[1], R.G. Nurkhasimova[1], A.M. Kurmanova[2], A.B. Ayazbekova[1], Terlikbaeva A[3]
[1]Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Kazakhstan
[2]Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan
[3]Scientific Centre of obstetrics gynecology and perinotology, Almaty, Kazakhstan

ACTUAL HEALTH ISSUES OF ADOLESCENTS LIVING IN RURAL AREAS OF THE TURKESTAN REGION

Resume. In this article, the authors conducted a study of the health status of adolescents living in rural areas of the Turkestan region. For this, two groups of 1141 adolescents of early and late adolescence were formed by random sampling. The first group included 578 adolescents from the city of Turkestan, the second group included 563 adolescents from rural areas. Significant differences in somatometric indicators of girls were found already in early adolescence. It was established that the average indicators of all studied parameters differed among girls of the selected groups in the early teenage period of development (10-14 years). The slow physical development identified in rural schoolgirls persisted until late adolescence and resulted in a significantly weaker somatotype of rural girls at 19 years of age. Studies have shown that somatometric and sexual development is different in urban and rural areas.
Key words: adolescents, girls, somatometric development, sexual development.

Кіріспе. Балалар мен жасөспірімдердің физикалық дамуы оларға ересек кезеңде жүргізілетін, көптеген патологиялық процестердің даму механизмін түсіну үшін өте маңызды болып табылады. Өсіп келе жатқан ағзаның физикалық дамуының қарқыны, динамикасы мен ерекшеліктері туралы білімдердің жинақталуы мен тереңдеуіне байланысты көптеген патологиялық жағдайлардың пайда болу себептері барған сайын айқын бола түседі [1]. Осы тұрғыда жасөспірімдердің, әсіресе, қыздардың дене-бітімінің морфологиялық параметрлерін қалыптастыру мәселесі медицинаның әртүрлі салаларындағы зерттеушілердің назарын көбірек аударуда. Осылайша, көптеген зерттеу жұмыстары - патологияның дамуы да, оның пайда болуы да жасөспірім қыздың салмағы, бойы, кеуде қуысының шеңбері, жамбас, аяқ-қолдар және т.б. сияқты параметрлерінің өзгеруі арқылы байқалуы мүмкін екенін көрсетті [2-3]. Өз кезегінде, физикалық дамудың баяулауы жүре пайда болатын көптеген патологиялық жағдайлардың, әртүрлі мүшелер мен жүйелердің функционалдық жетілмеуінің, сондай-ақ инфантилизм түріндегі олардың патологиялық күйінің предикторы (болжаушысы) ретінде болуы мүмкін [4-7].

Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (ДДСҰ) басқармасы «Жасөспірімдерге арналған денсаулық» атты (2017) жасөспірімдердің денсаулығы мен әл-ауқатын бірінші орынға қою туралы мәселені ұсынды [8]. Қазіргі таңда жасөспірімдердің денсаулығы мен әл-ауқатын жақсарту жөніндегі комиссия әзірлеген ұсыныстар жасөспірімдердің толық потенциалын жүзеге асыруға көмектесетін шараларды растайды және дамытып отырады. ДДСҰ жасөспірімдердің денсаулығына негізгі басымдық береді. Мұны осы ұйым қабылдаған бірқатар құжаттар, атап айтқанда «2016-2030 жылдар арасындағы балалар мен жасөспірімдердің, әйелдердің денсаулығын сақтаудың жаһандық стратегиясы» (2015 ж.) дәлелдейді. Бұл құжатта басты назар жасөспірімдерге бағытталған. Бұл стратегия ДДСҰ-ның кең ауқымды серіктестермен тығыз жұмыс жүргізуін қамтиды және бірқатар елдердегі, әсіресе, дамушы елдердегі жасөспірімдердің денсаулықтарын сақтау қажеттіліктерін қанағаттандыру үшін тиісті шараларды жоспарлауға, енгізуге және бақылауға, көмектесуге бағытталған [9].

Жасөспірімдердің денсаулығы мемлекеттің маңызды экономикалық және әлеуметтік параметрі болып табылады, өйткені туу, жоспарлы өмір сүру ұзақтығы сияқты демографиялық көрсеткіштер, сондай-ақ елдің экономикалық потенциалы мен басқа да көрсеткіштері осыған байланысты [10]. Аталған міндеттер мен стратегиялар кез келген мемлекеттің өмірлік маңызды мүдделері болып табылады, өйткені олар туу деңгейі мен өмір сүру ұзақтығы арқылы елдердегі демографиялық жағдайды реттеуге мүмкіндік береді. Бұл құбылыстың биологиялық құрамдас бөлігін және әйел дене-бітімінің балалық және жасөспірімдік күйден ересек адамның физиологиялық жағдайына өтуінің маңыздылығын ескере отырып [11-13], бұл кезеңді зерттеу медико-биологиялық ғылымдар үшін үлкен маңызға ие болып отыр.

Ересек әйел дене-бітімінің қалыптасу процестеріне сыртқы орта факторларының әсері де ерекше [14-15]. Көбінесе олардың агрессивті әсері әлемнің барлық елдеріндегі секілді, етеккір циклы басталуының (17 жастан 12 жасқа дейін) төмендеуі есебінен, қыздар мен жасөспірімдердің ересек өмірге қадам басуын баяулатуға әкеліп соқтырады. Бұл жасөспірім қыздардың тұратын аймақтарына байланысты олардың физикалық және соматометриялық дамуының жаңа санитарлық-гигиеналық нормаларын әзірлеу қажеттілігін талап етеді. Соңғысы Р.С. Османов және де бірлескен авторлардың (2015), М.Г. Лебедеваның зерттеулерінде қарастырылған (2010), ірі өнеркәсіптік аймақтардағы экологиялық қолайсыз жағдайларда өмір сүру жасөспірімдердің физикалық және жыныстық жетілу мерзімінің баяулауына, сонымен қатар, дисгармониялық соматотиптің қалыптасуына әкелетінін көрсетті [16-19].

Зерттеудің мақсаты: ауылдық жерлерде тұратын қыздар мен жасөспірімдердің физикалық және жыныстық дамуын талдау арқылы ауыл жерде өмір сүретін жасөспірімдерге мамандандырылған медициналық көмек көрсетуді оңтайландыру жолдарын қарастыру.

Материалдар мен әдістер: Әдебиеттерде қалада немесе ауылда тұратын қыздардың физикалық дамуы да, репродуктивті функциясының қалыптасуы да біршама ерекше жүретіні туралы мәліметтер бар. Осыған орай Түркістан қаласы мен оған іргелес орналасқан ауылдық елді-мекендерде тұратын қыздардың соматикалық және репродуктивті қызметінің даму динамикасын салыстырмалы түрде зерттеп, ауыл жағдайында өмір сүретін жасөспірім қыздардың денсаулығына талдау жасалды. Ол үшін кездейсоқ іріктеу арқылы қыздар мен жасөспірімдерден жалпы саны 1141 екі топ құрылды. Бірінші топқа Түркістан қаласынан 578 оқушы қыз, екінші топқа ауылдық аймақтардың 563 оқушылары кірді. Жасөспірімдердің топтық сипаттамасы бірдей болды және Түркістан облысының алынған аймақтарында тұрақты түрде тұратын 7 жастан 19 жасқа дейінгі қыз балалар мен жасөспірімдер қыздардан құралды.

Зерттеу барысында физикалық және жыныстық денсаулықтың жас ерекшеліктерін анықтау үшін халықаралық деңгейде қабылданған (ЮНФПА) қыздардың жасына байланысты келесі санаттарға бөлінуі ескерілді:

- 7-9 жас арасындағы қыз-балалар;
- 10-14 жас арасындағы ерте жасөспірімдік кезең;
- 15-19 жас арасындағы кеш жасөспірімдік кезең.

Нәтижелер мен талдаулар. Жүргізілген зерттеулер көрсеткендей, қалалық және ауылдық жерлерде соматометриялық және жыныстық дамудың әртүрлі жүретіні анықталды. 1-кестеде оқушы қыздардың физикалық көрсеткіштерін бағалау нәтижелері көрсетілген. Олар қалалық және ауылдық жерлердегі қыздардың 9 жасқа дейін дерлік бірдей дамығанын көрсетеді: ор-

таша дене ұзындығы (ДҰ) тұрғысынан да, орташа дене салмағы (ДС) және орташа кеуде қуысының шеңбері (КҚШ) тұрғысынан да айтарлықтай айырмашылықтар табылған жоқ.

Қыздардың соматометриялық көрсеткіштеріндегі айтарлықтай айырмашылықтар жасөспірімдік кезеңде анықталды. Сонымен қатар, дамудың ерте жасөспірімдік кезеңінде (10-14 жас аралығындағы) таңдалған топтар-

Кесте-1 - Қала мен ауыл қыздарының соматометриялық көрсеткіштері (M±σ)

Көрсеткіш	Жасы	I топ (n=578)		II топ (n=563)	
		n	M±σ	n	M±σ
Бойы (см)	7 жас	76	121,9±5,8	41	120,6±4,4
	8 жас	62	124,3±4,5	44	121,8±3,0
	9 жас	75	129,2±4,1	43	126,0±4,9
	7-9 жас	213	125,2±4,8	128	122,8±3,1
	10 жас	35	132,4±7,9	38	128,2±6,4
	11 жас	33	146,5±3,2	40	137,1±4,3
	12 жас	36	153,4±6,6	34	145,5±7,7
	13 жас	38	155,7±5,2	44	148,4±5,3
	14 жас	32	158,6±6,8	39	150,6±6,7
	10-14 жас	174	149,3±5,9	195	142,0±6,3*
	15 жас	41	160,1±5,4	47	149,1±12,1
	16 жас	43	161,9±4,1	49	150,3±14,1
	17 жас	37	162,6±7,9	46	151,9±10,7
	18 жас	33	163,3±4,9	47	152,2±9,5
	19 жас	37	164,5±6,5	51	154,7±8,0
	10-14 жас	191	162,5±5,8	240	151,6±10,8*
Дене салмағы (кг)	7 жас	76	22,5±2,1	41	21,8±4,1
	8 жас	62	25,2±3,9	44	26,5±5,5
	9 жас	75	27,8±3,0	43	28,6±5,2
	7-9 жас	213	25,2±2,3	128	25,6±4,9
	10 жас	35	33,0±6,6	38	30,4±5,9
	11 жас	33	36,1±5,9	40	30,7±3,5
	12 жас	36	40,8±4,2	34	34,7±5,9
	13 жас	38	46,5±7,0	44	36,6±4,8
	14 жас	32	50,2±5,0	39	36,4±3,6
	10-14 жас	174	41,3±6,7	195	33,8±4,2*
	15 жас	41	52,8±3,9	47	40,7±6,2
	16 жас	43	53,2±6,7	49	41,9±5,3
	17 жас	37	55,9±3,8	46	41,9±5,6
	18 жас	33	55,4±5,5	47	42,0±4,9
	19 жас	37	55,8±4,0	51	43,1±4,2
	15-19 жас	191	54,6±4,4	240	41,9±5,2*
Кеуде қуысының шеңбері и, (см)	7 жас	76	56,7±4,1	41	53,2±4,8
	8 жас	62	58,4±3,0	44	56,7±6,5
	9 жас	75	62,7±4,2	43	60,4±4,9
	7-9 жас	213	59,3±4,8	128	56,8±5,4
	10 жас	35	63,5±5,3	38	58,0±2,9
	11 жас	33	66,2±4,7	40	60,7±3,2
	12 жас	36	76,4±3,2	34	71,8±3,6
	13 жас	38	77,9±3,9	44	71,3±4,2
	14 жас	32	79,0±4,2	39	73,6±2,8
	10-14 жас	174	72,6±4,5	195	67,1±4,7
	15 жас	41	82,7±3,6	47	69,5±4,8
	16 жас	43	84,8±2,7	49	71,6±3,7
	17 жас	37	85,9±4,9	46	74,9±4,3
	18 жас	33	87,7±3,8	47	77,9±4,2
	19 жас	37	89,2±2,3	51	79,4±2,4
	15-19 жас	191	86,0±3,5	240	74,7±5,7*

*Ескерту: * - I топпен салыстырғанда p≤0,05.*

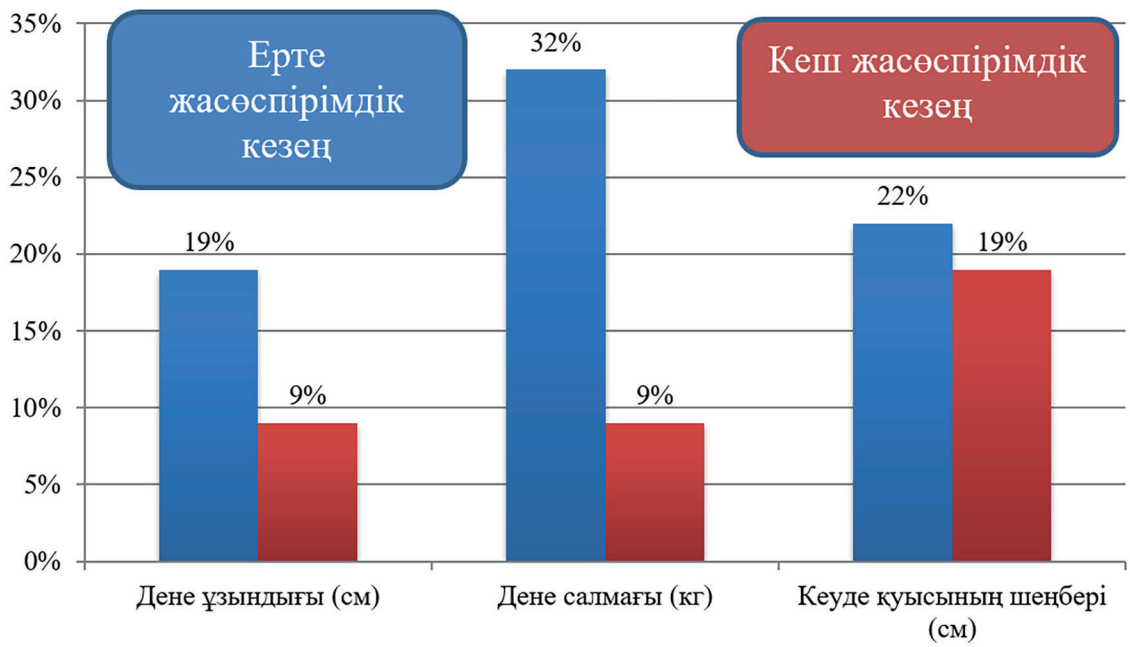
дың қыздары арасында зерттелген барлық параметрлердің орташа көрсеткіштері әр түрлі екені анықталды. Ауылдық жерде тұратын мектеп оқушыларының анықталған баяу физикалық дамуы жасөспірімдік кезеңнің соңына дейін жалғасты және 19 жаста ауыл қыздары арасында айтарлықтай әлсіз соматотиптің қалыптасуына әкелді (p≤0,05). Осылайша, ауылдық жердегі қыздардың ДҰ қаладағы құрдастарымен салыстырғанда орта есеппен 1,1 есе аз (немесе 10,9 см-ге), ДС - 1,04 есе аз (немесе 2,6 кг-ға) және КҚШ - 1,2 есе аз (немесе 11,3 см-ге) екені байқалады.

Қала және ауыл қыздарының физикалық даму дәрежесі мен динамикасын бағалау үшін физикалық даму қарқынына есептеу жүргізілді: ДҰ, ДС және КҚШ өзгерістерінің тізбекті көрсеткіштері әр топ қыздары үшін жеке есептелді. Алынған мәліметтер қала қыздары үшін 2-кестеде, ал ауыл қыздары үшін 3-кестеде көрсетілген. Мәліметтерге сәйкес, бірінші топтағы қыздарда ДҰ, ДС және КҚШ максималды өсу қарқыны ерте жасөспірімдік кезеңде болғанын анық көрсетеді, тиісінше өсу қарқыны 19,2%, 32,2% және 22,4% құрады. Бұл ретте, көрініп тұрғандай, ең жоғары өсу қарқыны ДС (32,2%) және КҚШ (22,4%) болды. 15-19 жас арасындағы қаланың қыздарында зерттелген соматометриялық көрсеткіштердің өсуі жалғасын тапты, бірақ олардың өсу қарқыны сәйкесінше 2,2; 3.7; 1,2 есеге төмендеді.

Қалалық жерде тұратын жасөспірімдер арасында соматотиптің өзгеру динамикасы 1-суретте көрсетілген. Соматотиптің тізбекті өсу қарқынының ұқсас динамикасы ауылдық жерлерде тұратын қыздар арасында да байқалды (3-кесте). Осылайша, ауылдық жерлерде тұратын қыздардың ДҰ, ДС және КҚШ максималды өсу қарқыны, қалалық жердегі жасөспірімдердегі сияқты, ерте жасөспірімдік кезеңге (сәйкесінше 15,6%; 32,0% және 18,1%) сәйкес келді. Ары қарай зерттелген көр-

Кесте-2 - Қалада тұратын қыздар арасындағы антропометриялық мәліметтер динамикасының тізбекті көрсеткіштері (I топ)

Салыстыру көрсеткіші	Жасы	Көрсеткіш	Өсу (см)	Өсу қарқыны (%)	Өсу қарқынының айырмасы (%)
Дене ұзындығы (см)	7-9 жас	125,2	-	-	-
	10-14 жас	149,3	24,1	119,2	19,2
	15-19 жас	162,5	13,2	108,8	8,8
Дене салмағы (кг)	7-9 жас	41,3	-	-	-
	10-14 жас	54,6	13,3	132,2	32,2
	15-19 жас	59,3	4,7	108,6	8,6
Кеуде қуысының шеңбері (см)	7-9 жас	59,3	-	-	-
	10-14 жас	72,6	13,3	122,4	22,4
	15-19 жас	86	13,4	118,5	18,5



1-сурет - Қалалық жерлерде тұратын жасөспірімдер арасында ерте және кеш жасөспірімдік кезеңдердегі антропометриялық көрсеткіштердің өсу қарқыны

сеткіштердің өсу қарқыны қалада тұратын жасөспірімдердегі сияқты олардың қарқыны бәсеңдеген (сәйкесінше 2,3; 1,3; 1,6 есеге).

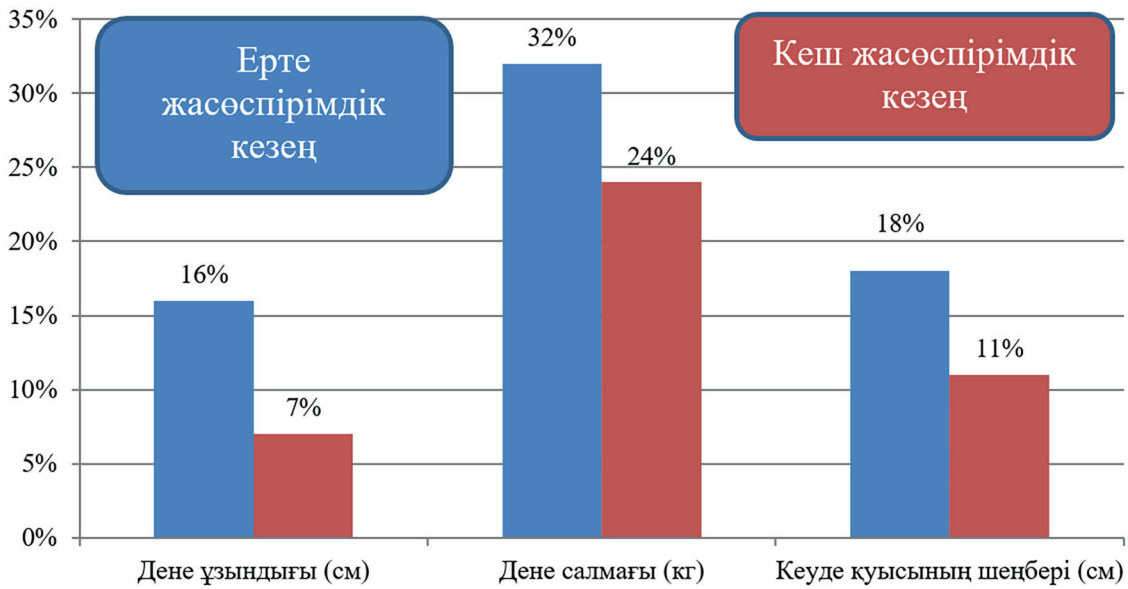
Ұсынылған 1 және 2-суреттерде екі топтағы жасөспірімдерде де соматотиптің өзгеру динамикасы бірдей жүріп жатқанын анық көруге болады, айырмашылық тек өсу қарқынының абсолютті мәндерінде ғана, ал ДҰ, ДС және КҚШ-нің негізгі өсуі ерте жасөспірімдік кезеңге сәйкес келеді. Ары қарай бұл көрсеткіштердің өсуі бәсеңдеді, бірақ тоқтаған жоқ. Бұл ретте стандартты ауытқудың маңызды мәні зерттелетін параметрлердің жоғары дисперсиясын көрсетті, бұл популяцияда физикалық параметрлері төмен де, жоғары да тұлғалардың болатынын көрсетеді.

Сондай-ақ, диаграммада ДС ерте жасөспірімдік кезеңде айтарлықтай өзгергенін көрініп тұр және оның максималды өсуі қалалық жерде тұратын қыздар арасына байқалды. Ауылдық жерлерде тұратын жасөспірімдерде бұл көрсеткіш динамикада да өсті, бірақ аз дәрежеде, дегенмен бірінші топтағы жасөспірімдермен салыстырғанда айтарлықтай өсу қарқыны байқалды ($p \leq 0,05$). Ауылдық жерлерде тұратын қыздардың ДҰ өсуі ерте және кеш жасөспірімдік кезеңдерде де баяу жүргені анықталды.

Сондықтан, қалалық жерде тұратын, ауылдық жерде тұратын қыздардағы соматометриялық көрсеткіштердің максималды өзгерістері ерте жасөспірімдік кезеңнен басталып, есейгенше жалғасатыны анықталды. Сонымен қатар, қалалық жерде тұратын қыздардың өсуі, әсіресе ДС және КҚШ-нің өсуіне байланысты қарқынды болды. Ауылдық жерлерде тұратын қыздар үшін де даму тенденциясы бірдей болды, бірақ физикалық өзгерістер динамикасы қалалық жерлерде тұратын қыздардағыдай қарқынды емес, баяу жүрді, дегенмен ол айтарлықтай маңызды болды. Зерттеу барысында алынған деректер Балтаева А.У. мен басқа да көптеген авторлардың (2019) [20] зерттеулеріне қайшы келген жоқ. Таңдалып алынған екі топтың қыз-

Кесте-3 - Ауылдық жерде тұратын қыздар арасындағы антропометриялық мәліметтер динамикасының тізбекті көрсеткіштері (II топ)

Салыстыру көрсеткіші	Жасы	Көрсеткіш	Өсу (см)	Өсу қарқыны (%)	Өсу қарқынының айырмасы (%)
7-9 жас	7-9	122,8	-	-	-
10-14 жас	10-14	142,0	19,2	115,6	15,6
15-19 жас	15-19	151,6	9,6	106,8	6,8
7-9 жас	7-9	25,6	-	-	-
10-14 жас	10-14	33,8	8,2	132,0	32,0
15-19 жас	15-19	41,9	8,1	124,0	24,0
7-9 жас	7-9	56,8	-	-	-
10-14 жас	10-14	67,1	10,3	118,1	18,1
15-19 жас	15-19	74,7	7,6	111,3	11,3



2-сурет - Ауылдық жерлерде тұратын жасөспірімдер арасында ерте және кеш жасөспірімдік кезеңдердегі антропометриялық көрсеткіштердің өсу қарқыны

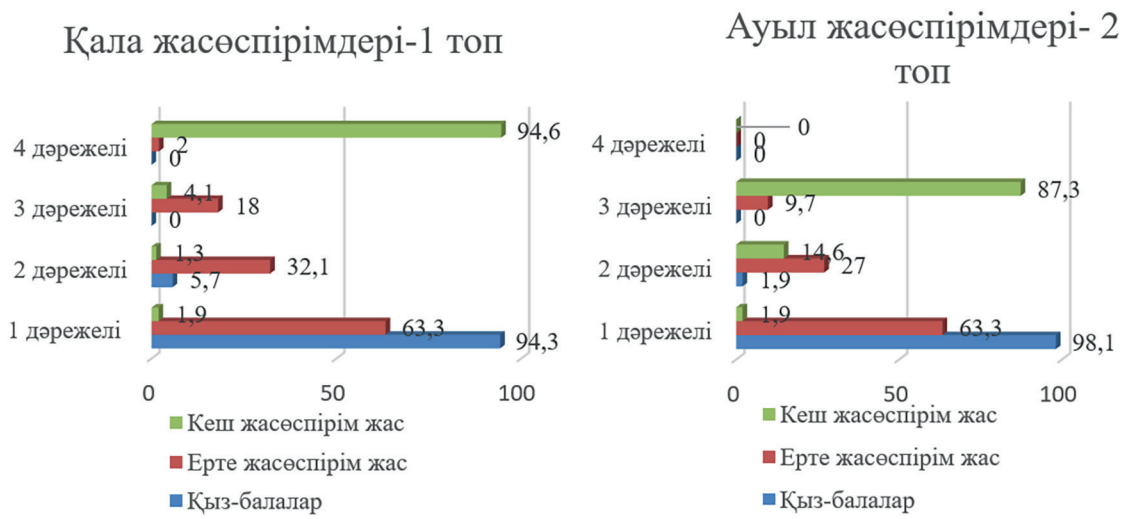
дарында репродуктивті функцияның қалыптасуы жыныстық белгілердің дамуымен бағаланды. Көптеген авторлардың пікірінше, бұл көрсеткіштер әйел дене-бітімінің қалыптасуындағы және әйелдердің репродуктивті қызметінің негізін қалайтын басты көрсеткіштер болып табылады.

Ең алдымен, таңдалып алынған I және II топтың қыздарындағы сүт бездерінің даму мерзімі бағаланды. Жүргізілген зерттеулер қалалық және ауылдық жерлерде тұратын қыздар арасында сүт бездерінің (телархе) даму мерзімі бірдей емес екенін көрсетті (3-сурет). Осылайша, 3-суреттегі деректер қалалық жерлерде тұратын қыздар арасында сүт бездері дамуының басталуы 7-9 жас арасындағы қыз-балалар кезеңінде басталғанын және осы жас кезеңінде 5,7% жағдайда дамудың 2-ші кезеңіне жеткенін көрсетеді. Жасөспірім қыздар есейген сайын сүт бездері дамыған қыздардың үлес салмағы артты және кеш жасөспірімдік кезеңде қалалық жерлерде тұратын жасөспірімдердің 94,6%-да сүт бездері толық қалыптасқандығы байқалады.

Ауылдық жерлерде тұратын қыздар арасында жыныстық дамудың басталуы да 7-9 жас арасын қамтыған, алайда бұл жас кезеңінде қыздардың тек 1,9% ғана дамудың екінші сатысындағы сүт бездері ($p \leq 0,05$) қалыптасқан, ал қалалық жерлерде тұратын бұл көрсеткіш 5,7%-ды құрады. Ары қарай, ауылдық жерлерде тұратын жасөспірімдер өздерінің қалалық жерде тұратын әріптестеріне қарағанда айтарлықтай артта қалды және кеш жасөспірімдік кезеңде төмен көрсеткіштерге ие болды - 67,3% қарсы 94,6% ($p \leq 0,001$).

Таңдалып алынған I және II топтың қыздары арасында қасаға түктенуінің (пубархе) дамуын зерттеу нәтижелері 4-кестеде көрсетілген.

Кестедегі мәліметтерді талдау барысында, бұл жағдайда да сүт бездерінің дамуына ұқсас тенденция байқалғанын көрсетеді. Осылайша, қасаға түктенуінің алғашқы белгілері қалалық жерлерде тұратын қыздар арасында 7-9 жаста (0,3%) пайда бола бастады, ал ауылдық жерлерде тұратын қыздарда қасаға түктенуінің белгілері әлі байқалмаған еді. Ерте жасөспірімдік кезеңде бірінші топтағы қыздар арасында түктенудің барлық сатысы кездесті, сонымен қатар, 34,5%



Сурет -3 - I және II топтағы қыздарда сүт бездерінің дамуы

Кесте – 4 - I және II топтағы қыздарда қасаға түктенуінің дамуы

Кезең	Саны (адам)	Даму деңгейі Р , %			
		1	2	3	4
I топ (Қалалық жерде тұратын жасөспірімдер)					
Қыз-балалар	213	0,3±0,0	0	0	0
Ерте жасөспірімдік кезең	174	8,6±2,1	45,7±12,8	34,5±11,7	11,2±3,4
Кеш жасөспірімдік кезең	191	0	0,3±0,0	5,9±0,6	93,8±33,7
Барлығы	578	-	-	-	-
II топ (Ауылдық жерде тұратын жасөспірімдер)					
Қыз-балалар	128	0	0	0	0
Ерте жасөспірімдік кезең	195	40,1±18,7	42,8±15,9	17,1±5,1	0
Кеш жасөспірімдік кезең	240	0	1,4±0,9	10,7±3,0	87,9±29,6
Барлығы	563	-	-	-	-

және 11,2% жағдайларда түктенудің 3 және 4 сатылары байқалды. Қалалық жерлерде тұратын қыздар арасында баяу түктену процесінен күрт жоғары қарқынды түктенуге ауысуы зерттеліп жатқан топтағы қыздар арасында жетілудің жеделдетілген фазасын көрсетеді. Дәл осы жас аралығындағы екінші топ қыздарында пубархеның тек 2 және 3 сатысы ғана (сәйкесінше 42,8% және 17,1%) тіркелген, ал 4-ші саты мүлдем жоқ. Пубархеның даму динамикасын одан әрі зерттеу, 15-19 жас арасындағы екі топтың жасөспірімдерде де толық қасаға түктенуінің болғанын, алайда, қалалық жерде тұратын жасөспірімдерде түктенудің 3 және 4 сатысы басым болса (5,3% және 93,8% сәйкесінше), ауылдық жерлерде тұратын жасөспірімдер арасында түктенудің кезең-кезеңмен таралуы айқынырақ болды: мысалы, жыныстық жетілудің кеш кезеңінде де екінші топтағы қыздардың 1,4%-да түктенудің 2-ші сатысы, 10,7%-да 3-ші және 67,9%-да – түктенудің 4-ші сатысы болғанын көрсетті. Алынған деректердегі осы көрсеткіш бойынша қалалық жерлерде тұратын жасөспірімдермен салыстырғанда ауылдық жерлерде тұратын жасөспірімдердің жыныстық дамуының баяу екендігі көре аласыздар.

Аксиллярлы түктенудің дамуын зерттеу ерте жасөспірімдік кезеңде қалалық және ауылдық жерлерде тұратын қыздардың басым көпшілігінде қолтық асты аймағында түктенудің 1-ші сатысы болғанын анықтауға мүмкіндік берді (сәйкесінше 96,4% және 93,3%). Түктену дамуының бұл тенденциясы жыныстық жетілудің бүкіл кезеңінде сақталды (6-кесте), сондықтан кеш жасөспірімдік кезеңде қалалық және ауылдық жерлерде тұратын қыздардың көпшілігінде жақсы дамыған қолтық асты түктенуі (сәйкесінше 93,8% және 91,4%) анықталды. Осылайша, Түркістан облысының ауылдық жерлерінде тұратын қыздар мен жасөспірімдердің соматометриялық көрсеткіштер мен екіншілік жыныстық белгілердің даму қарқындылығын зерттеу - барлық зерттелген көрсеткіштер дамуының баяу екендігін көруге мүмкіндік берді. Яғни, физикалық және жыныстық көрсеткіштері бойынша ауылдық жерлерде тұратын дені сау қыздар мен жасөспірімдер қалада тұратын өзінің құрдастарына қарағанда әлде-қайда артта қалып отыр. Маңызды факт - ерте жыныстық даму сатысында барлық зерттелген көрсеткіштердің арасында елеулі айырмашылықтардың пайда болуы. Бұл репродуктивті функцияның қалыптасуында осы кезеңнің ең осал екенін көрсетеді. Бұл уақытта пайда болған бұзылыстар кеш жасөспірімдік кезеңге дейін жалғасып, ауылдық жерлерде тұратын репродуктивті жастағы жас әйелдердің баяу қалыптасуына ықпал етеді.

Жасөспірімдер арасындағы физикалық даму қыздардың дене-бітімін жыныстық жетілудің келесі кезеңіне – яғни, етеккір функциясының қалыптасуына дайындайтыны белгілі (Хамошина М.Б. және т.б. авторлар, 2009) [21]; Миронова А.В., Баласанян В.Г., 2017 [22]. Менархеның басталу уақытын және оның тұрақты циклын анықтау үшін зерттеуге қатысқан қыздар арасында сауалнамалар жүргізілді. Алынған мәліметтер 9 жаста (балалық кезеңде) етеккір циклі қалалық жерлерде тұратын 13 қызда (6,1%) пайда болғанын айтуға мүмкіндік берді. Бірақ, ауылдық жерлерде тұратын оқушы қыздардың ешқайсысында етеккірдің пайда болу фактісі тіркелген жоқ. Қалған жасөспірімдерде етеккірдің пайда болу және қалыптасу уақыты ерте жасөспірімдік кезеңге сәйкес келді. Дәл осы уақытта қалалық жерлерде тұратын 169 қызда етеккір (97,1%) пайда болды, олардың ішіндегі 153 қызда (87,9%) етеккір циклы бірден қалыптасқан болып шықты. Қалалық жерде тұратын жасөспірімдердің қалған бөлігінде толық жыныстық жетілу кеш жасөспірімдік кезеңде аяқталған болса, тек 7 жасөспірімде ғана (3,7%) етеккір циклының қалыптасуы аяқталмаған. Ауылдық жерлерде тұратын жасөспірімдер арасында жыныстық жетілу ерте жасөспірімдік кезеңде пайда болды - бұл уақытта етеккірдің пайда болуы 169 қызда (86,7%-да) тіркелген, бірақ олардың 68,4%-да етеккір циклы тұрақты емес және бөлінді көлемі аз мөлшерде болған. Тек, кеш пубертаттық кезеңде 181 оқушы қызда (75,4%) тұрақты

Кесте – 5 - Қалалық және ауылдық жерлерде тұратын 7-19 жас аралығындағы қыздар арасында аксиллярлы түктенудің дамуы

Кезең	Саны (адам)	Даму деңгейі Ах , %			
		1	2	3	4
I топ (Қалалық жерде тұратын жасөспірімдер)					
Қыз-балалар	213	0	0	0	0
Ерте жасөспірімдік кезең	174	95,8±20,8	4,4±0,6	0	0
Кеш жасөспірімдік кезең	191	0	0,3±0,0	5,9±1,2	93,8±24,1
Барлығы	578	-	-	-	-
II топ (Ауылдық жерде тұратын жасөспірімдер)					
Қыз-балалар	128	0	0	0	0
Ерте жасөспірімдік кезең	195	93,3±21,6	0	0	0
Кеш жасөспірімдік кезең	240	0	8,6±1,7	90,3±20,3	1,1±0,0
Барлығы	563	-	-	-	-

жыныстық циклы, ал қалған 59 жасөспірімде (24,6%) тұрақсыз етеккір циклы және аз көлемдегі қанды бөлінділер екені анықталды.

Менархе пайда болуының бірінші жылында жүргізілген етеккірдің орташа ұзақтығын анықтау қалалық жерде тұратын жасөспірімдер арасында етеккір циклының ұзақтығы 3,1-5,4 күн (орта есеппен 4,6±1,9 күн) аралығында өзгеретінін көрсетті. Ал ауылдық жерлерде тұратын оқушылар арасында орташа етеккір циклы - 3,0-ден 8,5 күнді (орта есеппен 7,0±1,8 күн) құрады. Яғни, ауылдық жерлерде тұратын жасөспірімдер арасында етеккір циклының ұзақтығы 23,5% жағдайда қалалық жерлерде тұратын жасөспірімдерге қарағанда, орта есеппен 2,4 күнге ұзағырақ болған. Етеккір циклының орташа ұзақтығын есептеу қалалық жерлерде тұратын қыздарда айтарлықтай қысқа болғанын көрсетті - орта есеппен 29,7±2,3 күн, ал ауылдық жерлерде тұратын қыздарда - орта есеппен 34,5±3,2 күн ($p \leq 0,01$), яғни, қалалық жерлерде тұратын жасөспірімдерге қарағанда 1,16 есе көп.

Алынған мәліметтер негізінде қалалық және ауылдық жерлерде тұратын қыздар үшін әрбір зерттелетін кезеңдерге арналған жеке жыныстық даму формулалары есептелді. Алынған мәліметтер 6-кестеде көрсетілген. Жүргізілген зерттеулердің арқасында Түркістан қаласында тұратын және ауылдық жерлерде тұратын қыздар арасында соматометриялық көрсеткіштердің жоғарылауы және дені сау қыздардың жыныстық дамуы жалпы биологиялық заңдылықтарға сәйкес болғанын, сонымен қатар, - барлық зерттелген көрсеткіштер ерте жасөспірімдік кезеңнен жоғарылай бастап, одан әрі кеш жасөспірімдік кезеңде дамуын жалғастырғанын көруге мүмкіндік пайда болды. Екі топтағы жасөспірім қыздар үшін ерте жасөспірімдік кезеңде 15-19 жас аралығында толық қалыптасқан белгілері бар, барлық зерттелетін белгілердің (антропометриялық және жыныстық) жоғарлауы тән. Алайда, қалалық жерлерде тұратын қыздар үшін бұл процестер ертерек басталып, қарқынды жүрді: сүт бездерінің дами бастауы 7-10 жаста басталып, 5,7% жағдайда сүт бездерінің дамуы 2-ші сатыға жеткен. Ауылдық жерлерде тұратын жасөспірімдерде дене салмағының төмендеуі аясында сүт бездері дамыған қыздардың үлес салмағы артты, ал кеш жасөспірімдік кезеңде қалалық жерлерде тұратын жасөспірімдердің 94,6%-да сүт бездері пайда болды.

Сонымен қатар, кеш жасөспірімдік кезеңде физикалық көрсеткіштердің өсу қарқынының төмендеуі байқалса, жыныстық жетілу белгілері, керісінше, арта түскен. Бұл әйел дене-бітімінің дамуындағы ұқсас процестерді атап өткен басқа авторлардың (Прояева Л.В., 2012) зерттеулеріндегі нәтижелерімен сәйкес келеді [23].

Осылайша, Түркістан облысының қалалық және ауылдық жерлерінде тұратын қыздар мен жасөспірімдердің соматикалық және жыныстық дамуы ауылдық жерлерде тұратын қыздар арасында даму үрдісінің баяу жүруіне байланысты айтарлықтай ерекшеленді. Мәселен, ерте жасөспірімдік кезеңдегі ауылдық жерлерде тұратын қыздардың барлық физикалық көрсеткіштерінің өсуі қалалық жерде тұратын өздерінің құрдастарымен салыстырғанда әлде-қайда аз: ДҰ 1,1 есе (немесе 7,3 см-ге), ДС - 1,6 есе аз (немесе 20,8 кг-ға) және КҚШ - 1,1 есе аз (немесе 5,5 см-ге) болды. Ең үлкен айырмашылық - 20,8 кг - ДС ($p<0,05$) көрсеткіштері бойынша тіркелген. Ауылдық жерлерде тұратын қыздар арасында ДС өсуінің артта қалуы ауылдық жерлердегі қыздардың әуел бастағы салмақ аздығымен байланысты болуы мүмкін, бұл 10-14 жас аралығындағы өсу қарқынының дерлік біркелкі көрсеткіштерімен расталады (сәйкесінше 32,2% және 32,0%). Тек кеш жасөспірім кезеңде қыздар арасында дене салмағының айырмашылығы – ауылдық жерлерде тұратын қыздардың ДС жылдам өсу қарқыны есебінен реттелді - қаладағы 8,6% қарсы 24,0%. Бұл ретте, барлық жас кезеңдері бойынша әр топтағы стандартты ауытқудың мәні қалалық жерлерде де, ауылдық жерлерде де орташа нормаға сәйкес келмейтін және орташадан төмен немесе жоғары нәтиже көрсеткен тұлғалар да кездесті.

Осындай тенденция жыныстық даму динамикасын зерттеуде де анықталды. Қалалық жерлерде тұратын жасөспірімдерде екіншілік жыныстық белгілердің қалыптасу белгілері 7-10 жаста (5,7%) пайда болды, ал ауылдық жерлерде тұратын қыздарда олардың пайда болуы тек 1,9% жағдайда ғана байқалды. Қалалық және ауылдық жерлерде тұратын жасөспірімдердің не-

Кесте-6 - Қалалық және ауылдық жерлерде тұратын қыздар үшін түрлі жасөспірімдік кезеңдердегі жыныстық даму формуласы

Жас кезеңі	Қалалық жерлердегі даму деңгейі	Ауылдық жерлердегі даму деңгейі	Ескертулер
Қыз-балалар	$P_0A_{x0}Ma_{0,1}Me-$	$P_0A_{x0}Ma_{0,1}Me-$	Формулаларда айырмашылық жоқ
Ерте жасөспірімдік кезең	$P_{0,1}A_{x1,2}Ma_{1-4}Me+$	$P_0A_{x1}Ma_{1-3}Me+$	Қалалық және ауылдық жерлерде тұратын қыздарда сүт бездері дами бастайды, қолтық асты аймағында алғашқы түктер пайда болады. Етеккір пайда болады. Ал ауылдық жерлерде тұратын жасөспірімдерде бұл үрдістер азырақ байқалады.
Кеш жасөспірімдік кезең	$P_{2-4}A_{x3-4}Ma_{2-4}Me+$	$P_{2-4}A_{x2-4}Ma_{1-3}Me+$	Қалалық және ауылдық жерлерде тұратын жасөспірімдерде барлық жыныстық белгілер анықтала бастайды. Соңғыларында сүт бездерінің және аксиллярлы түктенудің дамуы азырақ байқалады.

гізгі жыныстық дамуы 10-14 жас аралығында тіркелген. Бірақ, бұл уақытта қалалық жерлерде тұратын оқушы қыздарда жыныстық формула P0.1Ax1.2Ma1-4Me+ даму деңгейінде, ал ауылдық жерлерде тұратын қыздар арасында тек P0Ax1Ma1-3Me+ деңгейінде болды. Ауылдық жерлерде тұратын мектеп оқушылары арасындағы ерте жасөспірімдік кезеңде басталған жыныстық дамудың артта қалуы іс жүзінде кеш жасөспірімдік кезеңде өтелді, дегенмен, осы кезеңнің өзінде ауылдық жерлерде тұратын қыздарда сүт бездерінің қалыптасуы баяу жүрді, бұл бәлкім, олардың ДС айтарлықтай аздығына байланысты болса керек. Айта кету керек, анықталған тенденция тек Түркістан облысына ғана тән емес және басқа да авторлардың еңбектерінде де атап өтілген, бұл анықталған жағдай бұзылыстардың жалпы биологиялық сипатын дәлелдейді.

Қорытындылар. Біздің жүргізген зерттеулер Түркістан аумағындағы жасөспірімдер мен ауылдық жерлерде тұратын қыз-балалар қалалық жерлерде тұратын жасөспірімдермен салыстырғанда соматотипі әлсіз және репродуктивті қызметінің кеш қалыптасатыны анықталды. Ауылдық жерлерде тұратын қыздар мен жасөспірімдерден яғни болашақ аналардың денсаулық жағдайы туралы алынған мәліметтер денсаулықты сақтау мен нығайтуға бағытталған профилактикалық іс-шаралардың бағыттарын, медициналық көмекті жоспарлау және ұйымдастыру мәселелерін анықтайды. Бұл осал контингентке медициналық көмек көрсетуді ұйымдастыру тұрғылықты мекен жайдың ерекшелігімен, жасөспірім қыздардың болашақ ана ретінде қалыптасып келе жатқан кезеңдерін ескере отырып, ұйымдастырылған медициналық көмек қана, тиімді болмақ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Гладкая В.С., Королева В.А., Грицинская В.Л. Региональные особенности соматометрических характеристик у годских школьниц в Республике Хакасия// Мать и дитя в Кузбассе. – 2018. - № 3 (74). - С. 32-37.

2 Полисмак О.В. Характеристика анатомических компонентов соматотипа лиц юношеского и первого периода зрелого возраста в норме и при некоторых заболеваниях органов пищеварительной системы: автореф. канд. дис., Москва. - 2005. - С.34.

3 Чанчаева Е.А., Айзман Р.И., Сидоров С.С., Попова О.И., Симонова О.И. Современные тенденции развития детей младшего школьного возраста (обзор литературы) \\ Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). 2019;4(1):59-65. https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.1.9

4 Joy E. Beck A Developmental Perspective on Functional Somatic Symptoms \\ Journal of Pediatric Psychology, Volume 33, Issue 5, June 2008, Pages 547–562, https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsm113

5 Ryan S. D'Souza; W M. Hooten. Somatic Syndrome Disorders \\ In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. -2020 Jul 10.- PMID: 30335286.- Bookshelf ID: NBK532253

6 Nasuh Malas, Roberto Ortiz-Aguayo, Lisa Giles Patricia Ibeziako Pediatric Somatic Symptom DisordersCurrent// Psychiatry Reports. 2017. - V. 19.- № 11. – P. 1244-1253

7 Заплатников А.Л., Дмитриева Ю.А., Кузнецова Ю.А., Воробьева А.С. //Задержка физического развития у ребенка на фоне электролитных нарушений//Мед.совет. - 2016. - №7. - С.140-145.

8 Глобальное ускорение действий в интересах здоровья подростков: руководство по осуществлению в странах. Резюме. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2017 г. (WHO/FWC/MCA/17.05). Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

9 Европейское региональное бюро ВОЗ. Глобальная стратегия охраны здоровья женщин, детей и подростков (2016—2030 гг.): выживать, процветать, менять. — Женева, 2015. — 103 с. [WHO Regional Office for Europe. Global'naya strategiya okhrany zdorov'ya zhenshchin, detei i podrostkov (2016—2030 gg.): vyzhivat', protsvetat', menyat'. Geneva; 2015. 103 p. (In Russ.)]

10 Sedgh V., Gilda S. Adolescent pregnancy, birth, and abortion rates across countries: levels and recent trends. \\ The Journal of adolescent health: official publication of the Society for Adolescent Medicine. - 2015.- vol. 56,2.- p. 223-230. doi: 10.1016/j.jadohealth.2014.09.007

11 Алиханян И.С., Заносовская Т.А., Жиленко Л.О., Чеботарева Ю.Ю. Роль периода полового созревания в становлении соматического и репродуктивного здоровья женщины.//Молодой ученый. - 2016.-№18.1 (122.1).- С.41-43.

12 Simon A, Wardle J, Jarvis M, Steggles N, & Cart-wright M (2003). Examining the relationship between pubertal stage, adolescent health behaviours and stress. Psychological Medicine, 33, 1369–1379. 10.1017/S0033291703008390

13 Попова-Петросян Г.В., Сколотенко Т.С., Тихончук Т.Н., Ющенко Н.В. Влияние факторов внешней среды на половое развитие девушек-подростков.// Вестник физиотерапии и курортологии, 2013. -№2. - С.40-42

14 Факторы окружающей среды и здоровье человека. СпытДании.//COWI Consulting Engineers and Planners AS.- Датское Агентство по охране окружающей среды. - 2001. - С. 377. - ISBN:87-7944-518-5

15 Деев И.А, Коломеец И.Л., Саприна Т.В., Кобякова О.С., Камалтынова Е.М., Куликов Е.С., Левко А.Н., Куликова К.В., Юркова В.И. Половое развитие подростков в Томской области.//Педиатрическая фармакология. - 2017; 14 (5): 366–372. doi: 10.15690/pf. v14i5.1784)

16 Riana Bornman MS, Bouwman H. Environmental pollutants and diseases of sexual development in humans and wildlife in South Africa: harbingers of impact on overall health? ReprodDomest Anim. 2012 Aug;47 Suppl 4:327-32. doi: 10.1111/j.1439-0531.2012.02094.x. PMID: 22827388.

17 СмирновВ. В., Маказан Н. В. Функциональная задержка полового развития: причины, диагностика, лечение// Лечащий врач. - Медицинский научно-практический портал https://www.lvrach.ru/2012/01/15435325ю-I

18 Salam R.A, Faqqah A, Sajjad N, et al. Improving Adolescent Sexual and Reproductive Health: A Systematic Review of Potential Interventions. J. Adolesc. Health. - 2016;59(4S):S11-S28. doi:10.1016/j.jadohealth.2016.05.022

19 Камалов К.Г., Газимагомедов Г.А., Магомедова И.М. Особенности физического и полового развития мальчиков в дебюте пубертата в различных эколого-географических зонах Республики Дагестан. Андрология и генитальная хирургия.- 2018.-19(3). - С.53-59. https://doi.org/10.17650/2070-9781-2018-19-3-53-59

20 Балтаева А.У. Арынова Г.А., Даниярова А.Б., Байтенова А.Н., Ащирбекова Г.К., Букунова А.Ш. Оценка гармоничности физического развития школьников города Алматы.//Вестник КазНМУ. - 2019. - №1. -с.361-364

21 М.Б. Хамошина, Р.Г. Абдуллаева, Л.С. Хасханова, Е.А. Шишкин Особенности становления менструальной функции у девушек подросткового возраста при дефиците массы тела. //Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина.- 2009.- №5.- С.116-132

22 Миронова А.В., Баласанян В.Г. Способ оценки и прогнозирования становления менструальной функции у девочек-подростков.//Педиатр. - 2017. - Т.6. - Выпуск 2. - С. 56-61

23 Прояева Л.В. Характеристика физического развития дошкольников.//Вестник Курганского государственного университета. - 2013. - №3. - С.21-25.

REFERENCES

1 Gladkaya V.S., Koroleva V.A., Gricinskaya V.L. Regional'nye osobennosti somatometricheskih harakteristik u godskih shkol'nic v Respublike Hakasiya// Mat' i ditya v Kuzbasse. – 2018. - № 3 (74). - S. 32-37.
2 Polismak O.V. Harakteristika anatomicheskih komponentov somatotipa lic yunosheskogo i pervogo perioda zrelogo vozrasta v norme i pri nekotoryh zabolevaniyah organov pishchevaritel'noj sistemy: avtoref. kand. dis., Moskva. - 2005. - S.34.
3 CHanchaeva E.A., Ajzman R.I., Sidorov S.S., Popova O.I., Simonova O.I. Sovremennye tendencii razvitiya detej mladshego shkol'nogo vozrasta (obzor literatury) \\ Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). 2019;4(1):59-65. https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.1.9
4 Joy E. Beck A Developmental Perspective on Functional Somatic Symptoms \\ Journal of Pediatric Psychology, Volume 33, Issue 5, June 2008, Pages 547–562, https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsm113
5 Ryan S. D'Souza; W M. Hooten. Somatic Syndrome Disorders \\ In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. -2020 Jul 10.- PMID: 30335286.- Bookshelf ID: NBK532253
6 Nasuh Malas, Roberto Ortiz-Aguayo, Lisa Giles Patricia Ibeziako Pediatric Somatic Symptom DisordersCurrent// Psychiatry Reports. 2017. - V. 19.- № 11. – P. 1244-1253
7 Zaplatnikov A.L., Dmitrieva YU.A., Kuznecova YU.A., Vorob'eva A.S. //Zaderzhka fizicheskogo razvitiya u rebenka na fone elektrolitnyh narushenij//Med. sovet. - 2016. - №7. - C.140-145.
8 Global'noe uskorenie dejstvij v interesah zdorov'ya podrostkov: rukovodstvo po osushchestvleniyu v stranah. Rezyume. ZHeneva: Vsemirnaya organizaciya zdravoohraneniya; 2017 g. (WHO/FWC/MCA/17.05). Licenziya: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
9 Evropejskoe regional'noe byuro VOZ. Global'naya strategiya ohrany zdorov'ya zhenshchin, detej i podrostkov (2016—2030 gg.): vyzhivat', procvetat', menyat'. — ZHeneva, 2015. — 103 s. [WHO Regional Office for Europe. Global'naya strategiya okhrany zdorov'ya zhenshchin, detei i podrostkov (2016—2030 gg.): vyzhivat', protsvetat', menyat'. Geneva; 2015. 103 p. (In Russ.)]
10 Sedgh V., Gilda S. Adolescent pregnancy, birth, and abortion rates across countries: levels and recent trends. \\ The Journal of adolescent health: official publication of the Society for Adolescent Medicine. - 2015.- Vol. 56,2.- p. 223-230. doi: 10.1016/j.jadohealth.2014.09.007
11 Alihanyan I.S., Zanosovskaya T.A., ZHilenko L.O., CHebotareva YU.YU. Rol' perioda polovogo sozrevaniya v stanovlenii somaticheskogo i reproduktivnogo zdorov'ya zhenshchiny.//Molodoj uchenyj.-2016.-№18.1 (122.1).-s.41-43.
12 Simon A, Wardle J, Jarvis M, Steggles N, & Cart-wright M (2003). Examining the relationship between pubertal stage, adolescent health behaviours and stress. Psychological Medicine, 33, 1369–1379. 10.1017/S0033291703008390
13 Popova-Petrosyan G.V., Skolotenko T.S., Tihonchuk T.N., YUshchenko N.V. Vliyanie faktorov vneshnej sredy na polovoe razvitie devushek-podrostkov.// Vestnik fizioterapii i kurortologii, 2013. -№2. - s.40-42
14 Faktory okruzhayushchej sredy i zdorov'e cheloveka. OpytDanii.//COWI Consulting Engineers and Planners AS.- Datskoe Agentstvo po ohrane okruzhayushchej sredy. - 2001. - s. 377. - ISBN:87-7944-518-5
15 Deev I.A, Kolomeec I.L., Saprina T.V., Kobyakova O.S., Kamaltynova E.M., Kulikov E.S., Levko A.N., Kulikova K.V., YUrkova V.I. Polovoe razvitie podrostkov v Tomskoj oblasti.//Pediatricheskaya farmakologiya. - 2017; 14 (5): 366–372. doi: 10.15690/pf. v14i5.1784)
16 Riana Bornman MS, Bouwman H. Environmental pollutants and diseases of sexual development in humans and wildlife in South Africa: harbingers of impact on overall health? ReprodDomest Anim. 2012 Aug;47 Suppl 4:327-32. doi: 10.1111/j.1439-0531.2012.02094.x. PMID: 22827388.
17 SmirnovV. V., Makazan N. V. Funkcional'naya zaderzhka polovogo razvitiya: prichiny, diagnostika, lechenie// Lechashchij vrach.-Medicinskij nauchno-prakticheskij portal- https://www.lvrach.ru/2012/01/15435325yu-l
18 Salam R.A, Faqqah A, Sajjad N, et al. Improving Adolescent Sexual and Reproductive Health: A Systematic Review of Potential Interventions. J. Adolesc. Health. - 2016;59(4S):S11-S28. doi:10.1016/j.jadohealth.2016.05.022
19 Kamalov K.G., Gazimagomedov G.A., Magomedova I.M. Osobennosti fizicheskogo i polovogo razvitiya mal'chikov v debyute pubertata v razlichnyh ekologo-geograficheskih zonah Respubliki Dagestan. Andrologiya i genital'naya hirurgiya.- 2018.-19(3).-s.53-59. https://doi.org/10.17650/2070-9781-2018-19-3-53-59
20 Baltaeva A.U. Arynova G.A., Daniyarova A.B., Bajtenova A.N., Ashchirbekova G.K., Bukunova A.SH. Ocenka garmonichnosti fizicheskogo razvitiya shkol'nikov goroda Almaty.//Vestnik KazNMU. - 2019. - №1. -s.361-364
21 M.B. Hamoshina, R.G. Abdullaeva, L.S. Haskhanova, E.A. SHishkin Osobennosti stanovleniya menstrual'noj funkcii u devushek podrostkovogo vozrasta pri deficite massy tela. //Vestnik Rossijskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Medicina.- 2009.- №5.- S.116-132
22 Mironova A.V., Balasanyan V.G. Sposob ocenki i prognozirovaniya stanovleniya menstrual'noj funkcii u devochek-podrostkov.//Pediatr. - 2017. - T.6. - Vypusk 2. - S. 56-61
23 Proyaeva L.V. Harakteristika fizicheskogo razvitiya doshkol'nikov.//Vestnik Kurganskogo gosudarstvennogo universiteta. - 2013. - №3. - S.21-25.

Авторлардың үлесі. А.К. Аязбеков, Р.Г. Нурхасымова, А.Б. Аязбекова – мәліметтерді жинау, статистикалық өңдеу, қолжазбаны бастапқы жазу. А.М. Курманова, А.Т. Терликбаева – әдебиет деректерімен талқылау, қорытынды.
Мүдделер қақтығысы. Авторлар мүдделер қақтығысы жоқ деп мәлімдейді.
Қаржыландыру. Бұл зерттеу мемлекеттік, коммерциялық немесе коммерциялық емес секторлардағы қандай да бір қаржыландыру агенттігінен арнайы грант алған жоқ.

Вклад авторов. А.К. Аязбеков, Р.Г. Нурхасимова, А.Б. Аязбекова - сбор данных, статистическая обработка, первичное написание рукописи. А.М. Курманова, А.Т. Терликбаева – обсуждение с литературными данными, заключение.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Это исследование не получило специального гранта от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом или некоммерческом секторах.

Authors' Contributions. A.K. Ayazbekov, R.G. Nurkhasimova, A.B. Ayazbekova - data collection, statistical processing, initial writing of the manuscript. A.M. Kurmanova, A.T. Terlikbaeva - discussion with literature data, conclusion.
Conflicting interests: The Authors declare that there is no conflict of interest.
Funding. This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Авторлар жайлы мәлімет
Аязбеков Ардак Керимханович, https://orcid.org/0000-0003-1277-4292, PhD, акушерия және гинекология кафедрасының аға оқытушысы, Қ.А.Ясауи атындағы Халықаралық Қазақ-Түрік университеті, Түркістан қаласы 87022552404, ardak1981@mail.ru
Нурхасимова Раушан Габбасовна, https://orcid.org/0000-0003-1485-4572, медицина ғылымдарының кандидаты, Акушерия және гинекология кафедрасының меңгерушісі, Қ.А.Ясауи атындағы Халықаралық Қазақ-Түрік университеті, Түркістан қаласы raushan.nurkhasimova@ayu.edu.kz
Курманова Алмагуль Медеубаевна, https://orcid.org/0000-0002-1859-3903, медицина ғылымдарының докторы, профессор, Аль-Фараби атындағы ҚазҰУ клиникалық пәндер кафедрасның профессоры, Алматы қаласы, alm_kurmanova@mail.ru,
Аязбекова Алима Батыровна, https://orcid.org/0000-0003-4292-0908, арнайы пәндер кафедрасының ассистенті, Қ.А.Ясауи атындағы Халықаралық Қазақ-Түрік университеті, Түркістан қаласы alima.ayazbekova@ayu.edu.kz
Терликбаева Айгуль Талгатовна, https://orcid.org/0000-0002-1777-805X, м.ғ.к., «Акушерлік, гинекология және перинатология ғылыми орталығы» АҚ басқарма басшысының ғылым және стратегиялық даму жөніндегі орынбасары.

Сведения об авторах
Аязбеков Ардак Керимханович, https://orcid.org/0000-0003-1277-4292, PhD, старший преподователь кафедры акушерства и гинекологии, Международный Казахско-Турецкий университет имени Ахмеда Ясави, г.Туркестан 87022552404, ardak1981@mail.ru
Нурхасимова Раушан Габбасовна, https://orcid.org/0000-0003-1485-4572, кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, Международный Казахско-Турецкий университет имени Ахмеда Ясави, г. Туркестан, raushan.nurkhasimova@ayu.edu.kz
Курманова Алмагуль Медеубаевна, https://orcid.org/0000-0002-1859-3903, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинических специальностей Казахского Национального Университета имени Аль-Фараби. г. Алматы РК, alm_kurmanova@mail.ru,
Аязбекова Алима Батыровна, https://orcid.org/0000-0003-4292-0908, ассистент кафедры специальных дисциплин, Международный Казахско-Турецкий университет имени Ахмеда Ясави, г. Туркестан, alima.ayazbekova@ayu.edu.kz
Терликбаева Айгуль Талгатовна, https://orcid.org/0000-0002-1777-805X, к.м.н., заместитель председателя правления по науке и стратегическому развитию АО «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии»

Information about authors
Ayazbekov Ardak, https://orcid.org/0000-0003-1277-4292, PhD, senior lecturer of the Department of Obstetrics and Gynecology, Ahmed Yasawi International Kazakh-Turkish University, Turkestan 87022552404, ardak1981@mail.ru
Nurkhasimova Raushan, https://orcid.org/0000-0003-1485-4572, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Ahmed Yasawi International Kazakh-Turkish University, Turkestan, raushan.nurkhasimova@ayu.edu.kz
Kurmanova Almagul, https://orcid.org/0000-0002-1859-3903, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Clinical Specialties of Al-Farabi Kazakh National University. Almaty RK, alm_kurmanova@mail.ru,
Ayazbekova Alima, https://orcid.org/0000-0003-4292-0908, Assistant of the Department of Special Disciplines, Ahmed Yasawi International Kazakh-Turkish University, Turkestan, alima.ayazbekova@ayu.edu.kz
Terlikbaeva Aigul, https://orcid.org/0000-0002-1777-805X, PhD Deputy Chairman of the Board for Science and Strategic Development Scientific Centre of obstetrics gynecology and perinotology

Алынды: 05.04.2023 / Қабылданды: 09.08.2023 / Онлайн жарияланды: 31.08.2023
ӘОЖ 311.42
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.21.62.019

С.А. Мұсабекова[1], К.Э. Мхитарян[1], Х.Р. Абдикадирова[1], Р.М. Дусмаилов [1]
[1] «Қарағанды Медицина Университеті» КеАҚ, Қарағанды қ., Қазақстан

ПАТОЛОГИЯНЫҢ КӘСІБИ ТРЕНАЖЕРЛЕРІ: ЖАҢА ПЕДАГОГИКАЛЫҚ МҮМКІНДІКТЕР

Түйін: Практикалық медицинаға цифрлық технологияларды белсенді енгізу медициналық ЖОО-да оқыту кезінде оқыту әдіснамасын қайта қарауға алып келеді. Медицинадағы сапалы білім беру үдерісінің маңызды құрамдас бөлігі виртуалды тренажер ретінде пайдалану арқылы шындыққа жақын жағдайларда жұмыс істеу мүмкіндігі болып табылады. Оқытудың көмекші интерактивті және цифрлық әдістерін енгізу оқытудың әдістемелік мүмкіндіктерін кеңейтеді және клиникалық ойлауды дамытуға ықпал ете отырып, оқытудың шынайылық деңгейін арттыруға мүмкіндік береді.
Зерттеу мақсаты: патологияны оқытуда болашақ дәрігердің клиникалық ойлауын қалыптастыру үшін интерактивті цифрлық платформалар мен оқыту әдістерін біріктірудің тиімділігін бағалау.
Материалдар мен әдістер. Likert (n=256) сауалнамасын қолдана отырып зерттеу үлгісін Қарағанды медицина университетінің 3 курс студенттері құрады. Үлгіге 19-22 жас аралығындағы еркектердің 46,6% және әйелдердің 53,4% кірді. Респонденттер эксперименттік топқа (n=128) бөлінді, онда патология сабақтары 3D "Вирхов" патология конструкторы мен ToupCam микроскопына арналған сандық камераны және материалды тек дәстүрлі форматта жарық микроскопиясын қолдана отырып зерттеген бақылау тобын (n=128) қолдана отырып өтті.
Нәтижелер. Орташа мәндерді талдау интерактивті бағдарламаларды қолдана отырып оқитын респонденттердің оқыту әдістемесі, оқыту әдістемесінің білім беру құндылығы, болашақта білімді игеру тұрғысынан оқыту әдістемесінің пайдалылығы сияқты оқытудың аспектілеріне қанағаттанатынын көрсетті. Аталған санаттағы білім алушылардың тестілеудегі күйзелісі цифрлық патологиямен жұмыс тәжірибесі жоқ респонденттерге қарағанда төмен болғандығы атап өтілді.
Қорытынды. Цифрлық оқыту әдістері біріктірілген респонденттер білім мен дағдыларды жақсартудың субъективті сезіміне ие.
Түйінді сөздер: патологиялық анатомия, оқыту әдістері, цифрлық патология, тренажерлер, виртуалды микроскопия, білім беруді цифрландыру, дәстүрлі тәсілдер.

S.A. Mussabekova [1], X.E. Mkhitaryan[1], H.R. Abdikadyrova R.M. Dusmailov[1]
[1]Non-commercial joint stock company «Medical University of Karaganda»

PROFESSIONAL PATHOLOGY SIMULATORS: NEW PEDAGOGICAL OPPORTUNITIES

Resume: The active introduction of digital technologies in practical medicine is leading to a revision of teaching methodologies when studying at a medical university. An important component of a quality educational process in medicine is the ability to work in conditions close to reality, through the use of virtual simulators. The introduction of auxiliary interactive and digital teaching methods expands the methodological possibilities of teaching and makes it possible to increase the level of realism of training, contributing to the development of clinical thinking.

Мусабекова С.А.[1], Мхитарян К.Э.[1], Абдикадирова Х.Р.[1], Дусмаилов Р.М.[1]
[1]НАО «Медицинский Университет Караганды», г. Караганда, Казахстан

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ СИМУЛЯТОРЫ ПАТОЛОГИИ: НОВЫЕ ПЕДАГОГИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Резюме: Активное внедрение цифровых технологий в практическую медицину ведет к пересмотру методологий преподавания при обучении в медицинском вузе. Важным компонентом качественного образовательного процесса в медицине является возможность работы в условиях, приближенных к реальности, посредством использования как виртуальных симуляторов. Внедрение вспомогательных интерактивных и цифровых методов обучения расширяет методические возможности преподавания и позволяет повысить уровень реалистичности обучения,

The purpose of the study: evaluate the effectiveness of integrating interactive digital platforms and teaching methods to form the clinical thinking of a future doctor in teaching pathology.

Materials and methods. The study sample using the Likert questionnaire (n=256) consisted of 3rd year students of the Karaganda Medical University. The sample included 46.6% of men and 53.4% of women aged 19 to 22 years. Respondents were divided into an experimental group (n=128), where pathology classes were held using the Virchow 3D pathology constructor and a ToupCam digital camera for a microscope, and a control group (n=128), which studied the material exclusively in a traditional format using light microscopy.

Results. An analysis of the mean values showed that respondents who study using interactive programs are more satisfied with such aspects of the training as teaching methods, the educational value of teaching methods, and the usefulness of teaching methods in terms of mastering knowledge in the future. It was noted that for this category of students, stress on tests was lower than for respondents who did not have experience working with digital pathology.

Conclusion. Respondents in whose training digital teaching methods are integrated have a subjective feeling of improving knowledge and skills.

Keywords: pathological anatomy, teaching methods, digital pathology, simulators, virtual microscopy, digitalization of education, traditional approaches.

способствуя развитию клинического мышления.

Цель исследования: оценить эффективность интеграции интерактивных цифровых платформ и методов обучения для формирования клинического мышления будущего врача при обучении патологии.

Материалы и методы. Выборку исследования с применением анкеты Likert (n=256) составили студенты 3 курса Медицинского Университета Караганды. В состав выборки вошли 46,6% мужчин и 53,4% женщин в возрасте от 19 до 22 лет. Респонденты были разделены на экспериментальную группу (n=128), где занятия по патологии проходили с использованием 3D конструктора патологии «Вирхов» и цифровой камеры для микроскопа ToupCam и контрольную группу (n=128), которая изучала материал исключительно в традиционном формате с использованием световой микроскопии.

Результаты. Анализ средних значений показал, что респонденты, обучающиеся с использованием интерактивных программ, более удовлетворены такими аспектами проведенного обучения, как методика преподавания, образовательная ценность методики преподавания, полезность методики преподавания с точки зрения овладения знаниями в будущем. Отмечено, что у данной категории обучающихся стресс на тестированиях был ниже, чем у респондентов, не имевших опыта работы с цифровой патологией.

Заключение. Респонденты, в обучение которых, интегрированы цифровые методы обучения имеют субъективное ощущение улучшения знаний и навыков.

Ключевые слова: патологическая анатомия, методы обучения, цифровая патология, тренажеры, виртуальная микроскопия, цифровизация образования, традиционные подходы.

Кіріспе: Ағзалар мен тіндердің микропрепараттарын қарау мен талдаудың негізгі дағдылары дәрігерлерді оқытудың ажырамас бөлігі болып табылады [1]. Ұзақ уақыт бойы бұл мақсаттар үшін биология, морфология, гистология және патологияны оқытудың классикалық негізгі әдісі болып табылатын жарық микроскопы қолданылды. Алайда, кез-келген технология сияқты, жарық микроскопиясының да кемшіліктері бар: препараттар мұрағатын дайындау және сақтау шығындары, оқушының препаратты бағдарлау дағдыларын бағалаудың қиындығы, сонымен қатар бірнеше білім алушылар мен препарат оқытушысының негізгі орналасу және қашықтықтан оқыту микроскопын бір уақытта көре алмауы [2]. Шешімдерді іздеу гистологиялық және цитологиялық препараттарды сандық патологияға қараудың жылдам эволюциясына әкелді [3]. Опциялардың бірі зерттеуге ұсынылған материалдың көрінуін едәуір арттыратын виртуалды тренажерлерді пайдалану болды [4]. Қазіргі таңда медицинаны оқыту кезінде функционалдық мүмкіндіктері үнемі кеңейіп отыратын әртүрлі тренажерлер қолданылады. Медицинадағы симуляциялық дайындықтың ерекше бағыты жіберілген қателіктерді көруге және талдауға, орындалатын манипуляциялардың күрделілік дәрежесін өзгертуге мүмкіндік беретін виртуалды тренажерлерді қолданумен байланысты, әсіресе патологияның сирек түрлерін модельдеу жағдайында [5]. Сонымен қатар осы оқыту жүйелерін типологиялауға талпыныстар жасалуда [6].

Медициналық көмек көрсетудің заманауи стандарттары медициналық жоғары оқу орындарының білім алушылары үшін нақты пациенттерге қол жеткізуді қиындатты: тиісінше, болашақ дәрігерлер практикалық дағдылардың жетіспеушілігін өтей алатын «синтетикалық» оқу орталарына сұраныс артты. Микроскоп үшін сандық камераларды пайдалану оқу, онлайн трансляциялар, консилиумдар жүргізу үшін суреттерді микроскоптан сыртқы экранға шығаруға мүмкіндік берді. Бүкіл слайдты бейнелеу және виртуалды микроскопия гистопатологияны оқыту, диагностикалау және зерттеуде жаңа қырлары пайда болды [1,3,7]. Сонымен қатар, цифрлық медиаға көшудің заманауи тенденциялары бүкіл гистологиялық препаратты сканерлеудің заманауи технологияларының пайда болуына әкелді, бұл препараттың кез келген саласында - Whole slide imaging (WSI, толық слайдтық кескіндер) ерікті үлкейтуді таңдау мүмкіндігімен препараттың бірыңғай цифрлық суретін алуға мүмкіндік береді [8]. WSI - техноло-

гиясы суретті мониторға, проекторға немесе мобильді құрылғыға шығару арқылы жарық микроскопының артындағы микроскопиялық препаратты қарауды толығымен имитациялауға мүмкіндік жасады. WSI енгізу гистология, цитология және патологияны оқытуда маңызды өзгерістер мен қайта түсіндірулерге әкеліп қана қоймай және оқыту әдістемесіне бұрын қол жетімді емес мүмкіндіктерді енгізуге мүмкіндік берді. Қазіргі уақытта патологияны оқыту үшін әртүрлі оқыту үлгілері қолданылады [9]. Осыған байланысты, ҚР-да болашақ дәрігерлерді оқыту үшін неғұрлым нәтижелі анықтау үшін патологияны оқытуда заманауи әдістемелік тәсілдерді егжей-тегжейлі талдау қажет.

Зкерттеу мақсаты: патологияны оқытуда болашақ дәрігердің клиникалық ойлауын қалыптастыру үшін интерактивті цифрлық платформалар мен оқыту әдістерін біріктірудің тиімділігін бағалау.

Әдістер мен материалдар: Зерттеу үлгісін (N=256) 2021-2022 және 2022-2023 оқу жылдарында «Жалпы патология» және «Мүшелер мен жүйелер патологиясы» пәндері бойынша оқитын Қарағанды медицина университеті КЕАҚ 3 курс студенттері құрады. Іріктеме құрамына 19-22 жас аралығындағы ер білім алушылардың 46,6% және әйел жыныстың 53,4% кірді. Респонденттер эксперименттік топқа (N=128) бөлінді, онда дәрістер мен практикалық сабақтар шағын топтарда кешенді түрде өтті: Жарық микроскопиясымен қатар 3D «Вирхов» патологиясының конструкторы, ToupCam микроскопына арналған сандық камера және бақылау тобы (N=128) қолданылды, олар материалды дәстүрлі форматта тек жарық микроскопты қолдану арқылы зерттеді. Сауалнама жүргізу үшін Likert сауалнамалары қолданылды. Кері байланыс аралас әдістермен алынды: панельдік сауалнаманы бірнеше оқытушылар сұрақтардың орынды екеніне және Біз жинағымыз келген ақпаратты қамтитынына көз жеткізу үшін алдын ала бейресми түрде тексерді.

Алынған мәліметтер Statistica 10.0 және SPSS 20 статистикалық бағдарламаларының пакеттерін қолдана отырып өңделді. Параметрлік емес статистика әдістерін қолданды. Үлгідегі үлестіру әдеттегіден өзгеше сипатқа ие болды, нәтижесінде Манн-Уитнидің U критерийі қолданылды. Мәндердің айырмашылықтары екі салыстыру тобы үшін 95% - дан жоғары ықтималдық деңгейінде ($p<0,05$) статистикалық маңызды болып саналды.

Нәтижелер: Алынған ақпаратты талдау патологияны оқытудың кешенді бағдарламасына қатысудан қанағаттану, одан нәтиже күту, оны ұйымдастыру туралы пікір алу, оқыту әдістемесінен қанағаттану, оқыту әдістемесіне қатысты нәтиже күту, оқыту әдістемесінің білім беру құндылығы, болашақта білімді игеру тұрғысынан оқыту әдістемесінің пайдалылығы және қанағаттану деңгейі сияқты жалпы эксперименттік және бақылау топтарында (U-критерийі, p-value <0,05) оқытуға қанағаттану аспектілеріндегі маңызды айырмашылықтарды анықтады.

Патологияны зерттеудің осы кешенді бағдарламасында оқытудың тиімділігі, жайлылығы және қатысуы сәйкесінше қатысушылардың 91,84%, 87,76% және 83,67% 4-5 (Лайкерт шкаласы бойынша 1-5) ретінде бағаланды. Білім алушылардың көпшілігі интерактивті компонент сабақтың нәтижелілігіне (81,63%), тақырыптың сіңімділігіне (91,84%) және патологияны сәйкестендіре отырып, микроскопиялаудың нақты дағдыларын дамытуға (77,55%) әсер етеді деп келісті. Интеграция (85,71%) және клиникалық-патологиялық корреляция (83,67%) осы білім беру іс-шарасының күшті жақтары болды. Сабаққа қатысудың жоғары деңгейі (~100%) және клиникалық жағдайларды талдауда сыни тұрғыдан ойлау ұпайларының жақсаруы байқалды (80%). Оқытудың әртүрлі формалары мен әдістерінің үйлесуі білім алушыларға бағытталған маңызды артықшылық болды деп санаймыз.

Сауалнаманы талдау көрсеткендей, білім алушылардың 97,7% - ы осы оқыту әдісіне кешенді түрде 5 балдық жүйе бойынша оң баға берді: білім алушылардың 51% - ы «өте жақсы» баға берді, ал 38% - ы әдісті «жақсы» және 8,5% - ы «қанағаттанарлық» деп бағалады. Респонденттердің тек 2,5% - ы патологияны оқытудың кешенді әдісі олардың білім сапасына әсер етпегенін атап өтті.

Орташа мәндерді талдау эксперименттік топтағы респонденттер өткізілген оқытудың және жалпы оқытудың аталған аспектілеріне көбірек қанағаттанатынын, сондай-ақ бақылау тобына қарағанда тестілеуде аз стрессті сезінетінін көрсетті.

3D тренажерде тәжірибеден кейін клиникалық патологияның білімі мен дағдыларының жақсарғанын атап өткен респонденттердің танысу жиіліктерін бірлесіп бөлу нәтижесінде Пирсонның Хи-квадратының көмегімен статистикалық талдау кезінде елеулі айырмашылықтар анықталды ($\chi2$ =62,648, p=0,000). «Вирхов» патологиясының 3D конструкторы жұмыс істеген кезде клиникалық патология дағдыларының жақсарғанын атап өткен респонденттер саны күтілгеннен жоғары екені анықталды. Білім алушылар «Вирхов» патологиясының 3D конструкторымен және ToupCam микроскопына арналған сандық камерамен жұмыс істеу препаратты зерттеуге шоғырлануға мүмкіндік беретінін ерекше атап өтті.

Зерттеу көрсеткендей, яғни интеграция үдерісіндегі BYOD (bring your own device – өз құрылғыңызды әкеліңіз) тұжырымдамасы оқу үдерісінде жүзеге асырылады. Бұл кесте мен оқу жоспарының шектеулеріне қарамастан дәрі дәрмектерді оқу уақытын ұзартуға мүмкіндік береді. Білім алушының макро-және микропрепаратты қалай модельдейтінін талдау алынған диагностикалық дағдыларды объективті бағалауға және оқу үдерісін жеке оңтайландыруға мүмкіндік береді.

Бақылау тобын зерттеу көрсеткендей, студенттердің практикалық сабақтарда дәстүрлі форматта 32,5% микропрепараттармен жарық микроскопиясын қолдану арқылы пайдаланған слайдтардың жоғалуы неме-

се сынуы орын алады.

Талқылау: Патологияны зерттеудің бүкіл тарихында медициналық жоғары оқу орындарының оқытушылары зардап шеккен тіндердің гистологиялық бөлімдерінің микроскопиясын қолдана отырып, патологиялық үдерістерді зерттеді. Алайда, бұл тиімді әдістің белгілі бір шектеулері бар екенін атап өткен жөн: бір студент-белгілі бір материалдық-техникалық қамтамасыз етуді қажет ететін бір микроскоп және әр оқушымен микропрепаратты жеке талқылау үшін оқытушының жұмсайтын үлкен уақыты [10]. Бұл ретте компьютерлік технологиялар білім алушылар тобымен талқылау үшін препараттардың фотосуреттерін дисплейге шығаруға мүмкіндік берді [2,11]. Алайда, кейбір зерттеулер гистология және патология курстарын оқытуға арналған цифрланған виртуалды слайдтары бар виртуалды микроскопия дәстүрлі слайдтарды оқу мақсаттары үшін толығымен өтейді немесе тіпті ауыстырады деп болжайды [8,12]. Кейбір зерттеулер виртуалды микроскопияны қолданатын студенттер гистологиялық заңдылықтарды жақсы таниды деп хабарлайды [3]. Басқалардың пікірінше, микроскоптан бас тарту препараттың әртүрлі бөлімдерін талдау мүмкіндігінің жоғалуымен бірге жүретіндігін айғақтайды [4,13]. Сонымен, білімалушының дайын емес көзімен препараттардың фотографиялық суреттерін қабылдауы микроскопты қолдану кезінде алынған суреттерден түбегейлі ерекшеленеді. Бұл жағдайда оқшауланған суретті білімалушы абстрактілі түрде қабылдайды. Студент көп жағдайда оны ақыл-оймен «суреттей» алмайды, бұл патологиялық жағдайды микроскоптың әртүрлі үлкейтулерінде елестете алмайды, көбінесе суретте қандай гистологиялық құрылымдар (қалыпты және патологиялық өзгерген) бар екенін ажырата алмайды. Сонымен бірге студентке жасушалар мен тіндердің деңгейінен байқалған патологиялық өзгерістерді мүше мен ағзаның деңгейіне экстраполяциялау қиын. Препарат бойынша «қарап шығу» және әртүрлі микроскоп линзаларының көмегімен үлкейтуді өзгерту мүмкіндігі мүлдем жоқ болғандықтан [1].

Жақында жүргізілген мета-талдау көрсеткендей, виртуалды микроскопияның педагогикалық тәсілі жарық микроскопиясынан сәл асып түседі (яғни, өнімділік көрсеткіштерінің айтарлықтай жақсаруы) және студенттер оны қолданғанды дұрыс көреді, бұл оқу кезінде жарық микроскопиясын қолданудың төмендеуіне әкеледі [4,10]. Біздің зерттеулеріміздің нәтижелері білімалушылардың жарық микроскопиясын қатар қолдануды жоққа шығармайтынын көрсетеді. Көптеген зерттеушілер виртуалды микроскопияны дәрігерлердің оқу үдерісіне енгізгеннен кейін жарық микроскопиясымен салыстырғанда осы технологияның тиімділігін анықтау үшін оқушылардың үлгерімі мен қабылдауын бағалау үшін әртүрлі стратегиялар қолданылғанын атап өтті [14]. Сонымен қатар, білім беру нұсқаулықтарының болмауы осы бағалаулардың пайдалылығын шектеу болып қала береді, бұл нәтижелердің сенімділігі мен интерпретациясын нашарлатуы мүмкін [9,11]. Зерттеулерде қолданылатын әдістемелердің айтарлықтай гетерогенділігі, яғни білім мен тәжірибенің әртүрлі деңгейлері бар білім алушылардың әртүрлі бағалау әдістері, әрбір технологияны сынау үшін әртүрлі үлгілер, бағалау үшін виртуалды микроскопия мен жарық микроскопиясын пайдалану арасындағы үлкен уақыт аралықтары және осы құрылғыларды манипуляциялау бойынша алдын ала нұсқаулардың болмауы нәтижелердің сенімділігіне нұқсан келтіруі мүмкін [6,14].

Патологияны оқытуға арналған компьютерлік технологиялар жылдар өткен сайын кеңейе түсті: әдебиеттерде виртуалды патологиялық тренажерларды қолдануды білімалушылардың оқу жағдайлары мен үлгерімін жақсартатын тиімді оқыту құралы ретінде қарастыруға болатындығы туралы мәліметтер бар. Бұл ретте цифрлық патология модульдерін қосу студенттердің қатысуын арттырады, ынтымақтастық дағдыларын, коммуникативтік қабілеттерін және өзіне деген сенімділікті дамытады [4,15], бұл біз алған деректермен толық расталады.

Оқытудың бұл түрінің тағы бір алғышарты-тренажерлар ұсынатын педагогикалық мүмкіндіктерді қайта қарау. Оқытудың қазіргі заманғы тұжырымдамасы аясында білімді оқытушы студентке соншалықты көпнәрсе беру қана қоймай, оны өзі құрып, оқу үдерісінде өздері құрастырып жинақтайды. Мұндай оқытудың тиімділігінің маңызды шарты білімалушының дербестігі және оның белсенділігі, өз қызметін ұйымдастыру қабілеті (self-directed learning), кәсіби міндеттерді саналы және жауапты шешу дағдылары болып табылады [6]. Жүргізілген зерттеулер көрсеткендей, тренажерлерді кәсіптік білім беру практикасына кеңінен біріктіру және оларды тиімді пайдалану үшін ілеспе психологиялық-педагогикалық, дидактикалық және ұйымдастырушылық-технологиялық мәселелердің тұтас кешенін шешу қажет болады. Бұл мәселелерді қою және шешу қазіргі цифрлық педагогиканың алдыңғы қатарында дерлік.

Қорытынды. Көптеген технологиялық инновациялар медициналық білім мен клиникалық тәжірибенің дәстүрлі тәжірибесін өзгертті. Қазіргі заманғы шешімдер білім беру әлеуетін арттырады, бұл болашақ дәрігерлер кейінірек әрекет етуі керек жағдайларды дәлірек қайталауға мүмкіндік береді. Сандық патология әдістері білімалушылардың дағдыларын жақсартуға, препаратты дұрыс «оқи» білуге, анықталған патологиялық өзгерістерді дұрыс түсіндіруге, дұрыс диагноз қоюға және т. б. бағытталған. Цифрлық патологияны оқытудың дәстүрлі тәсілдеріне интеграциялау білім алушыларда дәрігердің негізгі кәсіби құзыреттілігін қалыптастыруға, есте сақтаудың, зейіннің әртүрлі түрлерін кешенді оқытуды қамтамасыз етуге, байқауды, қиялды дамытуға, ойлаудың стандартты емес түрін қалыптастыруға мүмкіндік береді. Цифрлық патология әдістерін кәсіптік білім беру мен кәсіптік оқытудың сапасын арттыруға ықпал ететін қосымша құрал ретінде пайдалану керек.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Kobyakova O.S., Deev I.A., Kulikov E.S. et al. Chronic non-communicable diseases: effects of the combined influence of risk factors. Preventive medicine. - 2019;22(2):45-50.
2 Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., Авдеев С. Н., Агальцов М.В. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2022. - №21(4).- С.32-35.
3 Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Концевая А.В., Шальнова С.А., Деев А.Д., Капустина А.В., Евстифеева С.Е., Муромцева Г.А. Эпидемиологический мониторинг факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в практическом здравоохранении на региональном уровне. Методические рекомендации. - М., 2016. - 111 с.
4 Антипов М.О. Эпидемиологическая и социальная значимость болезней органов пищеварения инфекционной природы / Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: сборник трудов XI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 1-3 апреля 2019 г.). - М., 2019. - С.14.
5 WHO Global Action Plan to Increase Physical Activity for 2018- 2030 Increasing the level of activity of people to promote health in the world. https://apps.who.int/iris/bitstream/ handle /10665/279655/ WHO-NMH-PND - 18.5.
6 Chessa L, Carta MG, Melis A, Spolverato G, Littera R, Perra A, Onali S, Zorcolo L, Restivo A. Gastrointestinal coronavirus disease 2019: epidemiology, clinical features, pathogenesis, prevention, and management. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. - 2021;15(1):41-50.
7 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2011 году: Стат.сб. - Астана, 2012. - 320 с.
8 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2012 году: Стат.сб. - Астана, 2013. - 316 с.
9 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2013 году: Стат.сб. - Астана, 2014. - 356 с.
10 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2014 году: Стат.сб. - Астана, 2015. - 360 с.
11 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2015 году: Стат.сб. - Астана, 2016. - 358 с.
12 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2016 году: Стат.сб. - Астана, 2017. - 354 с.
13 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2017 году: Стат.сб. - Астана, 2018. - 354 с.
14 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2018 году: Стат.сб.- Нұр-Сұлтан, 2019. – 324 с.
15 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2019 году: Стат.сб. - Нұр-Сұлтан, 2020. - 324 с.
16 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2020 году: Стат.сб. - Нұр-Сұлтан, 2021. --324 с.

REFERENCES

1 Kobyakova O.S., Deev I.A., Kulikov E.S. et al. Chronic non-communicable diseases: effects of the combined influence of risk factors. Preventive medicine. - 2019;22(2):45-50.
2 Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M., Avdeev S. N., Agal'tsov M.V. i dr. Profilaktika khronicheskikh neinfektsionnykh zabolevanii v Rossiiskoi Federatsii. Natsional'noe rukovodstvo // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. - 2022. - №21(4).- S.32-35.
3 Balanova Yu.A., Imaeva A.E., Kontsevaya A.V., Shal'nova S.A., Deev A.D., Kapustina A.V., Evstifeeva S.E., Muromtseva G.A. Epidemiologicheskii monitoring faktorov riska khronicheskikh neinfektsionnykh zabolevanii v prakticheskom zdravookhranenii na regional'nom urovne. Metodicheskie rekomendatsii. - M., 2016. - 111 s.
4 Antipov M.O. Epidemiologicheskaya i sotsial'naya znachimost' boleznei organov pishchevareniya infektsionnoi prirody / Infektsionnye bolezni v sovremennom mire: evolyutsiya, tekushchie i budushchie ugrozy: sbornik trudov XI Ezhegodnogo Vserossiiskogo Kongressa po infektsionnym boleznyam s mezhdunarodnym uchastiem (Moskva, 1-3 aprelya 2019 g.). - M., 2019. - S.14.
5 WHO Global Action Plan to Increase Physical Activity for 2018- 2030 Increasing the level of activity of people to promote health in the world. https://apps.who.int/iris/bitstream/ handle /10665/279655/ WHO-NMH-PND - 18.5.
6 Chessa L, Carta MG, Melis A, Spolverato G, Littera R, Perra A, Onali S, Zorcolo L, Restivo A. Gastrointestinal coronavirus disease 2019: epidemiology, clinical features, pathogenesis, prevention, and management. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. - 2021;15(1):41-50.
7 Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsii zdravookhraneniya v 2011 godu: Stat.sb. - Astana, 2012. - 320 s.
8 Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsii zdravookhraneniya v 2012 godu: Stat.sb. - Astana, 2013. - 316 s.
9 Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsii zdravookhraneniya v 2013 godu: Stat.sb. - Astana, 2014. - 356 s.
10 Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsii zdravookhraneniya v 2014 godu: Stat.sb. - Astana, 2015. - 360 s.
11 Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsii zdravookhraneniya v 2015 godu: Stat.sb. - Astana, 2016. - 358 s.
12 Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsii zdravookhraneniya v 2016 godu: Stat.sb. - Astana, 2017. - 354 s.
13 Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsii zdravookhraneniya v 2017 godu: Stat.sb. - Astana, 2018. - 354 s.
14 Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsii zdravookhraneniya v 2018 godu: Stat.sb.- Nur-Sultan, 2019. – 324 s.
15 Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsii zdravookhraneniya v 2019 godu: Stat.sb. - Nur-Sultan, 2020. - 324 s.
16 Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsii zdravookhraneniya v 2020 godu: Stat.sb. - Nur-Sultan, 2021. -324 s.

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
Мусабекова Сауле Амангельдиевна, кандидат медицинских наук, профессор кафедры патологии НАО МУК, MusabekovaS@qmu.kz, +7(701)6221762. Scopus Author ID: 57210185201. Web of Science Researcher ID: AFW-6507-2022. ORCID: 0000-0001-9622-8218. https://orcid.org/0000-0001-9622-8218
Мхитарян Ксения Эдуардовна, кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор кафедры информатики и биостатистики НАО МУК, Mhitaryan@qmu.kz, +77017636947. ORCID: 0000-0002-7142-7656 https://orcid.org/0000-0002-7142-7656
Абдикадирова Хамида Рахимовна, кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор кафедры патологии НАО МУК, Abdikadirova@qmu.kz, +77072495766. ORCID: 0000-0003-0413-2396 https://orcid.org/0000-0003-0413-2396
Дусмаилов Рахимжан Мендашевич, преподаватель кафедры патологии НАО МУК, Dusmailov@qmu.kz, +7(701)6865362. ORCID: 0000-0002-0477-7373 https://orcid.org/0000-0002-0477-7373

Авторлар туралы мәліметтер:
Мұсабекова Сәуле Амангелдіқызы, м.ғ.к., МҰҚҰҰ патология кафедрасының профессоры, MusabekovaS@qmu.kz, +7(701)6221762. Scopus Автордың идентификаторы: 57210185201. Web of Science зерттеуші идентификаторы: AFW-6507-2022. ORCID: 0000-0001-9622-8218. https://orcid.org/0000-0001-9622-8218
Мхитарян Ксения Эдуардовна, медицина ғылымдарының кандидаты, МҰҚҰ информатика және биостатистика кафедрасының доценті, Mhitaryan@qmu.kz, +77017636947. ORCID: 0000-0002-7142-7656 https://orcid.org/0000-0002-7142-7656
Абдикадирова Хамида Рахимовна, м.ғ.к., МҰҚҰҰ патология кафедрасының доценті, Abdikadirova@qmu.kz, +77072495766. ORCID: 0000-0003-0413-2396 https://orcid.org/0000-0003-0413-2396
Дусмаилов Рахымжан Мендашевич, НАО МУК патология кафедрасының оқытушысы, Dusmailov@qmu.kz, +7(701)6865362. ORCID: 0000-0002-0477-7373 https://orcid.org/0000-0002-0477-7373

Information about the authors:
Musabekova Saule Amangeldievna, Candidate of Medical Sciences, Professor of the Department of Pathology, NAO MUK, MusabekovaS@qmu.kz, +7(701)6221762. Scopus Author ID: 57210185201. Web of Science Researcher ID: AFW-6507-2022. ORCID: 0000-0001-9622-8218. https://orcid.org/0000-0001-9622-8218
Mkhitaryan Ksenia Eduardovna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Informatics and Biostatistics of NAO MUK, Mhitaryan@qmu.kz, +77017636947. ORCID: 0000-0002-7142-7656 https://orcid.org/0000-0002-7142-7656
Abdikadirova Khamida Rakhimovna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pathology, NAO MUK, Abdikadirova@qmu.kz, +77072495766. ORCID: 0000-0003-0413-2396 https://orcid.org/0000-0003-0413-2396
Dusmailov Rakhimzhan Mendashevich, Lecturer, Department of Pathology, NAO MUK, Dusmailov@qmu.kz, +7(701)6865362. ORCID: 0000-0002-0477-7373 https://orcid.org/0000-0002-0477-7373

Получена: 30.05.2023 / Принята: 16.08.2023 / Опубликована online: 30.06.2023
УДК 614.7:632.95
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.79.79.020

Ж.Е. Намазбаева[1], Д.С. Смаилова[2], С.У. Умарова[2], М.К. Кульжанов[2]
[1]Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», Алматы, Казахстан
[2]НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова», Алматы, Казахстан

АНАЛИЗ МНОГОЛЕТНЕЙ ДИНАМИКИ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

Резюме: Болезни органов пищеварения являются в настоящее время не только медицинской, но и важной социально-экономической проблемой в связи с их большой распространенностью и частыми осложнениями, сопровождающимися длительной временной и стойкой нетрудоспособностью. По прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения, к середине XXI века заболевания органов пищеварения будут занимать одно из ведущих мест, что обусловлено образом жизни современного человека, загрязнением окружающей среды, увеличением в рационе питания доли некачественных и генно-модифицированных продуктов питания.
Цель исследования. Провести анализ общей и первичной заболеваемости болезни органов пищеварения в Республике Казахстан за десятилетний период (2011-2020 годы).
Материалы и методы. В работе были использованы общепринятые статистические абсолютные и относительные показатели, характеризующие динамику общей заболеваемости и заболеваемости населения с впервые выявленным диагнозом по классам БОП за десятилетний период в РК, а также метод статистических группировок: типологических (нозология) и структурных (все население, возрастная группа) с обработкой результатов в виде таблиц с выявлением темпа прироста и удельного веса. Информационной базой послужили статистические данные МЗ РК «Здоровье населения РК и деятельность организаций здравоохранения за 2011-2020 годы».
Обсуждение и результаты. Анализ общей заболеваемости населения по БОП в РК показал снижение темпа прироста на 3,4% - в абсолютном числе с 1521659 до 1469593 человек или на 14,7% - в интенсивном показателе с 9189,5 до 7835,5 на 100000 населения. Было отмечено их снижение среди детского населения на 27,0%, то есть с 12429,2 в 2011 году - как самый высокий показатель, до 9073,1 на 100000 детского населения в 2020 году - как самый низкий. При этом наблюдалась наибольшее отчетливое снижение заболеваемости у подростков - на 42,4%, с 18625,5 - 2011 году, до 10721,9 - в 2020 году на 100000 соответствующего населения. Тогда как среди взрослого населения отмечен рост на 3,7%, то есть с 7404,0 - в 2011 году, до 7124,8 на 100000 взрослого населения в 2020 году. При снижение общей заболеваемости болезни органов пищеварения, выявлен рост заболеваемости населения с впервые установленным диагнозом: в абсолютном количестве - 28,3%, с 608708 в 2011 году, до 781130 человек в 2020 году, и интенсивного показателя - на 14,6%, с 3632,2 в 2011 году до 4164,8 в 2020 году на 100000 населения.
Выводы. Эпидемиологический анализ общей заболеваемости населения Республики Казахстан за исследуемый период от болезней органов пищеварения показал тенденцию снижения интенсивного. По возрастным категориям отмечено уменьшение среди детского населения - на 27,0% подросткового населения - на 42,4% и взрослого населения - на 3,7%.
Ключевые слова: болезни органов пищеварения, эпидемиологический анализ, общая заболеваемость, первичная заболеваемость, интенсивный показатель

Zh.Y. Namazbayeva[1], D.S. Smailova[2], S.U. Umarova[2], M.K. Kulzhanov[1]
[1]Kazakhstan's Medical University «Kazakhstan School of Public Health», Almaty, the Republic of Kazakhstan
[2]Asfendiyarov Kazakh national medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Ж.Е. Намазбаева[1], Д.С. Смаилова[2], С.У. Умарова[2], М.К. Кульжанов[1]
[1]Қазақстандық медицина университеті «Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі», Алматы қ., Қазақстан Республикасы
[2]«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

ANALYSIS OF LONG-TERM DYNAMICS OF DIGESTIVE DISEASES IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

Resume: Diseases of the digestive system are currently not only a medical, but also an important socio-economic problem due to their high prevalence and frequent complications, accompanied by long-term temporary and persistent disability. According to the forecasts of experts of the World Health Organization, by the middle of the XXI century, diseases of the digestive organs will occupy one of the leading places, due to the lifestyle of modern human, environmental pollution, an increase in the proportion of low-quality and genetically modified foods in the diet.

The aim of the study. To analyze the general and primary morbidity of digestive diseases in the Republic of Kazakhstan over a ten-year period (2011-2020).

Materials and methods. The work used generally accepted statistical absolute and relative indicators characterizing the dynamics of general morbidity and morbidity of the population with a newly diagnosed diagnosis by diseases of digestive system classes over a ten-year period in the Republic of Kazakhstan, as well as the method of statistical groupings: typological (nosology) and structural (whole population, age group) with the processing of the results in the form of tables with the identification of the growth rate and specific gravity. The information base was the statistical data of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan "Health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of healthcare organizations for 2011-2020."

Discussion and results. The analysis of the general morbidity of the population according to diseases of the digestive system in the Republic of Kazakhstan showed a decline in the growth rate by 3.4% - in absolute numbers from 1521659 to 1469593 people or by 14.7% - in an intensive indicator from 9189.5 to 7835.5 per 100,000 population. Their decrease among the child population was noted by 27.0%, that is, from 12429.2 in 2011 - as the highest indicator, to 9073.1 per 100,000 children in 2020 - as the lowest. At the same time, the greatest distinct decrease in morbidity was observed in adolescents - by 42.4%, from 18625.5 in 2011, to 10721.9 in 2020 per 100,000 of the corresponding population. While among the adult population there was a raising of 3.7%, that is, from 7404.0 - in 2011, to 7124.8 per 100,000 adults in 2020. With a reduce in the overall incidence of digestive diseases, an increase in the incidence of the population with a newly diagnosed diagnosis was revealed: in absolute numbers - 28.3%, from 608708 in 2011, to 781130 people in 2020, and an intensive indicator - by 14.6%, from 3632.2 in 2011 to 4164.8 in 2020 per 100,000 population.

Conclusions. Epidemiological analysis of the general morbidity of the population of the Republic of Kazakhstan during the study period from diseases of the digestive system showed a tendency to decrease the intensive. By age categories, there was a decrease in the child population - by 27.0%, the adolescent population - by 42.4% and the adult population - by 3.7%.

Keywords: diseases of the digestive system, epidemiological analysis, general morbidity, primary morbidity, intensive indicator

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДА АСҚОРЫТУ ЖҮЙЕСІ АУРУЛАРЫНЫҢ КӨПЖЫЛДЫҚ ДИНАМИКАСЫН ТАЛДАУ

Түйін: Асқорыту жүйесінің аурулары қазіргі уақытта медициналық ғана емес, сонымен қатар ұзақ мерзімді және тұрақты еңбекке жарамсыздықпен бірге жүретін, кең таралған, жиі асқынуларға алып келетін маңызды әлеуметтік-экономикалық өзекті мәселе болып табылады. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы сарапшыларының болжамы бойынша, XXI ғасырдың ортасына қарай, асқорыту жүйесі аурулары жетекші орындардың бірін алады, бұл қазіргі заманғы адамның өмір сүру салтына, қоршаған ортаның ластануына, ас мәзіріндегі сапасыз және гендік-модификацияланған тамақ өнімдері үлесінің артуына тікелей байланысты.

Зерттеу мақсаты. Қазақстан Республикасында он жылдық кезеңде (2011-2020 жылдар) асқорыту жүйесі ауруларының жалпы және бастапқы сырқаттанушылығына талдау жүргізу.

Материалдар мен әдістер. Осы жұмыста Қазақстан Республикасында он жылдық кезеңдегі асқорыту жүйесі аурулары сыныптары бойынша жаңадан анықталған диагнозы бар халықтың жалпы сырқаттанушылығы пен сырқаттанушылық динамикасын сипаттайтын жалпы қабылданған статистикалық абсолютті және салыстырмалы көрсеткіштер, сондай-ақ статистикалық топтастыру әдісі қолданылды: типологиялық (нозология) және құрылымдық (бүкіл популяция, жас тобы) өсу қарқыны мен үлес салмағын анықтаумен кестелер түріндегі нәтижелерді өңдеу көрсетілді. Ақпараттық база ретінде Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің «Қазақстан Республикасы халқының денсаулығы және денсаулық сақтау ұйымдарының 2011-2020 жылдарға арналған қызметі» статистикалық мәліметтері қолданылды.

Талқылау және нәтижелері. ҚР асқорыту жүйесі аурулары бойынша халықтың жалпы сырқаттанушылығын талдау өсім қарқынының 3,4% - ға - абсолютті санмен 1521659-дан 1469593 адамға дейін немесе 14,7% - ға-қарқынды көрсеткішпен 100000 тұрғынға шаққанда 9189,5-тен 7835,5-ке дейін төмендегенін көрсетті. Олардың ішінде балалар арасында 27,0% - ға төмендеуі байқалды, яғни 2011 жылы 12429,2 - ден-ең жоғары көрсеткіш ретінде, 2020 жылы 100000 балаға шаққанда 9073,1-ге дейінен төмен көрсеткіш болды. Бұл ретте жасөспірімдерде сырқаттанушылықтың барынша айқын төмендеуі байқалды - 42,4% - ға, 18625,5 - 2011 жылдан бастап, 10721,9-ға дейін-2020 жылы 100 000 тиісті халыққа. Ал ересектер арасында 3,7% өсім байқалды, яғни 2011 жылы - 7404,0-ден 2020 жылы 100 000 ересек адамға 7124,8-ге дейін өсім байқалды. Асқорыту жүйесі ауруларының жалпы сырқаттанушылығының төмендеуі кезінде, алғаш рет анықталған диагнозы бар халық сырқаттанушылығының өсуі анықталды: абсолютті мөлшерде - 28,3%, 2011 жылы 608708 - ден 2020 жылы 781130 адамға дейін және қарқынды көрсеткіш-14,6%, 2011 жылы 3632,2-ден 2020 жылы 100000 тұрғынға шаққанда 4164,8-ге дейін өсуі байқалды.

Тұжырымдар. Асқорыту жүйесі аурулары зерттелетін кезеңде, Қазақстан Республикасы халқының жалпы аурушаңдығының эпидемиологиялық талдауы қарқынды төмендеу үрдісін көрсетті. Жас санаттары бойынша балалар арасында - 27,0% - ға, жасөспірімдер арасында - 42,4% - ға және ересектер арасында-3,7% - ға төмендеуі байқалды.

Түйінді сөздер: асқорыту жүйесі аурулары, эпидемиологиялық талдау, жалпы сырқаттанушылық, бастапқы сырқаттанушылық, қарқынды көрсеткіш.

Введение. Среди наиболее значимых характеристик здоровья населения ведущее место принадлежит заболеваемости, в структуре которой в настоящее время в экономически развитых странах преобладают хронически протекающие неинфекционные заболевания [1,2]. Болезни органов пищеварения (БОП) являются в настоящее время не только медицинской, но и важной социально-экономической проблемой в связи с их большой распространенностью и частыми осложнениями, сопровождающимися длительной временной и стойкой нетрудоспособностью [3,4].

По прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения, к середине XXI века заболевания органов пищеварения будут занимать одно из ведущих мест, что обусловлено образом жизни современного человека (стрессы, нерациональное питание, гиподинамия, вредные привычки и др.), загрязнением окружающей среды, увеличением в рационе питания доли некачественных и генно-модифицированных продуктов питания [5,6].

Цель исследования. Провести анализ общей и первичной заболеваемости болезни органов пищеварения в Республике Казахстан за десятилетний период (2011-2020 годы).

Материалы и методы. В работе были использованы общепринятые статистические абсолютные и относительные показатели, характеризующие динамику общей заболеваемости и заболеваемости населения с впервые выявленным диагнозом по классам БОП за десятилетний период в РК, а также метод статистических группировок: типологических (нозология) и структурных (все население, возрастная группа) с обработкой результатов в виде таблиц с выявлением темпа прироста и удельного веса. Информационной базой послужили статистические данные МЗ РК «Здоровье населения РК и деятельность организаций здравоохранения за 2011-2020 годы» [7-16].

Результаты и обсуждение. Анализ общей заболеваемости населения по БОП в Республике Казахстан (РК) за 2011-2020 годы (таблица 1) показал снижение темпа прироста на 3,4% - в абсолютном числе с 1521659 до 1469593 человек или на 14,7% - в интенсивном показателе с 9189,5 до 7835,5 на 100000 населения.

За исследуемый период было отмечено наличие двух этапов с разнонаправленными тенденциями их показателей. На первом этапе, с 2011 до 2015 годы регистрировалось уменьшения уровня заболеваемости с темпом снижения на 11,7%, то есть с 9189,5 до 8111,3 на 100000 населения. В то же время, в 2016 году отмечен рост общей заболеваемости (8802,1 на 100000 населения), после достижения наименьшего уровня показателя в 2015 году. Следовательно, вторым этапом тенденции снижения болезни органов пищеварения следует считать с 2016 по 2020 годы, с уменьшением темпа прироста на 10,9% или 7835,5 на 100000 населения.

Интерес с эпидемиологической точки зрения представляет период подъема или убыли заболеваемости по возрастным категориям населения РК. Так, несколько иная ситуация выявлена при анализе распространенности (общего числа) заболеваний пищеварительной системы среди детей, подростков и взрослого населения.

При анализе показателей общей заболеваемости по выбранным возрастным группам населения РК было отмечено их снижение среди детского населения. Абсолютное число уменьшилось на 2,8% с 508765 детей в 2011 году- как самый высокий показатель за период исследования, до 494273 - в 2020 году. Удельный вес болезни органов пищеварения среди детей от общего числа заболеваний варьировался от 29,8% - в 2016 году, до 33,7% - в 2020 году.

Вместе с этим, выявлено уменьшение интенсивного показателя на 27,0%, то есть с 12429,2 в 2011 году- как самый высокий показатель, до 9073,1 на 100000 детского населения в 2020 году - как самый низкий показатель за исследуемый период.

Наблюдалось наибольшее отчетливое снижение абсолютного числа заболеваемости у подростков РК - на 45,7% (149252 подростков - в 2011 году и 80953 подростков - в 2020 году). Наибольший пик заболеваемости был установлено в 2011 году, а наименьший - в 2018 году, где было всего зарегистрировано 76972 случаев. Доля удельного веса болезни органов пищеварения среди подростков от общего сила заболеваний колебалась от 5,0% - в 2018 году до 9,8% - в 2011 году.

Отмечено сокращение показателя заболеваемости среди подросткового населения РК БОП на 42,4%, с 18625,5 - 2011 году, до 10721,9 - в 2020 году на 100000 соответствующего населения. При этом высокая распространенность заболеваний было установлено в 2017 году - 45029,0 на 100000 подростков и низкий - в 2020 году.

Тенденция к подъему заболеваемости органов пищеварения характеризовались среди взрослого населения РК. На начальном этапе исследования, в 2011 году общее число случаев заболеваемости было на уровне 863642 человек (как самый низкий случай), а к 2020 году данная цифра увеличилась на 3,5% и составила 894367 человек. Резкий подъем данной патологии был закреплен в 2016 году - 1018458 случаев взрослого населения.

Анализ многолетней динамики удельного веса заболеваемости органов пищеварения органов взрослого населения показал сокращение доли общей заболеваемость населения по болезням органов пищеварения на 3,7%, то есть с 7404,0 - в 2011 году (показатель с низким значением), до 7124,8 на 100000 взрослого населения в 2020 году. Высокий интенсивный показатель был зарегистрирован в 2016 году - 8312,0 на 100000 взрослого населения.

Показатели заболеваемости служат одним из критериев оценки качества работы медицинского персонала, учреждений, системы здравоохранения в целом. Эпидемиологический анализ динамики уровней первичной заболеваемости в целом и по нозологическим

формам позволяет выявлять факторы, способствующие возникновению заболеваний, решать вопросы улучшения диагностики, планировать мероприятия по профилактике и снижению заболеваемости.

При снижение общей заболеваемости болезни органов пищеварения, выявлен рост заболеваемости населения с впервые установленным диагнозом по БОП В РК за 2011-2020 годы (таблица 2): в абсолютном количе-

Таблица 1 - Общая заболеваемость населения по болезням органов пищеварения в РК за 2011-2020 годы

Годы	Всего		Возрастная группа населения					
			До 14 лет		15-17 лет		От 18 и старше	
	Абс.число	на 100000 человек	Абс.число	на 100000 человек	Абс.число	на 100000 человек	Абс.число	на 100000 человек
2011 г.	1521659	9189.5	508765	12429.2	149252	18635.5	863642	7404.0
Уд.вес, %	100,0	x	33,4	x	9,8	x	56,8	x
2012 г.	1533459	9132.4	504628	11934.3	145601	19315.6	883230	7479.2
Уд.вес, %	100,0	x	32,9	x	9,5	x	57,6	x
2013 г.	1530001	8981.4	500421	11424.1	144768	20384.1	884812	7407.6
Уд.вес, %	100,0	x	32,7	x	9,5	x	57,8	x
2014 г.	1547749	8952.1	497897	10955.1	139148	20466.0	910704	7548.7
Уд.вес, %	100,0	x	32,2	x	9,0	x	58,8	x
2015 г.	1423055	8111.3	428148	9083.3	84489	12689.9	910418	7484.1
Уд.вес, %	100,0	x	30,1	x	5,9	x	64,0	x
2016 г.	1566248	8802.1	466678	9566.0	81112	12239.6	1018458	8312.0
Уд.вес, %	100,0	x	29,8	x	5,2	x	65,0	x
2017 г.	1596648	8851.8	504515	10017.4	83678	45029.0	1008455	8176.9
Уд.вес, %	100,0	x	31,6	x	5,2	x	63,2	x
2018 г.	1548314	8471.6	487961	9420.1	76972	42164.7	983381	7923.0
Уд.вес, %	100,0	x	31,5	x	5,0	x	63,5	x
2019 г.	1539654	8316.3	504764	9503.5	79529	11109.0	955361	7651.2
Уд.вес, %	100,0	x	32,7	x	5,2	x	62,1	x
2020 г.	1469593	7835.5	494273	9073.1	80953	10721.9	894367	7124.8
Уд.вес, %	100,0	x	33,7	x	5,5	x	60,8	x

Таблица 2 - Заболеваемость населения с впервые установленным диагнозом по болезням органов пищеварения в Республике Казахстан за 2011-2020 годы, на 100000 населения

Годы	Всего		Возрастная группа населения					
			До 14 лет		15-17 лет		От 18 и старше	
	Абс.число	на 100000 человек	Абс.число	на 100000 человек	Абс.число	на 100000 человек	Абс.число	на 100000 человек
2011 г.	608708	3632.2	295874	6498.4	41587	7244.0	271247	2378.4
Уд.вес, %	100,0	x	44,6	x	6,3	x	40,9	x
2012 г.	595852	3936.3	264794	6262.3	56674	7518.4	274384	2323.5
Уд.вес, %	100,0	x	40,7	x	8,7	x	42,1	x
2013 г.	621528	3648.5	268291	6124.8	62080	8741.2	291157	2437.5
Уд.вес, %	100,0	x	43,2	x	10,0	x	46,8	x
2014 г.	634678	3671.0	268442	5906.4	64377	9468.6	301859	2502.1
Уд.вес, %	100,0	x	42,3	x	10,1	x	47,6	x
2015 г.	673717	3840.1	307765	6529.3	48797	7329.1	317155	2607.2
Уд.вес, %	100,0	x	45,7	x	7,2	x	47,1	x
2016 г.	752242	4227.5	343852	7048.3	46372	6997.4	362018	2954.6
Уд.вес, %	100,0	x	45,7	x	6,2	x	48,1	x
2017 г.	814927	4517.9	390846	7760.4	50111	7499.4	373970	3032.3
Уд.вес, %	100,0	x	48,0	x	6,1	x	45,9	x
2018 г.	789349	4318.9	376142	7261.4	47277	6904.8	365930	2948.2
Уд.вес, %	100,0	x	47,7	x	6,1	x	46,4	x
2019 г.	780841	4217.6	364669	6865.9	47007	6566.2	369165	2956.5
Уд.вес, %	100,0	x	46,7	x	6,0	x	47,3	x
2020 г.	781130	4164.8	378476	6947.5	51827	6864.3	350827	2794.8
Уд.вес, %	100,0	x	48,5	x	6,6	x	44,9	x

стве - 28,3%, с 608708 в 2011 году, до 781130 человек в 2020 году, и интенсивного показателя - на 14,6%, с 3632,2 в 2011 году (как самый низкий показатель) до 4164,8 в 2020 году на 100000 населения. При этом высокий показатель был установлен в 2017 году - 4517,9 на 100000 населения.

Так, абсолютное число первичной заболеваемости с БОП среди детского населения вырос за исследуемый период на 27,9%, с 295874 детей в 2011 году, до 378476 - в 2020 году. Удельный вес болезни органов пищеварения среди детей от общего числа первичной заболеваемости варьировался от 40,7% - в 2012 году до 48,0% - в 2017 году.

Одновременное увеличение общего числа заболеваний пищеварительной системы среди детей РК выявлено по интенсивному показателю - на 6,9%, то есть с 6498,4 - в 2011 году, до 6947,5 - в 2020 году на 100000 детского населения. В динамике наибольший показатель был установлен в 2017 году - 7760,4 и наименьший - в 2014 год - 5906,4 на 100000 детского населения.

Первичная заболеваемость подростков за 2011-2020 годы выросла - на 24,6% (41587 подростков - в 2011 году и 51827 подростков - в 2020 году). Наибольший пик заболеваемости был установлен в 2011 году - 41587, а наименьший - в 2014 году, где было всего зарегистрировано 64377 случаев. Доля удельного веса болезни органов пищеварения среди подростков от общего числа первичной заболеваний колебалась от 6,0% - в 2019 году до 10,1% - в 2014 году.

При росте абсолютного числа первичной заболеваемости у подростков, напротив, отмечено снижение показателя первичной заболеваемости - на 5,2%, с 7244,0 - 2011 году, до 6864.3 - в 2020 году на 100000 соответствующего населения. При этом высокая распространенность заболеваний было установлено в 2014 году - 9468,6 и низкая, в 2020 году - 6566,2 на 100000 подростков.

В динамике наблюдалось наиболее отчетливое снижение первичной заболеваемости органов пищеварения в абсолютном значение взрослого населения РК. В 2011 году общее число случаев первичной заболеваемости было на уровне 271247 человек (как самый низкий случай), а к 2020 году данная цифра увеличилась на 29,3% и составила 350827 человек. Наибольший подъем БОП был закреплен в 2016 году - 373970 случаев взрослого населения. Анализ удельного веса первичной заболеваемости органов пищеварения органов взрослого населения показал их наименьший уровень в 2011 году - 40,9%, и наибольший, в 2016 году - 48,1%

Сократилась и доля первичной заболеваемость населения по болезням органов пищеварения на 3,7%, то есть с 2378,4 - в 2011 году 2323.5, до 2794,8 на 100000 взрослого населения в 2020 году. Высокий интенсивный показатель был зарегистрирован в 2017 году - 3032,3 и низкий в 2012 году - 2323,5 на 100000 взрослого населения.

Выводы. Эпидемиологический анализ общей заболеваемости населения Республики Казахстан за 2011-2020 годы от болезней органов пищеварения показал тенденцию снижения интенсивного показателя - на 14,7% (с 9189,5 до 7835,5 на 100000 населения). По всем возрастным категориям также отмечено уменьшение данного показателя: среди детского населения - на 27,0% (с 12429,2 до 9073,1 на 100000 детей), среди подросткового населения - на 42,4% (с 18625,5 до 10721,9 на 100000 подростков), среди взрослого населения - на 3,7% (с 7404,0 до 7124,8 на 100000 взрослого населения).

При снижение общей заболеваемости болезни органов пищеварения, выявлен рост заболеваемости населения РК с впервые установленным диагнозом, как в абсолютном количестве - на 28,3%, с 608708 в 2011 году, до 781130 человек в 2020 году, так и в интенсивном показателе - на 14,6%, с 3632,2 в 2011 году до 4164,8 в 2020 году на 100000 населения.

Следовательно, результаты исследования позволят углубить понимание проблемы заболеваемости болезнями органов пищеварения, расширить знания об эпидемиологических особенностях и оптимизировать меры эпидемиологического надзора.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Kobyakova O.S., Deev I.A., Kulikov E.S. et al. Chronic non-communicable diseases: effects of the combined influence of risk factors. Preventive medicine. - 2019;22(2):45-50.

2 Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., Авдеев С. Н., Агальцов М.В. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2022. - №21(4).- С.32-35.

3 Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Концевая А.В., Шальнова С.А., Деев А.Д., Капустина А.В., Евстифеева С.Е., Муромцева Г.А. Эпидемиологический мониторинг факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в практическом здравоохранении на региональном уровне. Методические рекомендации. - М., 2016. - 111 с.

4 Антипов М.О. Эпидемиологическая и социальная значимость болезней органов пищеварения инфекционной природы / Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: сборник трудов XI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 1-3 апреля 2019 г.). - М., 2019. - С.14.

5 WHO Global Action Plan to Increase Physical Activity for 2018- 2030 Increasing the level of activity of people to promote health in the world. https://apps.who.int/iris/bitstream/ handle /10665/279655/ WHO-NMH-PND - 18.5.

6 Chessa L, Carta MG, Melis A, Spolverato G, Littera R, Perra A, Onali S, Zorcolo L, Restivo A. Gastrointestinal coronavirus disease 2019: epidemiology, clinical features, pathogenesis, prevention, and management. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. - 2021;15(1):41-50.

7 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2011 году: Стат.сб. - Астана, 2012. - 320 с.

8 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2012 году: Стат.сб. - Астана, 2013. - 316 с.

9 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2013 году: Стат.сб. - Астана, 2014. - 356 с.

10 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2014 году: Стат.сб. - Астана, 2015. - 360 с.

11 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2015 году: Стат.сб. - Астана, 2016. - 358 с.
12 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2016 году: Стат.сб. - Астана, 2017. - 354 с.
13 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2017 году: Стат.сб. - Астана, 2018. - 354 с.
14 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2018 году: Стат.сб.- Нұр-Сұлтан, 2019. – 324 с.
15 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2019 году: Стат.сб. - Нұр-Сұлтан, 2020. - 324 с.
16 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2020 году: Стат.сб. - Нұр-Сұлтан, 2021. --324 с.

REFERENCES

1 Kobyakova O.S., Deev I.A., Kulikov E.S. et al. Chronic non-communicable diseases: effects of the combined influence of risk factors. Preventive medicine. - 2019;22(2):45-50.
2 Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M., Avdeev S. N., Agal'tsov M.V. i dr. Profilaktika khronicheskikh neinfektsionnykh zabolevanii v Rossiiskoi Federatsii. Natsional'noe rukovodstvo // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. - 2022. - №21(4).- S.32-35.
3 Balanova Yu.A., Imaeva A.E., Kontsevaya A.V., Shal'nova S.A., Deev A.D., Kapustina A.V., Evstifeeva S.E., Muromtseva G.A. Epidemiologicheskii monitoring faktorov riska khronicheskikh neinfektsionnykh zabolevanii v prakticheskom zdravookhranenii na regional'nom urovne. Metodicheskie rekomendatsii. - M., 2016. - 111 s.
4 Antipov M.O. Epidemiologicheskaya i sotsial'naya znachimost' boleznei organov pishchevareniya infektsionnoi prirody / Infektsionnye bolezni v sovremennom mire: evolyutsiya, tekushchie i budushchie ugrozy: sbornik trudov XI Ezhegodnogo Vserossiiskogo Kongressa po infektsionnym boleznyam s mezhdunarodnym uchastiem (Moskva, 1-3 aprelya 2019 g.). - M., 2019. - S.14.
5 WHO Global Action Plan to Increase Physical Activity for 2018- 2030 Increasing the level of activity of people to promote health in the world. https://apps.who.int/iris/bitstream/ handle /10665/279655/ WHO-NMH-PND - 18.5.
6 Chessa L, Carta MG, Melis A, Spolverato G, Littera R, Perra A, Onali S, Zorcolo L, Restivo A. Gastrointestinal coronavirus disease 2019: epidemiology, clinical features, pathogenesis, prevention, and management. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. - 2021;15(1):41-50.
7 Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsii zdravookhraneniya v 2011 godu: Stat.sb. - Astana, 2012. - 320 s.
8 Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsii zdravookhraneniya v 2012 godu: Stat.sb. - Astana, 2013. - 316 s.
9 Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsii zdravookhraneniya v 2013 godu: Stat.sb. - Astana, 2014. - 356 s.
10 Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsii zdravookhraneniya v 2014 godu: Stat.sb. - Astana, 2015. - 360 s.
11 Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsii zdravookhraneniya v 2015 godu: Stat.sb. - Astana, 2016. - 358 s.
12 Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsii zdravookhraneniya v 2016 godu: Stat.sb. - Astana, 2017. - 354 s.
13 Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsii zdravookhraneniya v 2017 godu: Stat.sb. - Astana, 2018. - 354 s.
14 Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsii zdravookhraneniya v 2018 godu: Stat.sb.- Nur-Sultan, 2019. – 324 s.
15 Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsii zdravookhraneniya v 2019 godu: Stat.sb. - Nur-Sultan, 2020. - 324 s.
16 Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsii zdravookhraneniya v 2020 godu: Stat.sb. - Nur-Sultan, 2021. -324 s.

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:
Намазбаева Ж.Е., докторант по специальности «Общественное здравоохранение» Казахстанского медицинского университета «Высшая школа общественного здравоохранения», г. Алматы, Казахстан, aelita1811.85@mail.ru, +77017866641, https://orcid.org/0000-0001-7333-5088
Смаилова Д.С., PhD, руководитель Департамента науки НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова», г. Алматы, Казахстан, dari1904_90@mail.ru, +7705558468, https://orcid.org/0000-0002-7152-7104
Умарова С.У., к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова», г. Алматы, Казахстан, sofyaumarova@mail.ru, +77071479701, https://orcid.org/0000-0003-3539-3863
Кульжанов М.К., д.м.н., профессор, НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова», г. Алматы, Казахстан, mkkutzhan@gmail.com, +77772277682, https://orcid.org/0000-0002-9701-4016

Авторлар туралы мәліметтер:
Намазбаева Ж.Е., қоғамдық денсаулық сақтау мамандығы бойынша докторанты Қазақстандық медицина университеті «Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі», Алматы қ., Қазақстан, aelita1811.85@mail.ru, +77017866641, https://orcid.org/0000-0001-7333-5088
Смаилова Д.С., PhD, Ғылым департаменті басшысы «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы қ., Қазақстан, dari1904_90@mail.ru, +7705558468, https://orcid.org/0000-0002-7152-7104
Умарова С.У. м.ғ.к., ішкі аурулар кафедрасының доценті «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы, sofyaumarova@mail.ru, +77071479701, https://orcid.org/0000-0003-3539-3863
Кульжанов М.К., м.ғ.д., профессор, «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы қ., Қазақстан, mkkutzhan@gmail.com, +77772277682, https://orcid.org/0000-0002-9701-4016

Authors' information:
Zhanar Y. Namazbayeva PhD student of specialty "Public Health" Kazakhstan's Medical University «Kazakhstan School of Public Health», Almaty, Kazakhstan, aelita1811.85@mail.ru, +77017866641, https://orcid.org/0000-0001-7333-5088
Dariga S. Smailova PhD, Head of the Research Department NCJSC «Kazakh national medical University named after S.D. Asfendiyarov», Almaty, Kazakhstan, dari1904_90@mail.ru, +7705558468, https://orcid.org/0000-0002-7152-7104
Sofya U. Umarova c.m.s., associate Professor of the Department of Internal Diseases NCJSC «Kazakh national medical University named after S.D. Asfendiyarov», Almaty, Kazakhstan, +77071479701, https://orcid.org/0000-0003-3539-3863
Maksut K. Kulzhanov, MD, Full-Professor, Asfendiyarov Kazakh national medical University, Almaty, Kazakhstan, mkkutzhan@gmail.com, +77772277682, https://orcid.org/0000-0002-9701-4016

Получена: 30.05.2023 / Принята: 13.07.2023 / Опубликована online: 31.08.2023
УДК 616.8:578.52+504.75
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.26.50.021

Ф.К. Рахимбекова[1,2], Ж.Ж. Рыспамбетов[3], Б.Б. Анапияев[1], М.Г. Оразгалиева[4]
[1]Сатпаев Университет, Алматы, Республика Казахстан
[2]Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан
[3]Кызылординский областной онкологический центр, Кызылорда, Республика Казахстан
[4]Казахский Научно-Исследовательский Институт Онкологии и Радиологии, Алматы, Республика Казахстан

РОЛЬ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ВО ВЗАИМОДЕЙСТВИИ С ГЕНЕТИЧЕСКИМИ МАРКЕРАМИ В ПОКАЗАТЕЛЯХ ЗДОРОВЬЯ

Резюме: Данная работа представляет собой краткий обзор проблемы снижения качества окружающей среды, вызванное антропогенными факторами, что негативно сказывается на здоровье человека и вызывает глобальные изменение климата на планете.
Цель исследования: Целью данной работы является исследование влияния факторов экологического неблагополучия на показатели заболеваемости населения, в том числе онкологической.
Методы: Для данного обзора были использованы базы данных National Library of Medicine NIH, PubMed, PNAS, Frontiers.
Казахстан занимает 14 место в мире по выбросам углекислого газа. Классифицируются как вредные для здоровья по показателю качества и уровня загрязнения атмосферы города Алматы, Талгар и Атырау, что особенно опасно для лиц с астмой, сниженным иммунитетом и аллергиями. Также отмечается снижение качества воды и нехватке чистой, питьевой воды, что связано с интенсивным использованием рек для ирригации в Казахстане и сопредельных государствах, где берут начало 44% рек Казахстана. Наличие широкого спектра загрязняющих веществ в окружающей среде способствуют накоплению интоксикантов в организме человека и развитию токсических и канцерогенных заболеваний. Снижение уровня чистоты экологической среды является триггер-фактором активации мутаций и онкологических метаболических путей. Изменения среды могут вызывать изменения генетической и эпигенетической экспрессии генов. Важным для опухолевого роста является активация митоген-активированного протеинового каскада, в котором участвуют гены регулирующие TNF-альфа, NQO1, K-ras.
Ключевые слова: экология, показатели здоровья, загрязнение окружающей среды, генетические маркеры, K-ras, экспрессия генов, MAP-киназа, тяжелые металлы.

F.K. Rakhimbekova[1,2], Zh.Zh. Ryspambetov[3], B.B. Anapiyayev[1], M.G. Orazgaliyeva4
[1]Satbayev University, Almaty, Republic of Kazakhstan
[2]Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty, Republic of Kazakhstan
[3]Kyzylorda regional oncological center, Kyzylorda, Republic of Kazakhstan
[4]Kazakh Institute of Oncology and Radiology, Almaty, Republic of Kazakhstan

ECOLOGICAL FACTORS ROLE IN INTERACTION WITH GENETIC MARKERS ON HEALTH INDICATOR LEVELS

Resume: This work is a brief overview of the problem of environmental degradation caused by anthropogenic factors, which negatively affects human health and causes global climate change on the planet. Purpose of the study: The purpose of this work is to study the influ-

Ф.К. Рахимбекова[1,2], Ж.Ж. Рыспамбетов[3], Б.Б. Анапияев[1], М.Г. Оразгалиева[4]
[1]Сәтбаев университеті, Қазақстан Республикасы, Алматы қ.
[2]С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Қазақстан Республикасы, Алматы қ.
[3]«Қызылорда облыстық онкологиялық орталық», Қазақстан Республикасы, Қызылорда қ.
[4]Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты, Қазақстан Республикасы, Алматы қ.

ЭКОЛОГИЯЛЫҚ ФАКТОРЛАРДЫҢ ДЕНСАУЛЫҚ КӨРСЕТКІШІ ДЕҢГЕЙІНДЕГІ ГЕНЕТИКАЛЫҚ МАРКЕРЛЕРМЕН ӨЗАРА ӘРЕКЕТТЕСУДЕГІ РӨЛІ

Түйін: Бұл жұмыс адам денсаулығына кері әсерін тигізетін және жер шарындағы жаһандық климаттық өзгерістерді тудыратын

ence of environmental ill-being factors on the morbidity rates of the population, including oncological.
Methods: National Library of Medicine NIH, PubMed, PNAS, Frontiers databases were used for this review.
Kazakhstan ranks 14th in the world in terms of carbon dioxide emissions. The cities of Almaty, Talgar and Atyrau are classified as unhealthy in terms of quality and level of air pollution, which is especially dangerous for people with asthma, reduced immunity and allergies. There is also a decrease in water quality and a shortage of clean, drinking water, which is associated with the intensive use of rivers for irrigation in Kazakhstan and neighboring countries, where 44% of the rivers of Kazakhstan originate. The presence of a wide range of pollutants in the environment contributes to the accumulation of intoxicants in the human body and the development of toxic and carcinogenic diseases. A decrease in the level of cleanliness of the ecological environment is a trigger factor for the activation of mutations and oncological metabolic pathways. Environmental changes can cause changes in genetic and epigenetic gene expression. Important for tumor growth is the activation of the mitogen-activated protein cascade, which involves genes regulating TNF-alpha, NQO1, K-ras.
Keywords: ecology, health indicators, environmental pollution, genetic markers, K-ras, gene expression, MAP kinase, heavy metals.

антропогендік факторлардың әсерінен қоршаған ортаның бұзылуы проблемасына қысқаша шолу болып табылады.
Зерттеудің мақсаты: Бұл жұмыстың мақсаты – халықтың аурушаңдық деңгейіне, оның ішінде онкологиялық ауруларға экологиялық қолайсыз факторлардың әсерін зерттеу.
Әдістері: Ұлттық медицина кітапханасы NIH, PubMed, PNAS, Frontiers дерекқорлары осы шолу үшін пайдаланылды.
Қазақстан көмірқышқыл газын шығару бойынша әлемде 14-ші орында. Алматы, Талғар және Атырау қалалары ауаның сапасы мен ластану деңгейі бойынша зиянды қалаларға жатқызылған, бұл әсіресе демікпе, иммунитеті төмендеген және аллергиясы бар адамдар үшін қауіпті. Сондай-ақ су сапасының төмендеуі және таза ауыз судың тапшылығы байқалады, бұл Қазақстандағы және Қазақстан өзендерінің 44%-ы бастау алатын көршілес елдердегі өзендерді суару үшін қарқынды пайдаланумен байланысты. Қоршаған ортада көптеген ластаушы заттардың болуы адам ағзасында улы заттардың жиналуына және токсикалық және канцерогенді аурулардың дамуына ықпал етеді. Экологиялық ортаның тазалық деңгейінің төмендеуі мутациялар мен онкологиялық метаболизм жолдарының белсендіруінің триггер факторы болып табылады. Қоршаған ортадағы өзгерістер генетикалық және эпигенетикалық ген экспрессиясының өзгеруіне әкелуі мүмкін. Ісіктердің өсуі үшін TNF-альфа, NQO1, K-ras реттейтін гендер қатысатын митогенмен белсендірілген ақуыз каскадын белсендіру маңызды.
Түйінді сөздер: экология, денсаулық көрсеткіштері, қоршаған ортаның ластануы, генетикалық маркерлер, K-ras, ген экспрессиясы, MAP киназа, ауыр металдар.

Введение. Изменение климата в следствие антропогенной деятельности человека привело к снижению качества окружающей среды, что негативно сказывается на здоровье человека [1]. Все больше сообщений о том, что факторы окружающей среды негативно влияют на биосферу человека, что снижает уровень здоровья, качество и продолжительность жизни [2]. Повышение загрязнения окружающей среды способствует необратимым изменениям в экологии и климате [3].
Нормальное функционирование человеческого организма требует источников чистой воды, воздуха и еды [4]. Отсутствие данных факторов приводит к развитию ряда заболеваний, включая респираторные, кардиоваскулярные, онкологические заболевания. Средние показатели 2015-2017 годов смертности по причинам низкого качества воздуха в Казахстане составили 8134 человек в год [5]. Быстрое экономическое развитие в Казахстане привело к недостаточному экологическому мониторингу и необходимости создания органов контроля за экологической деятельностью.
Целью данной работы является анализ влияния факторов экологического неблагополучия на показатели заболеваемости населения, в том числе онкологической.
Методы. Для данного краткого обзора литературы были использованы базы данных National Library of Medicine NIH, PubMed, PNAS, Frontiers. Для поиска были использованы слова: «экология», «загрязнение», «Казахстан», «чистый воздух и вода», «здоровье человека», «экосистемы», «мутагенный изменения». Также были использованы независимые источники данных по уровням загрязнения для описания текущей экологической ситуации. Источники, не соответствующие параметрам поиска, были исключены.
Загрязнение воздуха
Казахстан занимает 14 место в мире по выбросам углекислого газа [6]. Показатель качества и уровень загрязнения атмосферы по рейтингу сайта https://www.iqair.com/ru/kazakhstan в Алмате составляет 152, что классифицируется как вредный для здоровья, а в Боровом этот показатель – 92, что соответствует умеренной степени загрязнения, без вреда здоровью, а например наивысший рейтинг вредности для здоровья определен в Пекине и составил 219. Вредными для здоровья для здоровья признаны и такие города как Атырау, Талгар и других. Качество воздуха в Алмате и других крупных городах Казахстана, таким образом, представляет опасность для здоровья людей, особенно для лиц с астмой, сниженным иммунитетом и аллергиями [7-9]. Точные механизмы воздействия загрязненного воздуха на здоровье человека находят-

ся на стадии изучения. Было установлено, что крупные и мелкие загрязняющие частицы (PM10 и PM2.5); озон; оксиды серы, азота и углерода проникают в легкие вместе с вдыхаемым воздухом и вызывают аллергическую экспозицию [10]. Данные химические вещества вызывают биохимические и генетические изменения микробиома и иммунной системы человека. Примерами таких генетических изменений является изменение экспрессии генов NQO1 и TNF-альфа.

Ген NQO1 кодирует NADPH хинондегидрогеназу 1 [11]. Этот белок является цитоплазматическим 2-электрон редуктазой. Редуктаза выполняет роль антиоксиданта, который контролирует уровень активных форм кислорода (reactive oxygen species) [12]. Активные формы кислорода – это радикалы и пероксиды, соединения кислорода, чаще всего имеющие неспаренный электрон, который легко вступает в реакцию с ферментами и другими белками клеток организма [13]. Снижение активности гена NQO1 приводит к накоплению токсических уровней активных форм кислорода; экспрессия данного гена зависит от генетической вариативности индивидуума и степени экспозиции ингибиторами-загрязнителями воздуха.

Ген TNF-альфа кодирует белки факторов некроза опухоли [14]. Данный белок является воспалительным цитокином, который способствует клеточной смерти некоторых опухолевых клеток [15]. При астме белки данного семейства вызывают воспаление дыхательных путей [16]. Точечные мутации гена TNF были ассоциированы с астмой и одышкой [17]. TNF имеет несколько функций, в том числе апоптоз, некроз, иммунный ответ, дифференция клеток [18]. Нарушение экспрессии гена вследствие мутаций скорее всего способствует избыточной пролиферации и неконтролируемой клеточной смерти, что является предпосылками к развитию раковых заболеваний [19].

Примером загрязнения воздуха являются летучие соли тяжелых металлов [20]. Примером источника такого загрязнения является Аральское Море, где солевые бури разносят донные отложения бывшего моря на большие расстояния [21]. Соли Арала привели к распространению рака горла и пищевода, и расстройствам желудка [22]. Гены, ассоциированные с раком пищевода – RHBDF2, BLM и другие [23].

RHBDF2 – это ген, кодирующий белок ромбоид 5 гомолог 2, отвечающий за клеточный транспорт белков [24]. Данный белок расположен на плазматической мембране, и играет регуляторную роль в EGF (epidermal growth factor) рецепторном сигнальном каскаде. EGF рецепторный сигнальный каскад является одним из основных каскадов, активируемом в канцерогенном процессе и малигнизации [25]. EGF receptor – это рецептор эпидермального фактора роста из семейства протеин-кина; является частью Map/ERK сигнального пути [26]. Мутации рецептора приводит к пролиферации, инвазии, метастазированию, ингибированию апоптоза. BLM – ген, кодирующий белок синдрома Блума, ДНК хеликаза, которая раскручивает двойную цепочку ДНК в 3'- 5' направлении [27]. ДНК хеликаза позволяет синтезировать копии ДНК во время процесса репликации, что позволяет клеткам правильно распределять генетический материал между дочерними клетками и способствует здоровому росту и развитию клеток [28]. Нарушение процессов деления клетки в следствие мутаций, триггер-фактором которых являются поллютанты, приводит к малигнизации и запуску опухолевого процесса.

Изменение климата, снижение качества воздуха, социо-экономические ограничения способствуют накоплению поллютантов, которые могут вызывать обструкцию, генетические и эпигенетические изменения в организме человека [10].

Загрязнение воды

Около 44% рек Казахстана начинают свое течение на территории других стран, наполняемость рек зависит от весеннего сезона, что приводит к нехватке воды [29]. Окружающие страны интенсивно используют воду рек для ирригационных целей и сбрасывают хозяйственную воду обратно в реки, что приводит к снижению качества воды и нехватке чистой, питьевой воды [30]. Около 1.5% общей смертности в Казахстане связано с заболеваниями, вызванными грязной водой, в том числе из промышленных источников [31]. Различают несколько источников загрязнения воды: сельское хозяйство, техническая бытовая вода, индустриальные отходы, отходы и разливы нефтяной промышленности, радиоактивные отходы [32]. Среди поллютантов воды выделяют органические вещества, неорганические вещества, тяжелые металлы, патогены, нутриенты и радиоактивные вещества [33]. Исследования питьевой воды Danziger & Mukamal 2022 показало, что даже минимальные загрязнения воды свинцом имели серьезные гематологические последствия у пациентов с прогрессирующим заболеванием почек [34]. Свинец может изменять биохимический состав клеток, связываться с белками, что блокирует ферментные реакции в клетках и тканях, продуцировать активные формы кислорода [35]. Источником свинца в воде могут быть свинцовые трубы, смесители, сантехника, а также индустриальные площадки, обрабатывающие свинец, или свинец-содержащие химикаты [36]. Другими тяжелыми металлами в воде могут быть мышьяк, хром, кадмий.

Высокое содержание загрязняющих веществ в воде является риск-фактором развития избыточной малигнизации, что приводит к раковым заболеваниям [37]. Под действием эндокринных изменений нитраты в питьевой воде могут конвертироваться в канцерогенные вещества, которые вызывают колоректальный рак [38]. При пищеварении нитраты реагируют с аминами и амидами, образуя канцерогенные N-нитрозосоединения. Канцерогены способны влиять на генную экспрессию в желудочно-кишечном тракте, что может являться триггер-фактором малигнизации.

Генетическая нестабильность, потеря гомозиготности, мутации в белках-супрессорах опухолей способствуют росту полипов, которые в дальнейшем прогрессируют до аденомы и карцином [39].

Наличие широкого спектра загрязняющих веществ в воде способствуют накоплению интоксикантов в организме человека, что приводит к развитию токсических и канцерных заболеваний. Низкое качество воды в Казахстане способствует экспозиции поллютантами и снижению общего здоровья населения.

Загрязнение почвы

Около 70% земляного фонда Казахстана используется для сельскохозяйственных целей [40]. Нерациональное использование пахотных земель и загрязнение окружающей среды привело к деградации качества почвы и опустыниванию во всех регионах Казахстана [41].

Различают несколько видов загрязнения почвы: биологическое (остатки жизнедеятельности организмов), сельскохозяйственное (пестициды, удобрения, органические вещества), радиоактивные поллютанты (радий, уран, азот), бытовые и индустриальные отходы [42]. Примерами поллютантов могут быть неорганические вещества, органические вещества, ароматические углеводороды, тяжелые металлы, патогены. Источники загрязнения воздуха, воды и почвы – это антропогенная деятельность человека, а именно индустриальные выбросы, бытовые отходы, сельскохозяйственная деятельность, промышленная химия и другие факторы. Другими словами, загрязнение одного из компонентов биосферы приводит к загрязнению и других компонентов [43].

Такие химические вещества как кадмий, свинец и мышьяк могут служить триггер-фактором сердечно-сосудистых заболеваний [43]. Кадмий вызывает окислительные реакции в сосудах, что приводит к васкулярной и эндотелиальной дисфункции. Также кадмий и свинец влияют на генную и эпигенетическую экспрессию. Среди органов-мишеней данных поллютантов мозг, щитовидная железа, легкие, почки, костные ткани. Повышенные уровни кадмия нарушают циркадные ритмы, блокируя белки-регуляторы циркадного цикла. Высокий уровень кадмия в крови был ассоциирован с более высокими рисками развития инсульта и гипертензии [44].

Органические поллютанты почвы блокируют окислительно-восстановительные реакции в клетках, подавляют антиоксиданты, нарушают митохондриальные кислородные реакции, что приводит к накоплению токсического эффекта в клетках [45]. Например, бензол при хронической экспозиции может снижать выработку эритроцитов, что приводит к анемии [46]. Бензол также обладает тератогенным эффектом. Бензол является риск фактором развития различного рода лейкемий [47]. Бензол метаболизируется в печени и может быть конвертирован в пирокатехин [48], который является прекурсором нейротрансмиттеров [48]. Точные метаболические пути бензола еще изучаются.

Загрязнение почвы, как и загрязнение воды и воздуха оказывает негативное влияние на здоровье человека, как и на клеточном, так и на генетическом уровне. Механизм проонкогенного воздействия металлов, описан на примере Кадмия (Cd). С одной стороны ряд органов, в частности печень и почки могут синтезировать белки металлотионеины, которые прочно связывают токсичные ионы Кадмия. При истощении этого механизма кадмий повреждает митохондрии, к которым имеет сродство. В результате митохондрии становятся дисфункциональными и производят меньше энергии в виде АТФ и больше активных форм кислорода, свободных радикалов, что запускает процесс повреждения клеток, а это в свою очередь, вызывает повреждение митохондриальной ДНК и тормозит процессы ее репарации. Cd оказывает токсическое действие, главным образом, блокируя митохондриальную цепь переноса электронов, нарушая поток электронов через комплекс III (комплекс цитохрома bc1), что приводит к окислению макромолекул, деполяризации митохондриальной мембраны, мутации мтДНК и может запускать один из онкогенных каскадов [48]. Было показано, что длительное воздействие кадмия способствует миграции и инвазии клеток рака молочной железы через сигнальную ось TGIF/MMP2 [49].

В исследовании по воздействию полютантов на развитие рака молочной железы было показано, что повышенное количество токсичных металлов (железо, медь, цинк, свинец, хром, никель) в злокачественных опухолях молочной железы (по данным атомно-абсорбционной спектрофотометрии и энергодисперсионного спектрометра) связано с плохими молекулярными прогностическими факторами [50, 51] Опухолевой рост, индуцированный токсичными металлами, сопровождался повышением экспрессии метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы. Эти же авторы также показали, что нарастание патологического метилирования ДНК сопровождается накоплением токсичных металлов в опухолевых тканях [59]. Более высокие концентрации микроэлементов Ca, Fe, Cu и Zn (TE) были обнаружены в опухолевых тканях молочной железы (злокачественных и доброкачественных) по сравнению с нормальными тканями [52]. Также была выявлена статистическая корреляция между медью и общей выживаемостью, что свидетельствовало о том, что медь в образцах опухоли можно использовать в качестве биомаркера. Кроме того, токсичные металлы способны вызывать различные эпигенетические нарушения регуляции, которые могут быть активаторами ряда онкогенных каскадов, например митоген-активируемой протеинкиназы [52].

MAP/ERK митоген-активированный протеиновый каскад и возможности таргетной терапии

MAP/ERK митоген-активированный протеиновый каскад регулирует рост и развитие клеток, пролиферацию, апоптоз и другие клеточные процессы, активиру-

ется через рецептор тирозин-киназу на поверхности клетки, что показано на рисунке 1 [53]. Первым белком в цепочке активации MAP/ERK является эпидермальный рецептор фактора роста (EGFR – относится к подсемейству тирозинкиназных рецепторов), который активирует последовательность белков Ras-Raf-Mek-Erk. В свою очередь Erk активизирует факторы транскрипции в ядре клетки [53]. Селективность протеинового каскада обеспечивает нормальный рост и развитие клеток. Мутации EGFR, Ras, Raf способствуют избыточной пролиферации, что запускает опухолевые механизмы в клетках.

ERK1/2 является частью каскада из трех киназ, включающего также BRaf/Raf1 и MEK1/2. MAP3K1 (также известный как MEKK1) и Tpl2/COT (также известный как MAP3K8) функционируют как MAP3Ks-киназа, которая также может активировать MEK1/2, а также регулировать и обходить ингибирование Raf; данный механизм функционирует по типу обратной связи [62] Двумя основными сигнальными системами, контролирующими пролиферацию и выживание клеток, являются митоген-активируемая протеинкиназа (MAPK) и фосфоинозитид-3 киназа (рисунок 1) [53]. Следовательно, онкогенные мутации (амплификации и деле-

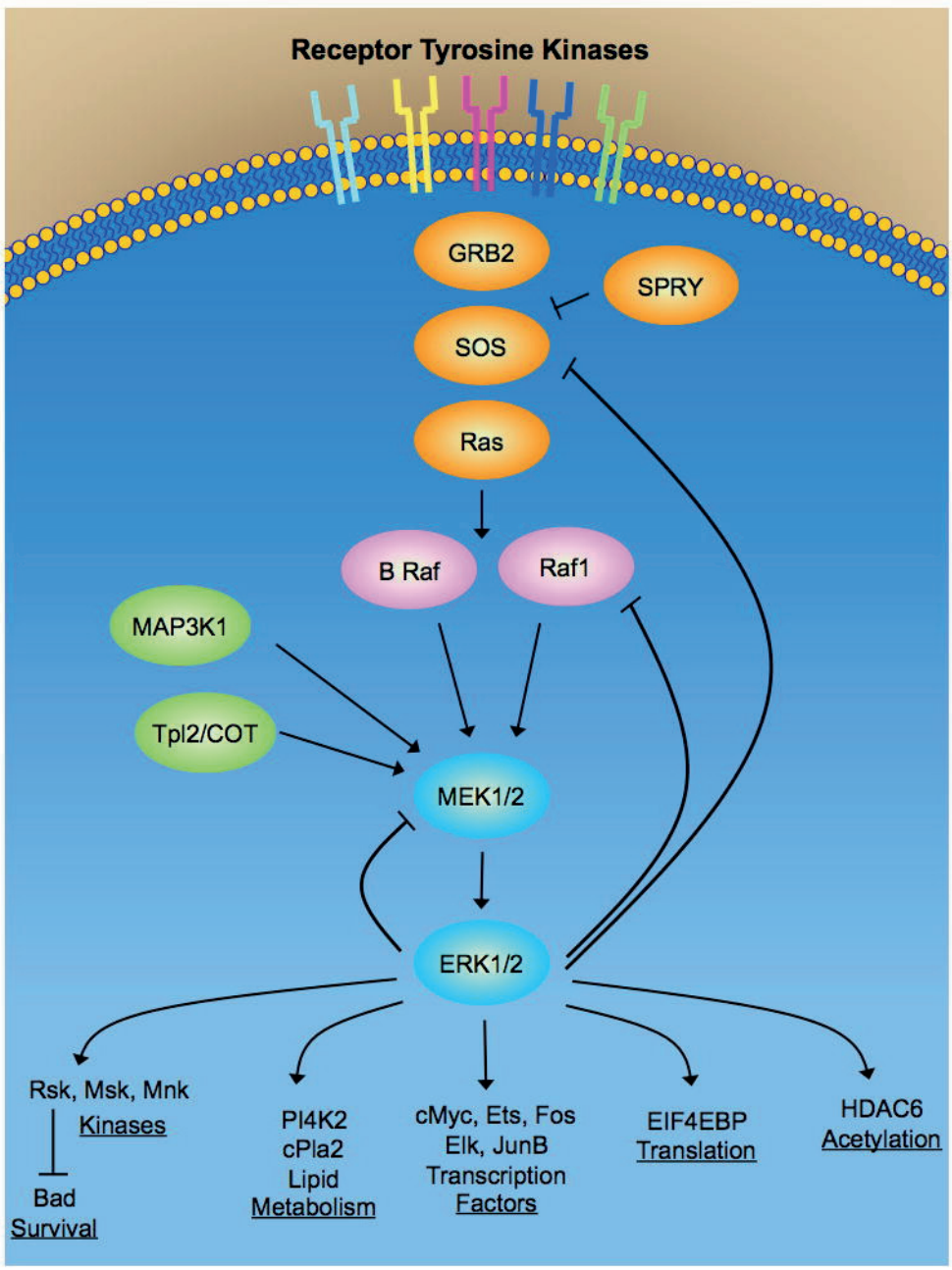


Рисунок 1 - Модель сигнальной сети ERK1/2 MAPK, контролируемой рецепторными тирозинкиназами (EGFR) и Ras.

ции), нацеленные на белки-компоненты и регуляторы этих двух путей, распространены при многих видах рака. Разработка ингибиторов ключевых ферментов этих двух путей быстро прогрессировала, и некоторые из них, нацеленные на сеть MAPK, продемонстрировали значительный клинический ответ у пациентов с меланомой. Несмотря на то, что эти ингибиторы изначально могут быть очень эффективными для получения клинического ответа, в конечном итоге происходит развитие резистентности. Этот адаптивный ответ включает перепрограммирование кинома для эффективного обхода ингибирования целевых киназ. Прототипный трехуровневый путь митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) состоит из MAP3-киназы (MAP3K), MAP-киназы, регулируемой внеклеточным сигналом (MEK) и киназы, регулируемой внеклеточным сигналом (ERK). Существует несколько MAP3K, способных фосфорилировать и активировать белки MEK1 и 2, оба из которых фосфорилируют и активируют ERK1 и 2. MAP3K, которые фосфорилируют и активируют MEK1/2, включают Raf1, BRaf, MAP3K1 (MEKK1) и MAP3K8 (Tpl2/COT) (рисунок 1) [58]. Было обнаружено, что при определенных видах рака BRaf мутирует, амплифицируется или имеет измененный сплайсинг, что приводит к повышенной активности киназы. Также было обнаружено, что Raf1, MAP3K1 и MAP3K8 мутированы или изменены в экспрессии при определенных видах рака (National Cancer institute, Genomic Datat Commons, https://gdc.cancer.gov/about-gdc) [53].

Около половины случаев рака груди ассоциированы с мутациями гена B-raf, который также относится к MAP/ERK митоген-активированному протеиновому каскаду [54]. Такие поллютанты как кадмий, бензол, оксиды серы изменяют специфическую изоформу белков, в том числе белков каскада MAP/ERK, что является дополнительной токсической и мутационной нагрузкой для клеток и тканей.

Промежуточным сигнальным белком митоген-активированного протеинового каскада (MAP/ERK) является ген K-ras [55]. Ген K-ras является одним из генов активации колоректального рака [56, 57]. K-ras каскад регулирует выживаемость, пролиферацию, апоптоз и клеточную смерть. При связывании гуанин трифосфата с K-ras, белок посылает сингал в клеточное ядро для изменения генетической экспрессии [58]. Поллютанты, содержащиеся в воде, вызывая окислительный стресс, могут играть роль триггер-факторов мутаций K-ras и активации митоген-активированного протеинового каскада. Это показано на примерах колоректального рака [59].

В настоящее время осуществляется переход на таргетную терапию опухолей в зависимости от генетического статуса опухолей. Ведущая роль пути BRAF-MEK-ERK в контроле малигнизации клеток ввела в онкологическую практику таргетные препараты, блокирующие этот механизм, в частности вемурафениб и дабрафениб. Эти препараты в комплексном применении с ингибитором MAP-ERK-киназы (MEK) (траметинибом) значительно более эффективны у пациентов с BRAF-мутантной меланомой, чем традиционные цитостатики. [60].

Интересные данные представили французские авторы, которые оценили прогностическую ценность экспрессии β-тубулина III (TUBB3) иммуногистохимическим методом в 412 образцах немелкоклеточного рака легкого и соотнесли экспрессию TUBB3 с мутациями K-Ras и рецептора EGF (EGFR) в подгруппе из 208 криоконсервированных образцов; показано, что высокая экспрессия белка в образцах β-тубулина III TUBB3 была связана с немелкоклеточным раком ($P < 0,001$) и мутацией K-Ras ($P < 0,001$), а также с отсутствием реакции на химиотерапию [64]. Было показано, что нокдаун siRNA K-Ras, ингибирование передачи сигналов RAF/MEK (MAP-ERK-киназы) и фосфоинозитид-3-киназы (PI3K)/AKT, в сочетании с гипоксией ткани снижают экспрессию TUBB3 в клетках бронхов. Эти данные полученные in vitro могут быть положены в основу химиотерапии с анти-MEK или анти-PI3K препаратами у пациентов с опухолями, сверхэкспрессирующими TUBB3 [61].

Выводы. Источники загрязнения воды, воздуха и почвы различаются, но в составе чаще всего присутствуют органические и неорганические вещества, тяжелые металлы, патогены и т.д.

В основном причинами загрязнения является деятельность человека, примерами которой являются бытовые отходы, индустриальные предприятия, урбанизация.

Поллютанты оказывают токсический эффект на организм человека, в зависимости от времени экспозиции, дозы поллютантов и биохимических особенностей поллютанта.

Снижение уровня чистоты экологической среды является триггер фактором активации мутаций и онкологических метаболических путей.

Изменения среды могут вызывать изменения генетической и эпигенетической экспрессии генов.

Примерами генов, подверженных влиянию поллютантов являются TNF, NQO1, K-ras, RHBDF2, BLM, B-raf.

Рак и опухолевые процессы развиваются на фоне генетической предрасположенности, как и неблагоприятными факторами окружающей среды.

Метаболический путь MAP/ERK является одним из клеточных путей, подверженным изменениям в окружающей среде, особенно при наличии поллютантов.

MAP/ERK состоит из цепочки каскадных белков EGFR-Ras-Raf-Mek-Erk- ядерные факторы транскрипции.

Загрязнение одного из компонентов биосферы приводит к загрязнению и других компонентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Liqin Zh., Yuping Y., Yesong L., Huangxin C. Human Health, Environmental Quality and Governance Quality: Novel Findings and Implications From Human Health Perspective. // Frontiers in Public Health. 2022. N 10.
2 Reuters. Air pollution cuts life expectancy by more than two years, study says. https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/air-pollution-cuts-life-expectancy-by-more-than-two-years-study-2022-06-14
3 Albrich K., Rammer W., Seidl R. Climate change causes critical transitions and irreversible alterations of mountain forests. // Glob Change Biol. 2020. N 26. P. 4013–4027.
4 Kjellstrom T., Lodh M., McMichael T., Ranmuthugala G., Shrestha R., Kingsland S.. Disease Control Priorities in Developing Countries. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development // The World Bank New York. Oxford University Press. 2006. P. 817–832.
5 Kerimray A., Assanov D., Kenessov B., Karaca F. (2020) Trends and health impacts of major urban air pollutants in Kazakhstan. //Journal of the Air & Waste Management Association. 2020. N 70:11. P. 1148–1164.
6 Kazakhstan – Environmental Technologies. www.trade.gov
7 Air quality in Almaty. www.iqair.com
8 Zhang Q., Qui Zh., Fan Chung K., Huang S. Link between environmental air pollution and allergic asthma: East meets West. // Journal of thoracic disease. 2015. N 7:1.
9 Riedl M. A. The effect of air pollution on asthma and allergy. // Current allergy and asthma reports. 2008. N 8(2). P. 139–146.
10 Chatkin J., Correa L., Santos U. External Environmental Pollution as a Risk Factor for Asthma. // Clinical reviews in allergy & immunology. 2022. N. 62(1). P. 72–89.
11 NQO1 Gene. www.genecards.com
12 Fuertes E., van der Plaat D. A., Minelli, C. Antioxidant genes and susceptibility to air pollution for respiratory and cardiovascular health. // Free radical biology & medicine. (2020). N 151. P. 88–98.
13 Kaushik D., Aryadeep R.. Reactive oxygen species (ROS) and response of antioxidants as ROS-scavengers during environmental stress in plants. // Frontiers in Environmental Science. 2014. N 2.
14 TNF gene. www.genecards.com
15 Zhang JM, An J. Cytokines, inflammation, and pain. // Int Anesthesiol Clin. 2007. N 45(2). P.27-37.
16 Babu K. S., Davies D. E., Holgate S. T. Role of tumor necrosis factor alpha in asthma. // Immunology and allergy clinics of North America. 2004. N 24(4). P. 583–vi.
17 MacIntyre E.A., Brauer M., Melén E., Bauer C.P., Bauer M., Berdel D., Bergström A., Brunekreef B., Chan-Yeung M., Klümper C., Fuertes E., Gehring U., Gref A., Heinrich J., Herbarth O., Kerkhof M., Koppelman G.H., Kozyrskyj A.L., Pershagen G., Postma D.S., Thiering E., Tiesler C.M., Carlsten C.; TAG Study Group. GSTP1 and TNF Gene variants and associations between air pollution and incident childhood asthma: the traffic, asthma and genetics (TAG) study. // Environ Health Perspect. 2014. N 122(4). P. 418–24.
18 Wajant H. The role of TNF in cancer. // Results and problems in cell differentiation. 2009. N 49. P. 1–15.
19 Zhang X., Wang J., Shao H., Zhu W. Function of tumor necrosis factor alpha before and after mutation in gastric cancer. // Saudi J Biol Sci. 2017. N 24(8). P. 1920–1924.
20 Mitra S., Chakraborty A. J., Tareq A. M., Emran T. B., Nainu F., Khusro A., Idris A. M., Khandaker M. U., Osman H., Alhumaydhi F. A., Simal-Gandara J. Impact of heavy metals on the environment and human health: Novel therapeutic insights to counter the toxicity. // Journal of King Saud University – Science. 2022. N 34(3). 101865.
21 Рахимбекова Ф.К. Содержание тяжелых металлов в почве и воде Кызылординской области и их влияние на развитие раковых заболеваний. // IV Международное книжное издание стран СНГ «Лучший молодой ученый – 2021». 2021. 10. С. 38–40.
22 Mamyrbayev A., Djarkenov T., Dosbayev A., Dusembayeva N., Shpakov A., Umarova G., Drobchenko Y., Kunurkulzhayev T., Zhaylybaev M., Isayeva, G. The Incidence of Malignant Tumors in Environmentally Disadvantaged Regions of Kazakhstan. // Asian Pacific journal of cancer prevention. 2016. N 17(12). P. 5203–5209.
23 What causes esophageal cancer? www.cancer.org
24 RHBDF2 Gene. www.genecards.org
25 Wee P, Wang Z. Epidermal Growth Factor Receptor Cell Proliferation Signaling Pathways. // Cancers (Basel). 2017. N 9(5). P. 52.
26 Hou L., Zhang X., Wang D., Baccarelli A. Environmental chemical exposures and human epigenetics. International Journal of Epidemiology. 2012. N 41(1). P. 79–105.
27 BLM gene. www.genecards.org
28 Kluźniak W., Wokołorczyk D., Rusak B., Huzarski T., Kashyap A., Stempa K., Rudnicka H., Jakubowska A., Szwiec M., Morawska S., Gliniewicz K., Mordak K., Stawicka M., Jarkiewicz-Tretyn J., Cechowska M., Domagała P., Dębniak T., Lener M., Gronwald J., Lubiński J., Narod S.A., Akbari M.R., Cybulski C. Inherited Variants in BLM and the Risk and Clinical Characteristics of Breast Cancer. // Cancers (Basel). 2019. N 11(10). P. 1548.
29 The climate change impact on water resources in Kazakhstan. www.undp.org
30. Kukeyeva F.T., Ormysheva T.A., Baizakova K.I., Augan M.A. Is Ili/Irtysh Rivers: A “Casualty” of Kazakhstan-China Relations. // Academy of Strategic Management Journal. 2018. N 17. P. 3.
31 Radelyuk I., Tussupova K., Persson M., Zhapargazinova K., Yelubay M. Assessment of groundwater safety surrounding contaminated water storage sites using multivariate statistical analysis and Heckman selection model: a case study of Kazakhstan. // Environ Geochem Health. 2021. N 43(2). P. 1029–1050.
32 Water Pollution: Everything You Need to Know. www.nrdc.org
33 Wasewar K. L., Singh S., Kansal S. K. Chapter 13 - Process intensification of treatment of inorganic water pollutants. // Inorganic Pollutants in Water. Elsevier. 2020. P. 245-271.
34 Danziger J., Mukamal, K. J. Levels of Lead in Residential Drinking Water and Iron Deficiency among Patients with End Stage Kidney Disease. // Kidney360. 2022. N 3(7). P. 1210–1216.
35 Nemsadze, K., Sanikidze, T., Ratiani, L., Gabunia, L., & Sharashenidze, T. (2009). Mechanisms of lead-induced poisoning. Georgian medical news, (172-173), 92–96.
36 Nolan C. V., Shaikh Z. A. Lead nephrotoxicity and associated disorders: biochemical mechanisms. // Toxicology. 1992. N 73(2). P. 127–146.
37 Wedeen R. P. The role of lead in renal failure. Clinical and experimental dialysis and apheresis. 1982. N 6(2-3). P. 113–146.
38 Lead in Drinking Water. www.cdc.gov
39 Morris R.D. Drinking water and cancer. // Environ Health Perspect. 1995. N 103 Suppl 8(Suppl 8). P. 225–231.
40 Schullehner J., Hansen B., Thygesen M., Pedersen C. B., Sigsgaard, T. Nitrate in drinking water and colorectal cancer risk: A nationwide population-based cohort study. // International journal of cancer. 2018. N 143(1). P. 73–79.
41 Satubaldina A. Kazakhstan has two and half million hectares of unused agricultural land. 2019. www.astanatimes.com
42 Almaganbetov N., Grigoruk V. (2008). Degradation of Soil in Kazakhstan: Problems and Challenges. In: Simeonov, L., Sargsyan, V. (eds) Soil Chemical Pollution, Risk Assessment, Remediation and Security. // NATO Science for Peace and Security Series. Springer, Dordrecht.
43 What is soil pollution? www.environmentalpollutioncenters.org
44 Münzel T., Hahad O., Daiber A., Landrigan P. J., Soil and water pollution and human health: what should cardiologists worry about? // Cardiovascular Research. 2022.
45 Facts About Benzene. www.emergency.cdc.gov
46 Benzene and Cancer Risk. www.cancer.org

47 Snyder R. Leukemia and benzene. International journal of environmental research and public health. 2012. N 9(8). P. 2875–2893.
48 Genchi G, Sinicropi MS, Lauria G, Carocci A, Catalano A. The Effects of Cadmium Toxicity. Int J Environ Res Public Health. 2020 May 26;17(11):3782. doi: 10.3390/ijerph17113782. PMID: 32466586; PMCID: PMC7312803.
49 Wang Y, Shi L, Li J, Li L, Wang H, Yang H. Long-term cadmium exposure promoted breast cancer cell migration and invasion by up-regulating TGIF. Ecotoxicol Environ Saf. 2019;175:110–117. [PubMed] [Google Scholar]
50 Romaniuk A, Lyndin M, Sikora V, Lyndina Y, Romaniuk S, Sikora K. Heavy metals effect on breast cancer progression. J Occup Med Toxicol Lond Engl. 2017;12:32. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
51 Silva MP, Soave DF, Ribeiro-Silva A, Poletti ME. Trace elements as tumor biomarkers and prognostic factors in breast cancer: a study through energy dispersive x-ray fluorescence. BMC Res Notes. 2012;5:194. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
52 Koual M, Tomkiewicz C, Cano-Sancho G, Antignac JP, Bats AS, Coumoul X. Environmental chemicals, breast cancer progression and drug resistance. Environ Health. 2020 Nov 17;19(1):117. doi: 10.1186/s12940-020-00670-2. PMID: 33203443; PMCID: PMC7672852.
53 Guo Y.J., Pan W.W., Liu S.B., Shen Z.F., Xu Y., Hu L.L. ERK/MAPK signaling pathway and tumorigenesis. // Exp Ther Med. 2020. N 19(3). P. 1997–2007.
54 Kim E. K., & Choi, E. J. Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases. // Biochimica et biophysica acta. 2010. N 1802(4). P. 396–405.
55 Kras Gene – Kras Proto-Oncogene, GTPase. www.genecards.org
56 Li C., Vides A., Kim D., Xue J. Y., Zhao, Y., Lito, P. The G protein signaling regulator RGS3 enhances the GTPase activity of KRAS. // Science. 2021. N 374(6564). P. 197–201.
57 Jancík S., Drábek J., Radzioch D., Hajdúch M. Clinical relevance of KRAS in human cancers. // J Biomed Biotechnol. 2010. P. 150960.
58 Tariq K., Ghias K. Colorectal cancer carcinogenesis: a review of mechanisms. // Cancer Biol Med. 2016. N 13(1). P. 120–135.
59 Dinu D., Dobre M., Panaitescu E., Bîrlă R., Iosif C., Hoara P., Caragui A., Boeriu M., Constantinoiu S., Ardeleanu C. Prognostic significance of KRAS gene mutations in colorectal cancer--preliminary study. // J Med Life. 2014. N 7(4). P. 581-587.
60 Johnson GL, Stuhlmiller TJ, Angus SP, Zawistowski JS, Graves LM. Molecular pathways: adaptive kinome reprogramming in response to targeted inhibition of the BRAF-MEK-ERK pathway in cancer. Clin Cancer Res. 2014 May 15;20(10):2516-22. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1081. Epub 2014 Mar 24. PMID: 24664307; PMCID: PMC4024346.
61 Levallet G, Bergot E, Antoine M, Creveuil C, Santos AO, Beau-Faller M, de Fraipont F, Brambilla E, Levallet J, Morin F, Westeel V, Wislez M, Quoix E, Debieuvre D, Dubois F, Rouquette I, Pujol JL, Moro-Sibilot D, Camonis J, Zalcman G; Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT). High TUBB3 expression, an independent prognostic marker in patients with early non-small cell lung cancer treated by preoperative chemotherapy, is regulated by K-Ras signaling pathway. Mol Cancer Ther. 2012 May;11(5):1203-13. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0899. Epub 2012 Mar 12. PMID: 22411898.

REFERENCES

1 Liqin Zh., Yuping Y., Yesong L., Huangxin C. Human Health, Environmental Quality and Governance Quality: Novel Findings and Implications From Human Health Perspective. // Frontiers in Public Health. 2022. N 10.
2 Reuters. Air pollution cuts life expectancy by more than two years, study says. https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/air-pollution-cuts-life-expectancy-by-more-than-two-years-study-2022-06-14
3 Albrich K., Rammer W., Seidl R. Climate change causes critical transitions and irreversible alterations of mountain forests. // Glob Change Biol. 2020. N 26. P. 4013–4027.
4 Kjellstrom T., Lodh M., McMichael T., Ranmuthugala G., Shrestha R., Kingsland S.. Disease Control Priorities in Developing Countries. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development // The World Bank New York. Oxford University Press. 2006. P. 817–832.
5 Kerimray A., Assanov D., Kenessov B., Karaca F. (2020) Trends and health impacts of major urban air pollutants in Kazakhstan. //Journal of the Air & Waste Management Association. 2020. N 70:11. P. 1148–1164.
6 Kazakhstan – Environmental Technologies. www.trade.gov
7 Air quality in Almaty. www.iqair.com
8 Zhang Q., Qui Zh., Fan Chung K., Huang S. Link between environmental air pollution and allergic asthma: East meets West. // Journal of thoracic disease. 2015. N 7:1.
9 Riedl M. A. The effect of air pollution on asthma and allergy. // Current allergy and asthma reports. 2008. N 8(2). P. 139–146.
10 Chatkin J., Correa L., Santos U. External Environmental Pollution as a Risk Factor for Asthma. // Clinical reviews in allergy & immunology. 2022. N. 62(1). P. 72–89.
11 NQO1 Gene. www.genecards.com
12 Fuertes E., van der Plaat D. A., Minelli, C. Antioxidant genes and susceptibility to air pollution for respiratory and cardiovascular health. // Free radical biology & medicine. (2020). N 151. P. 88–98.
13 Kaushik D., Aryadeep R.. Reactive oxygen species (ROS) and response of antioxidants as ROS-scavengers during environmental stress in plants. // Frontiers in Environmental Science. 2014. N 2.
14 TNF gene. www.genecards.com
15 Zhang JM, An J. Cytokines, inflammation, and pain. // Int Anesthesiol Clin. 2007. N 45(2). P.27-37.
16 Babu K. S., Davies D. E., Holgate S. T. Role of tumor necrosis factor alpha in asthma. // Immunology and allergy clinics of North America. 2004. N 24(4). P. 583–vi.
17 MacIntyre E.A., Brauer M., Melén E., Bauer C.P., Bauer M., Berdel D., Bergström A., Brunekreef B., Chan-Yeung M., Klümper C., Fuertes E., Gehring U., Gref A., Heinrich J., Herbarth O., Kerkhof M., Koppelman G.H., Kozyrskyj A.L., Pershagen G., Postma D.S., Thiering E., Tiesler C.M., Carlsten C.; TAG Study Group. GSTP1 and TNF Gene variants and associations between air pollution and incident childhood asthma: the traffic, asthma and genetics (TAG) study. // Environ Health Perspect. 2014. N 122(4). P. 418–24.
18 Wajant H. The role of TNF in cancer. // Results and problems in cell differentiation. 2009. N 49. P. 1–15.
19 Zhang X., Wang J., Shao H., Zhu W. Function of tumor necrosis factor alpha before and after mutation in gastric cancer. // Saudi J Biol Sci. 2017. N 24(8). P. 1920–1924.
20 Mitra S., Chakraborty A. J., Tareq A. M., Emran T. B., Nainu F., Khusro A., Idris A. M., Khandaker M. U., Osman H., Alhumaydhi F. A., Simal-Gandara J. Impact of heavy metals on the environment and human health: Novel therapeutic insights to counter the toxicity. // Journal of King Saud University – Science. 2022. N 34(3). 101865.
21 Rahimbekova F.K. Soderzhanie tjazhelyh metallov v pochve i vode Kyzylordinskoj oblasti i ih vlijanie na razvitie rakovyh zabolevanij. // IV Mezhdunarodnoe knizhnoe izdanie stran SNG «Luchshij molodoj uchenyj – 2021». 2021. 10. C. 38–40.
22 Mamyrbayev A., Djarkenov T., Dosbayev A., Dusembayeva N., Shpakov A., Umarova G., Drobchenko Y., Kunurkulzhayev T., Zhaylybaev M., Isayeva, G. The Incidence of Malignant Tumors in Environmentally Disadvantaged Regions of Kazakhstan. // Asian Pacific journal of cancer prevention. 2016. N 17(12). P. 5203–5209.
23 What causes esophageal cancer? www.cancer.org
24 RHBDF2 Gene. www.genecards.org
25 Wee P, Wang Z. Epidermal Growth Factor Receptor Cell Proliferation Signaling Pathways. // Cancers (Basel). 2017. N 9(5). P. 52.
26 Hou L., Zhang X., Wang D., Baccarelli A. Environmental chemical exposures and human epigenetics. International Journal of Epidemiology. 2012. N 41(1). P. 79–105.
27 BLM gene. www.genecards.org
28 Kluźniak W., Wokołorczyk D., Rusak B., Huzarski T., Kashyap A., Stempa K., Rudnicka H., Jakubowska A., Szwiec M., Morawska S., Gliniewicz K., Mordak

K., Stawicka M., Jarkiewicz-Tretyn J., Cechowska M., Domagała P., Dębniak T., Lener M., Gronwald J., Lubiński J., Narod S.A., Akbari M.R., Cybulski C. Inherited Variants in BLM and the Risk and Clinical Characteristics of Breast Cancer. // Cancers (Basel). 2019. N 11(10). P. 1548.
29 The climate change impact on water resources in Kazakhstan. www.undp.org
30. Kukeyeva F.T., Ormysheva T.A., Baizakova K.I., Augan M.A. Is Ili/Irtysh Rivers: A "Casualty" of Kazakhstan-China Relations. // Academy of Strategic Management Journal. 2018. N 17. P. 3.
31 Radelyuk I., Tussupova K., Persson M., Zhapargazinova K., Yelubay M. Assessment of groundwater safety surrounding contaminated water storage sites using multivariate statistical analysis and Heckman selection model: a case study of Kazakhstan. // Environ Geochem Health. 2021. N 43(2). P. 1029–1050.
32 Water Pollution: Everything You Need to Know. www.nrdc.org
33 Wasewar K. L., Singh S., Kansal S. K. Chapter 13 - Process intensification of treatment of inorganic water pollutants. // Inorganic Pollutants in Water. Elsevier. 2020. P. 245-271.
34 Danziger J., Mukamal, K. J. Levels of Lead in Residential Drinking Water and Iron Deficiency among Patients with End Stage Kidney Disease. // Kidney360. 2022. N 3(7). P. 1210–1216.
35 Nemsadze, K., Sanikidze, T., Ratiani, L., Gabunia, L., & Sharashenidze, T. (2009). Mechanisms of lead-induced poisoning. Georgian medical news, (172-173), 92–96.
36 Nolan C. V., Shaikh Z. A. Lead nephrotoxicity and associated disorders: biochemical mechanisms. // Toxicology. 1992. N 73(2). P. 127–146.
37 Wedeen R. P. The role of lead in renal failure. Clinical and experimental dialysis and apheresis. 1982. N 6(2-3). P. 113–146.
38 Lead in Drinking Water. www.cdc.gov
39 Morris R.D. Drinking water and cancer. // Environ Health Perspect. 1995. N 103 Suppl 8(Suppl 8). P. 225–231.
40 Schullehner J., Hansen B., Thygesen M., Pedersen C. B., Sigsgaard, T. Nitrate in drinking water and colorectal cancer risk: A nationwide population-based cohort study. // International journal of cancer. 2018. N 143(1). P. 73–79.
41 Satubaldina A. Kazakhstan has two and half million hectares of unused agricultural land. 2019. www.astanatimes.com
42 Almaganbetov N., Grigoruk V. (2008). Degradation of Soil in Kazakhstan: Problems and Challenges. In: Simeonov, L., Sargsyan, V. (eds) Soil Chemical Pollution, Risk Assessment, Remediation and Security. // NATO Science for Peace and Security Series. Springer, Dordrecht.
43 What is soil pollution? www.environmentalpollutioncenters.org
44 Münzel T., Hahad O., Daiber A., Landrigan P. J., Soil and water pollution and human health: what should cardiologists worry about? // Cardiovascular Research. 2022.
45 Facts About Benzene. www.emergency.cdc.gov
46 Benzene and Cancer Risk. www.cancer.org
47 Snyder R. Leukemia and benzene. International journal of environmental research and public health. 2012. N 9(8). P. 2875–2893.
48 Genchi G, Sinicropi MS, Lauria G, Carocci A, Catalano A. The Effects of Cadmium Toxicity. Int J Environ Res Public Health. 2020 May 26;17(11):3782. doi: 10.3390/ijerph17113782. PMID: 32466586; PMCID: PMC7312803.
49 Wang Y, Shi L, Li J, Li L, Wang H, Yang H. Long-term cadmium exposure promoted breast cancer cell migration and invasion by up-regulating TGIF. Ecotoxicol Environ Saf. 2019;175:110–117. [PubMed] [Google Scholar]
50 Romaniuk A, Lyndin M, Sikora V, Lyndina Y, Romaniuk S, Sikora K. Heavy metals effect on breast cancer progression. J Occup Med Toxicol Lond Engl. 2017;12:32. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
51 Silva MP, Soave DF, Ribeiro-Silva A, Poletti ME. Trace elements as tumor biomarkers and prognostic factors in breast cancer: a study through energy dispersive x-ray fluorescence. BMC Res Notes. 2012;5:194. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
52 Koual M, Tomkiewicz C, Cano-Sancho G, Antignac JP, Bats AS, Coumoul X. Environmental chemicals, breast cancer progression and drug resistance. Environ Health. 2020 Nov 17;19(1):117. doi: 10.1186/s12940-020-00670-2. PMID: 33203443; PMCID: PMC7672852.
53 Guo Y.J., Pan W.W., Liu S.B., Shen Z.F., Xu Y., Hu L.L. ERK/MAPK signaling pathway and tumorigenesis. // Exp Ther Med. 2020. N 19(3). P. 1997–2007.
54 Kim E. K., & Choi, E. J. Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases. // Biochimica et biophysica acta. 2010. N 1802(4). P. 396–405.
55 Kras Gene – Kras Proto-Oncogene, GTPase. www.genecards.org
56 Li C., Vides A., Kim D., Xue J. Y., Zhao, Y., Lito, P. The G protein signaling regulator RGS3 enhances the GTPase activity of KRAS. // Science. 2021. N 374(6564). P. 197–201.
57 Jancík S., Drábek J., Radzioch D., Hajdúch M. Clinical relevance of KRAS in human cancers. // J Biomed Biotechnol. 2010. P. 150960.
58 Tariq K., Ghias K. Colorectal cancer carcinogenesis: a review of mechanisms. // Cancer Biol Med. 2016. N 13(1). P. 120–135.
59 Dinu D., Dobre M., Panaitescu E., Bîrlă R., Iosif C., Hoara P., Caragui A., Boeriu M., Constantinoiu S., Ardeleanu C. Prognostic significance of KRAS gene mutations in colorectal cancer--preliminary study. // J Med Life. 2014. N 7(4). P. 581-587.
60 Johnson GL, Stuhlmiller TJ, Angus SP, Zawistowski JS, Graves LM. Molecular pathways: adaptive kinome reprogramming in response to targeted inhibition of the BRAF-MEK-ERK pathway in cancer. Clin Cancer Res. 2014 May 15;20(10):2516-22. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1081. Epub 2014 Mar 24. PMID: 24664307; PMCID: PMC4024346.
61 Levallet G, Bergot E, Antoine M, Creveuil C, Santos AO, Beau-Faller M, de Fraipont F, Brambilla E, Levallet J, Morin F, Westeel V, Wislez M, Quoix E, Debieuvre D, Dubois F, Rouquette I, Pujol JL, Moro-Sibilot D, Camonis J, Zalcman G; Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT). High TUBB3 expression, an independent prognostic marker in patients with early non-small cell lung cancer treated by preoperative chemotherapy, is regulated by K-Ras signaling pathway. Mol Cancer Ther. 2012 May;11(5):1203-13. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0899. Epub 2012 Mar 12. PMID: 22411898.

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 при поддержке образовательного гранта PhD докторантуры Министерства образования и науки РК 2020/Д-16 от 25.08.2020.

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 Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігінің PhD докторантура білім беру грантының 25.08.2020/ D-16 2020 қолдауымен жүзеге асырылды..

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 supported by the educational grant PhD doctoral studies of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan 2020 / D-16 dated 08.25.2020.

Сведения об авторах:
Рахимбекова Фарида Куанышевна, научный сотрудник Центра орфанных заболеваний с неврологическими проявлениями у детей, НИИ Атчабарова КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова; ORCID 0000-0002-6673-1530; farida.rakhimbekova@yandex.ru
Рыспамбетов Жасулан Жаркинбаевич, врач реаниматолог-анастезиолог, Кызылординский областной онкологический центр, Zhassulan.ryspambetov@mail.ru
Анапияев Бакытжан Бейсенбекович, доктор биологических наук, профессор Сатпаев Университета; ORCID 0000-0002-3130-0212, bak_anapiyayev@mail.ru
Оразгалиева Мадина Гиниятовна, кандидат биологических наук, руководитель Центра молекулярно-генетических исследований КазНИИОиР, ORCID 0000-0001-8191-2068, madina259@mail.ru

Авторлар туралы мәліметтер:
Рақымбекова Фарида Қуанышқызы, С.Д.Атчабаров атындағы ҚазҰМУ ғылыми-зерттеу институты, Балалардағы неврологиялық көріністері бар жетімдік аурулар орталығының ғылыми қызметкері. Асфендияров; ORCID 0000-0002-6673-1530; farida.rakhimbekova@yandex.ru
Рыспамбетов Жасұлан Жаркинбаевич, Қызылорда облыстық онкологиялық диспансердің реаниматолог-анестезиологы, Zhassulan.ryspambetov@mail.ru
Анапияев Бақытжан Бейсенбекұлы, биология ғылымдарының докторы, Сәтбаев университетінің профессоры; ORCID 0000-0002-3130-0212, bak_anapiyayev@mail.ru
Оразғалиева Мадина Гиниятқызы, биология ғылымдарының кандидаты, ҚазҰҒЗИ, ORCID 0000-0001-8191-2068, madina259@mail.ru Молекулярлық-генетикалық зерттеулер орталығының жетекшісі.

Information about the authors:
Rakhimbekova Farida Kuanyshevna, researcher at the Center for Orphan Diseases with Neurological Manifestations in Children, Atchabarov Research Institute of KazNMU named after S.D. Asfendiyarov; ORCID 0000-0002-6673-1530; farida.rakhimbekova@yandex.ru
Ryspambetov Zhasulan Zharkinbaevich, resuscitator-anaesthesiologist, Kyzylorda Regional Cancer Center, Zhassulan.ryspambetov@mail.ru
Anapiyaev Bakytzhan Beisenbekovich, Doctor of Biological Sciences, Professor of Satpayev University; ORCID 0000-0002-3130-0212, bak_anapiyayev@mail.ru
Orazgalieva Madina Giniyatovna, Candidate of Biological Sciences, Head of the Center for Molecular Genetic Research, KazNIIOiR, ORCID 0000-0001-8191-2068, madina259@mail.ru

Алынды: 22.03.2023 / Қабылданды: 13.07.2023 / Онлайн жарияланды: 31.08.2023
УДК 614.76
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.52.75.022

Г.Р. Саттаров, Г.У. Арзиева, С.В. Жаруллаев, С.Д. Дүйсен, П.А. Мухаметов, В.В. Ким, М.Ю. Алимкулова, А.К. Абикулова
«С. Ж. Асфендияров атындағы қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

АЛМАТЫ ҚАЛАСЫНДАҒЫ АТМОСФЕРАЛЫҚ АУАНЫҢ САПАСЫН БАҒАЛАУ

Түйін: Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының 2019 жылғы есебіне сәйкес, әлем халқының 99% - ға жуығы ауаның ластану деңгейі ДДҰ белгілеген ұсынылған мәндерден жоғары аудандарда тұрады. Зерттеулерге сәйкес, атмосфералық ауаның ластануы өкпенің қатерлі ісігінен, инсульттан және жүрекқан тамырлары ауруларынан болатын барлық өлім-жітімнің үштен біріне жауап береді. Алматы қаласы, Қазақстанның ірі мегаполисі, сондай-ақ автомобильдер санының өсуіне, өндірістің ұлғаюына және қаланың табиғи орналасу ерекшеліктеріне байланысты ауаның ластану проблемаларына тап болады, бұл атмосфераны ластайтын қоспалардың таралуын қиындатуы мүмкін. Бұл зерттеуде Алматы қаласындағы атмосфералық ауаның сапасы қарастырылды.
Мақсат. Алматы қаласындағы атмосфералық ауаның ластану деңгейін бағалау.
Зерттеу әдістері мен материалдары. Зерттеу барысында Алматы қаласын ластайтын негізгі заттардың (PM10, S02 - күкірт диоксиді, NO2 - азот диоксиді, CO - көміртек оксиді) шекті рұқсат етілген концентрациясынан (ШРК) асатын жағдайлар саны мен атмосфераның ластану индексінің көрсеткіштері талданды. Жоғарыда аталған көрсеткіштер қоршаған ортаның жай-күйі және Қазақстан Республикасының табиғи ресурстарын пайдалану туралы Ұлттық баяндамалардан, сондай-ақ Қазақстан Республикасы Стратегиялық жоспарлау және реформалар агенттігінің ұлттық статистика бюросы жариялаған деректерден алынды.
Қорытындылар. 2016 жылдан 2021 жылға дейін көрсеткіштері тиісінше шамамен 9 және 3 есе ұлғайған ҚБ-10 және N2 ШРК асып кету жағдайлары санының өсу қарқыны жоғары. SO2 ШРК асып кету жағдайларының санына келетін болсақ, соңғы 5 жылда өсім байқалды, бірақ 2017 және 2020 жылдары күрт төмендеу болды. Ал CO көрсеткіштері 2017 және 2020 жылдардағы айтарлықтай құлдыраумен сипатталады, бірақ ШРК асып кету жағдайларының кері тенденциясымен.
Түйінді сөздер: атмосфералық ауа, ластану, қатты бөлшектер, Алматы, шекті рұқсат етілген концентрация, ауаның ластану индексі

G.R. Sattarov, G.U. Arzieva, S.V. Zharullaev, S.D. Duysen, P.A. Mukhametov, V.V. Kim, M. Yu. Alimkulova, A.K. Abikulova
NPJSC " Asfendiyarov Kazakh National Medical University», Almaty, Republic of Kazakhstan

ASSESSMENT OF ATMOSPHERIC AIR QUALITY IN THE CITY OF ALMATY

Resume: According to a 2019 World Health Organization report, almost 99% of the world's population lives in areas where air pollution levels exceed the recommended values which are set by the WHO. According to studies, atmospheric air pollution is the cause of about one third of deaths from lung cancer, stroke and cardiovascular diseases. The city of Almaty, a massive metropolis of Kazakhstan, is also facing air pollution problems due to the growth in the number of cars, increased production and natural features of the city's location which can hamper the dissipation of air pollutants. The quality of at-

Г.Р. Саттаров, Г.У. Арзиева, С.В. Жаруллаев, С.Д. Дүйсен, П.А. Мухаметов, В.В. Ким, М. Ю. Алимкулова, А.К. Абикулова
НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА В ГОРОДЕ АЛМАТЫ

Резюме: Согласно отчету Всемирной организации здравоохранения за 2019 год, почти 99% населения мира проживает в районах, где уровень загрязнения воздуха превышает рекомендуемые значения, установленные ВОЗ. Согласно данным исследований загрязнение атмосферного воздуха является причиной около трети всех случаев смерти от рака легких, инсульта и сердечно-сосудистых заболеваний. Город Алматы, крупный ме-

mospheric air in the city of Almaty has been examined in this study.
Aim. To estimate the air pollution level in the city of Almaty.
Materials and Methods. The study analyzed indicators of the air pollution index (API) and the number of cases with exceeding the maximum permissible concentration (MPC) of the main substances polluting the city of Almaty (PM10, S02 - sulfur dioxide, NO2 - nitrogen dioxide, CO - carbon monoxide) . The above indicators were taken from the National Reports on the state of the environment and on the use of natural resources of the Republic of Kazakhstan, as well as from data published by the Bureau of National Statistics of the Agency for Strategic Planning and Reforms of the Republic of Kazakhstan.
Conclusions. There is a high dynamics of growth in the number of the MPC PM-10 and NO2 exceeding cases, indicators of which have increased by 9 and 3 times from 2016 to 2021.As for the number of MPS SO2 exceedances, there has been an increase over the past 5 years, but with a major slump in 2017 and 2020. Whereas CO indicators characterized by the same significant decline in 2017 and 2020, but with a reverse declining trend in the number of MPS exceedances.
Keywords: atmospheric air, pollution, solid particles, Almaty, maximum allowable concentration, air pollution index

гаполис Казахстана, также сталкивается с проблемами загрязнения воздуха из-за роста числа автомобилей, увеличения производства и естественных особенностей месторасположения города, которые могут затруднять рассеивание загрязняющих атмосферу примесей. В данном исследовании рассмотрено качество атмосферного воздуха в городе Алматы.
Цель. Оценить уровень загрязнения атмосферного воздуха в городе Алматы.
Методы и материалы исследования. В ходе исследования были проанализированы показатели индекса загрязнения атмосферы (ИЗА) и число случаев с превышением предельно допустимой концентрации (ПДК) основных веществ, загрязняющих город Алматы (PM10, S02 - диоксид серы, NO2 - диоксид азота, CO - оксид углерода). Вышеперечисленные показатели были взяты из Национальных докладов о состоянии окружающей среды и об использовании природных ресурсов Республики Казахстан, а также из данных, опубликованных Бюро национальной статистики Агентства по стратегическому планированию и реформам Республики Казахстан.
Выводы. Отмечается высокая динамика роста числа случаев превышения ПДК ТЧ-10 и NO2, показатели которых увеличились с 2016 по 2021 год приблизительно в 9 и в 3 раза соответственно. Что касается числа случаев превышения ПДК SO2, отмечается рост за последние 5 лет, однако с резким спадом в 2017 и 2020 годах. Тогда как показатели CO, характеризуются таким же значительным спадом в 2017 и 2020 годах, но с обратной тенденцией снижения числа случаев превышения ПДК.
Ключевые слова: атмосферный воздух, загрязнение, твердые частицы, Алматы, предельно допустимая концентрация, индекс загрязнения атмосферы

Актуальность. Загрязнение воздуха является одной из глобальных проблем человечества. Согласно данным ВОЗ в 2019 году 99% мирового населения проживало в районах, в которых уровень загрязнения воздуха превышал значения, установленные в рекомендациях ВОЗ по качеству воздуха. Урбанизация стран всего мира неуклонно растет и совместно с индустриализацией и экономическим ростом стран является значимой долгосрочной причиной загрязнения атмосферного воздуха, что в свою очередь является главной экологической причиной заболеваемости и смертности во всем мире [1].

Последствия загрязнения воздуха для здоровья человека были и остаются проблемой общественного здравоохранения во всем мире [2]. Подтверждено, что пагубное воздействие загрязнения атмосферного воздуха связано с ростом заболеваемости и смертности. По данным ВОЗ загрязнение воздуха имеет тяжелые последствия для здоровья — одна треть случаев смерти от инсульта, рака легких и сердечно-сосудистых заболеваний обусловлена загрязнением воздуха. Результаты эпидемиологических и токсикологических исследований выявили негативные последствия кратковременного и длительного воздействия загрязнения воздуха на заболеваемость со стороны респираторной системы [3,4,5], сердечно-сосудистой системы [6,7,8,9], центральной нервной системы [10,11], заболеваний глаз [12], а также фактором в развитии общей заболеваемости и смертности детей и подростков при своем пре- и постнатальном воздействии [13].

Качество воздуха является одной из важнейших проблем в Казахстане. Развитая горнодобывающая промышленность производит большое количество отходов, ежедневно загрязняя атмосферный воздух. Также причиной загрязнения воздуха является выбросы сажи при добыче нефти и газа, что способствует загрязнению воздуха углекислым газом. Следующим значимым источником загрязнения воздуха являются автомобили, работающие на бензине и дизельном топливе. Увеличение количества автомобилей, особенно в крупных городах Казахстана, приводит к высокому уровню загрязнения атмосферного воздуха двуокисью азота, окисью углерода и органическими веществами. А также существенным фактором, загрязняющим воздух, является рассеивание выбросов в результате производственных процессов промышленных

предприятий [14]. Таким образом, в Казахстане есть множество факторов, обуславливающих высокий уровень загрязнения атмосферного воздуха. При анализе наиболее распространенных загрязнителей воздуха в период с 2013 по 2018 годы обнаружено превышение зарегистрированных среднегодовых концентраций загрязнения PM2,5, PM10 и NO2 годовых лимитов ВОЗ в 5,3, 3,9 и 3,2 раза соответственно [15].

Алматы является крупным мегаполисом Казахстана. По данным Бюро национальной статистики РК на 1 января 2021 года в Алматы проживало 1миллион 977 тысяч человек, отмечается ежегодное увеличение числа алмаатинцев. Мегаполис обладает природными и климатическими особенностями месторасположения, так расположенность города во впадине, где частое безветрие и туманы приводят к затруднению рассеивания примесей и накоплению продуктов загрязнения атмосферного воздуха.

Учитывая вышеприведенные данные, оценка и своевременный контроль уровня загрязнения атмосферного воздуха должны быть одними из первостепенных методов для профилактики заболеваний, ведущих к преждевременной смертности населения.

Цель: оценить уровень загрязнения атмосферного воздуха в городе Алматы.

Материалы и методы: проанализированы показатели индекса загрязнения атмосферы (ИЗА) и число случаев с превышением предельно допустимой концентрации (ПДК) основных веществ, загрязняющих город Алматы (PM10, S02 - диоксид серы, NO2 - диоксид азота, CO - оксид углерода). Вышеперечисленные показатели были взяты из Национальных докладов о состоянии окружающей среды и об использовании природных ресурсов Республики Казахстан, а также из данных, опубликованных Бюро национальной статистики Агентства по стратегическому планированию и реформам Республики Казахстан.

Результаты исследования: Показатели ИЗА в городе Алматы за 6 лет с 2016 по 2021 годы представлены в таблице.

ИЗА в 2016 и 2017 годах составил 7, затем отмечается некоторое его понижение до 6 в 2018 году, далее в 2019 и 2021 годах показатель держится на отметке 7, тогда как в 2020 году ИЗА зафиксирован на уровне 8. Согласно оценке степени загрязнения атмосферного воздуха, город Алматы, со средним показателем ИЗА за последние 5 лет - 7, относится к городам с высокой степенью загрязнения атмосферы (7-13).

На рисунке 1 представлены данные о числе случаев превышения предельно допустимых концентраций (ПДК) твердых частиц с диаметром 10 мкм (PM10), диоксида серы (SO2), диоксида азота (NO2), оксида углерода (CO) за 2016-2021 годы в городе Алматы.

Число превышения ПДК PM10 в 2016 году составило 479, в 2017 отмечается резкий подъем случаев до 1499, в 2018 году – 1538, по данным за 2019 год оно

Таблица 1 – Уровень загрязнения атмосферного воздуха города Алматы за 2016-2021 годы, ИЗА

Показатель загрязнения атмосферы	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.
ИЗА	7	7	6	7	8	7

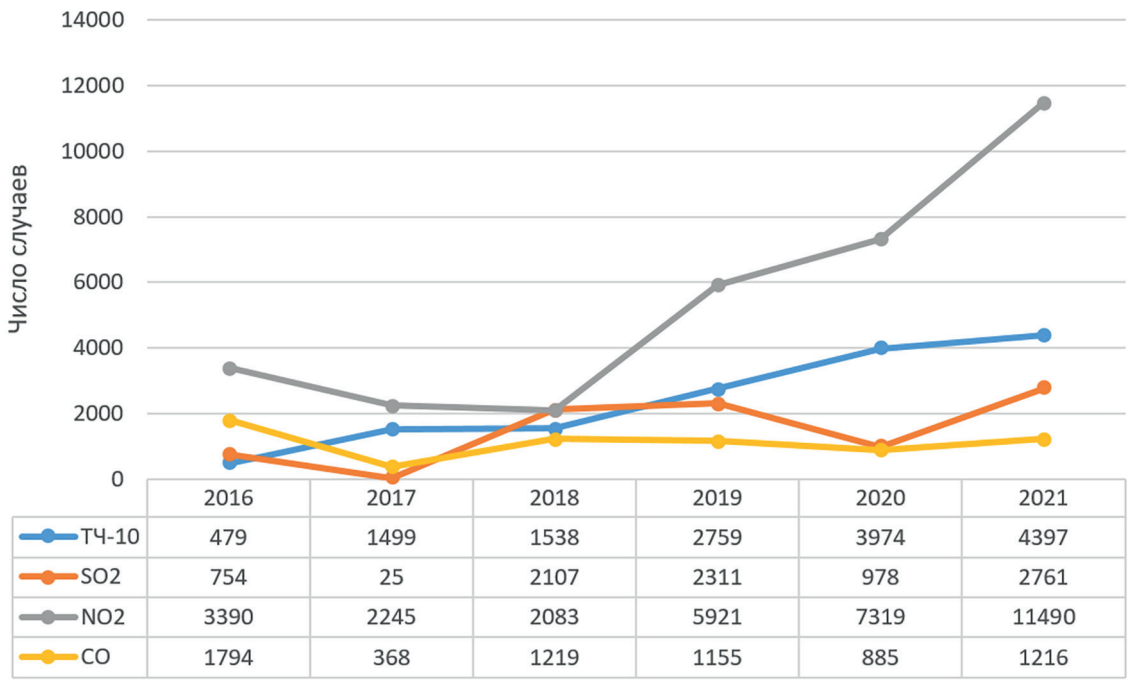


Рисунок 1 - Число случаев превышения ПДК веществ, загрязняющих воздух за 2016-2021 годы в г. Алматы

составило 2759 случаев, в 2020 году – 3974, а в 2021 году было 4397 случаев превышения ПДК. Таким образом, отмечается ежегодный рост зарегистрированных случаев с превышением ПДК PM10 и его резкий рост с 2018 по 2020 годы. Главными источниками твердых частиц PM10 являются транспорт, угольные ТЭЦ и заводы по производству стройматериалов. Предположительно, рост количества автотранспорта и увеличение производства стройматериалов привело к повышению количества выбросов PM10 в атмосферный воздух в городе Алматы за последние 6 лет.

Количество случаев с превышением ПДК SO2 в 2016 году было равно 754, за 2017 год оно составило 25 случаев, в 2018 году резкое повышение числа случаев превышения ПДК до 2107, в 2019 – 2311 случаев, в 2020 году этот показатель составил 978, в 2021 году - 4397. Основным источником выбросов диоксида серы являются выхлопные газы. Потребляемый в Казахстане бензин имеет недостаточно высокое октановое число и не соответствует евро стандартам и в сочетании с большим количеством автомобилей в городе приводит к загрязнению воздуха.

В 2016 году число случаев с превышением ПДК NO2 было равно 3390, далее, прослеживается незначительная отрицательная динамика с 2245 случаев в 2017 году до 2083 случаев в 2018 году, тогда как с 2019 года отмечается резкий рост регистрации случаев с превышением диоксида азота в городе Алматы (2019 год – 5921, 2020 год – 7319, 2021 год – 11490). Таким образом, увеличение случаев с превышением диоксида азота в городе Алматы с 2017 по 2021 годы составило более 80%. Источников диоксида азота также является автотранспорт и выбросы стационарных источников загрязнения воздуха, рост и тех, и других наблюдается в городе Алматы.

Количество случаев с превышением ПДК оксида углерода (CO) в 2016 году было равно 1794, в 2017 году отмечается спад до 368 случаев, затем отмечается резкий рост до 1219 случаев в 2018 году, далее отмечается некоторое снижение регистрации случаев с превышением ПДК CO до 1115 в 2019 году и 885 в 2020 году, тогда как 2021 году отмечается их подъем до 1216 случаев с превышением ПДК оксида углерода в городе Алматы. Оксид углерода выделяется при сгорании топлива, наличие в городе Алматы большого количества транспорта, количество которого неуклонно продолжает расти является причиной большого количества случаев с превышением ПДК угарного газа в городе Алматы.

Таким образом, основываясь на приведенных данных, можно заключить, что имеется тенденция к росту числа случаев превышения загрязняющими веществами атмосферного воздуха ПДК. Следует отметить резкую динамику роста числа случаев превышения ПДК ТЧ-10 и NO2, показатели которых увеличились с 2016 по 2021 год приблизительно в 9 и в 3 раза соответственно. Что касается числа случаев превышения ПДК SO2, отмечается рост за последние 5 лет, однако с резким спадом в 2017 и 2020 годах. Тогда как показатели CO, характеризуются таким же значительным спадом в 2017 и 2020 годах, но с обратной тенденцией снижения числа случаев превышения ПДК.

Учитывая такую неблагоприятную динамику качества атмосферного воздуха в городе Алматы, обусловленную, в особенности, примесями ТЧ-10 и SO2, антропогенными источниками которых являются сжигание угольного топлива, природного газа и выбросы автотранспорта с двигателем внутреннего сгорания (ДВС) [16,17], увеличивается потребность во внедрении и улучшении мер по разработке адекватной политики по управлению качеством воздуха. Акимату города Алматы необходимо принимать и применять такие меры как: электрификация сети общественного транспорта, запрет использования автотранспорта на дизельном топливе, отказ от угольного отопления и увеличение доли зеленых насаждений в городе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Shi T, Hu Y, Liu M, Li C, Zhang C, Liu C. How Do Economic Growth, Urbanization, and Industrialization Affect Fine Particulate Matter Concentrations? An Assessment in Liaoning Province, China. Int J Environ Res Public Health. 2020 Jul 28;17(15):5441. doi: 10.3390/ijerph17155441. PMID: 32731614; PMCID: PMC7432947.

2 F.J. Kelly, J.C. Fussell Air pollution and public health: emerging hazard sand improved understanding of risk Environ. Geochem. Health,37(4) (2015), pp. 631-649,10.1007/s10653-015-9720-1.

3 Faustini A, Stafoggia M, Colais P, et al. Air pollution and multiple acute respiratory outcomes. Eur Respir J 2013; 42:304-13.

4 Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). Lancet Oncol 2013; 14:813-22. [PubMed]

5 Bălă GP, Râjnoveanu RM, Tudorache E, Motișan R, Oancea C. Air pollution exposure-the (in)visible risk factor for respiratory diseases. Environ Sci Pollut Res Int. 2021 Apr;28(16):19615-19628. doi: 10.1007/s11356-021-13208-x. Epub 2021 Mar 4. PMID: 33660184; PMCID: PMC8099844.

6 Gill EA, Curl CL, Adar SD, et al. Air pollution and cardiovascular disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Prog Cardiovasc Dis 2011; 53:353-60. [PubMed]

7 Peters A, Dockery DW, Muller JE, et al. Increased Particulate Air Pollution and the Triggering of Myocardial Infarction. Circulation 2001; 103:2810-5.

8 Hayes RB, Lim C, Zhang Y, Cromar K, Shao Y, Reynolds HR, Silverman DT, Jones RR, Park Y, Jerrett M, Ahn J, Thurston GD. PM2.5 air pollution and cause-specific cardiovascular disease mortality. Int J Epidemiol. 2020 Feb 1;49(1):25-35. doi: 10.1093/ije/dyz114. PMID: 31289812; PMCID: PMC7124502.

9 Verhoeven JI, Allach Y, Vaartjes ICH, Klijn CJM, de Leeuw FE. Ambient air pollution and the risk of ischaemic and haemorrhagic stroke. Lancet Planet Health. 2021 Aug;5(8): e542-e552. doi: 10.1016/S2542-5196(21)00145-5. PMID: 34390672.

10 Hahad O, Lelieveld J, Birklein F, Lieb K, Daiber A, Münzel T. Ambient Air Pollution Increases the Risk of Cerebrovascular and Neuropsychiatric Disorders through Induction of Inflammation and Oxidative Stress. Int J Mol Sci. 2020 Jun 17;21(12):4306. doi: 10.3390/ijms21124306. PMID: 32560306; PMCID: PMC7352229.

11 Costa LG, Cole TB, Dao K, Chang YC, Garrick JM. Developmental impact of air pollution on brain function. Neurochem Int. 2019 Dec; 131:104580. doi: 10.1016/j.neuint.2019.104580. Epub 2019 Oct 15. PMID: 31626830; PMCID: PMC6892600.

12 Lin CC, Chiu CC, Lee PY, Chen KJ, He CX, Hsu SK, Cheng KC. The Adverse Effects of Air Pollution on the Eye: A Review. Int J Environ Res Public Health. 2022 Jan 21;19(3):1186. doi: 10.3390/ijerph19031186. PMID: 35162209; PMCID: PMC8834466.
13 Urrutia-Pereira M, Guidos-Fogelbach G, Solé D. Climate changes, air pollution and allergic diseases in childhood and adolescence. J Pediatr (Rio J). 2022 Mar-Apr;98 Suppl 1(Suppl 1): S47-S54. doi: 10.1016/j.jped.2021.10.005. Epub 2021 Dec 10. PMID: 34896064; PMCID: PMC9510908.
14 Kenessary D, Kenessary A, Adilgireiuly Z, Akzholova N, Erzhanova A,Dosmukhametov A, Syzdykov D, Masoud AR, Saliev T. Air Pollution in Kazakhstanand Its Health Risk Assessment. AnnGlobHealth. 2019 Nov 8; 85(1):133. doi:10.5334/aogh.2535. PMID: 31750082; PMCID: PMC6838766
15 Kerimray A, Assanov D, Kenessov B, Karaca F. Trends and health impactsof major urban air pollutants in Kazakhstan. J Air Waste Manag Assoc. 2020Nov;70(11):1148-1164. doi: 10.1080/10962247.2020.1813837. Epub2020 Sep 16. PMID: 32841107.14. F.J.Kelly,
16 Rahman MH, Rahman MA, Bhattacharya S, Thakur B, Datta A. Possible sources of ambient PM10 inside Jadavpur University Campus, Kolkata. Environ Monit Assess. 2021 Nov 3;193(11):764. doi: 10.1007/s10661-021-09490-4. PMID: 34729663.
17 Espinoza-Guillen JA, Alderete-Malpartida MB, Cañari-Cancho JH, Pando-Huerta DL, Vargas-La Rosa DF, Bernabé-Meza SJ. Immission levels and identification of sulfur dioxide sources in La Oroya city, Peruvian Andes. Environ Dev Sustain. 2022 Aug 5:1-30. doi: 10.1007/s10668-022-02592-0. Epub ahead of print. PMID: 35966339; PMCID: PMC9361941.

REFERENCES

18 Shi T, Hu Y, Liu M, Li C, Zhang C, Liu C. How Do Economic Growth, Urbanization, and Industrialization Affect Fine Particulate Matter Concentrations? An Assessment in Liaoning Province, China. Int J Environ Res Public Health. 2020 Jul 28;17(15):5441. doi: 10.3390/ijerph17155441. PMID: 32731614; PMCID: PMC7432947.
19 F.J. Kelly, J.C. Fussell Air pollution and public health: emerging hazard sand improved understanding of risk Environ. Geochem. Health,37(4) (2015), pp. 631-649,10.1007/s10653-015-9720-1.
20 Faustini A, Stafoggia M, Colais P, et al. Air pollution and multiple acute respiratory outcomes. Eur Respir J 2013; 42:304-13.
21 Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). Lancet Oncol 2013; 14:813-22. [PubMed]
22 Bălă GP, Râjnoveanu RM, Tudorache E, Motișan R, Oancea C. Air pollution exposure-the (in)visible risk factor for respiratory diseases. Environ Sci Pollut Res Int. 2021 Apr;28(16):19615-19628. doi: 10.1007/s11356-021-13208-x. Epub 2021 Mar 4. PMID: 33660184; PMCID: PMC8099844.
23 Gill EA, Curl CL, Adar SD, et al. Air pollution and cardiovascular disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Prog Cardiovasc Dis 2011; 53:353-60. [PubMed]
24 Peters A, Dockery DW, Muller JE, et al. Increased Particulate Air Pollution and the Triggering of Myocardial Infarction. Circulation 2001; 103:2810-5.
25 Hayes RB, Lim C, Zhang Y, Cromar K, Shao Y, Reynolds HR, Silverman DT, Jones RR, Park Y, Jerrett M, Ahn J, Thurston GD. PM2.5 air pollution and cause-specific cardiovascular disease mortality. Int J Epidemiol. 2020 Feb 1;49(1):25-35. doi: 10.1093/ije/dyz114. PMID: 31289812; PMCID: PMC7124502.
26 Verhoeven JI, Allach Y, Vaartjes ICH, Klijn CJM, de Leeuw FE. Ambient air pollution and the risk of ischaemic and haemorrhagic stroke. Lancet Planet Health. 2021 Aug;5(8): e542-e552. doi: 10.1016/S2542-5196(21)00145-5. PMID: 34390672.
27 Hahad O, Lelieveld J, Birklein F, Lieb K, Daiber A, Münzel T. Ambient Air Pollution Increases the Risk of Cerebrovascular and Neuropsychiatric Disorders through Induction of Inflammation and Oxidative Stress. Int J Mol Sci. 2020 Jun 17;21(12):4306. doi: 10.3390/ijms21124306. PMID: 32560306; PMCID: PMC7352229.
28 Costa LG, Cole TB, Dao K, Chang YC, Garrick JM. Developmental impact of air pollution on brain function. Neurochem Int. 2019 Dec; 131:104580. doi: 10.1016/j.neuint.2019.104580. Epub 2019 Oct 15. PMID: 31626830; PMCID: PMC6892600.
29 Lin CC, Chiu CC, Lee PY, Chen KJ, He CX, Hsu SK, Cheng KC. The Adverse Effects of Air Pollution on the Eye: A Review. Int J Environ Res Public Health. 2022 Jan 21;19(3):1186. doi: 10.3390/ijerph19031186. PMID: 35162209; PMCID: PMC8834466.
30 Urrutia-Pereira M, Guidos-Fogelbach G, Solé D. Climate changes, air pollution and allergic diseases in childhood and adolescence. J Pediatr (Rio J). 2022 Mar-Apr;98 Suppl 1(Suppl 1): S47-S54. doi: 10.1016/j.jped.2021.10.005. Epub 2021 Dec 10. PMID: 34896064; PMCID: PMC9510908.
31 Kenessary D, Kenessary A, Adilgireiuly Z, Akzholova N, Erzhanova A,Dosmukhametov A, Syzdykov D, Masoud AR, Saliev T. Air Pollution in Kazakhstanand Its Health Risk Assessment. AnnGlobHealth. 2019 Nov 8; 85(1):133. doi:10.5334/aogh.2535. PMID: 31750082; PMCID: PMC6838766
32 Kerimray A, Assanov D, Kenessov B, Karaca F. Trends and health impactsof major urban air pollutants in Kazakhstan. J Air Waste Manag Assoc. 2020Nov;70(11):1148-1164. doi: 10.1080/10962247.2020.1813837. Epub2020 Sep 16. PMID: 32841107.14. F.J.Kelly,
33 Rahman MH, Rahman MA, Bhattacharya S, Thakur B, Datta A. Possible sources of ambient PM10 inside Jadavpur University Campus, Kolkata. Environ Monit Assess. 2021 Nov 3;193(11):764. doi: 10.1007/s10661-021-09490-4. PMID: 34729663.
34 Espinoza-Guillen JA, Alderete-Malpartida MB, Cañari-Cancho JH, Pando-Huerta DL, Vargas-La Rosa DF, Bernabé-Meza SJ. Immission levels and identification of sulfur dioxide sources in La Oroya city, Peruvian Andes. Environ Dev Sustain. 2022 Aug 5:1-30. doi: 10.1007/s10668-022-02592-0. Epub ahead of print. PMID: 35966339; PMCID: PMC9361941.

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:
Саттаров Газиз Рустамович, врач-интерн 7 курса Школы общей медицины-2, НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», город Алматы, Республика Казахстан, E-mail: sattarovgaziz@gmail.com, тел.: 8(707)-528-3800, https://orcid.org/0000-0003-0541-9137
Арзиева Гульзада Уйгуновна, врач-интерн 7 курса Школы общей медицины-2 НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», город Алматы, Республика Казахстан.
Жаруллаев Сухраб Вельмуратович, врач-интерн 7 курса Школы общей медицины-2 НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», город Алматы, Республика Казахстан.
Дүйсен Серікболсын Дүйсенұлы, врач-интерн 7 курса Школы общей медицины-2 НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», город Алматы, Республика Казахстан.
Мухаметов Пахридин Аршидинович, врач-интерн 7 курса Школы общей медицины-2 НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», город Алматы, Республика Казахстан.
Ким Владислав Вадимович, врач-интерн 7 курса Школы общей медицины-2 НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», город Алматы, Республика Казахстан.
Алимкулова Малика Юнускызы, магистрант, НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», город Алматы, Республика Казахстан, +77479391419, malika.mak97@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-4741-4481
Абикулова Акмарал Канатовна, и.о. профессора кафедры «Политика и менеджмент здравоохранения», НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», город Алматы, Республика Казахстан, +77075226889, abikulova.a@kaznmu.kz, https://orcid.org/0000-0001-8063-1029

Авторлар туралы мәліметтер:
Саттаров Ғазиз Рустамұлы, «Қазақ ұлттық медицина университеті» НАО 2 жалпы медицина мектебінің 7 курс ординаторы. С.Д. Асфендияров», Алматы қаласы, Қазақстан Республикасы, E-mail: sattarovgaziz@gmail.com, тел.: 8(707)-528-3800, https://orcid.org/0000-0003-0541-9137
Арзиева Гүлзада Уйгунқызы, «А.И. С.Д. Асфендияров», Алматы қаласы, Қазақстан Республикасы.
Жаруллаев Сухраб Велмұратұлы, «Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» ҰАО-2 Жалпы медицина мектебінің 7 курс ординаторы. С.Д. Асфендияров», Алматы қаласы, Қазақстан Республикасы.
Дүйсен Серікболсын Дүйсенұлы, «Қазақ ұлттық медицина университеті» ҰАО-2 Жалпы медицина мектебінің 7 курс ординаторы. С.Д. Асфендияров», Алматы қаласы, Қазақстан Республикасы.
Мұхаметов Пахридин Аршидинович, «Қазақ ұлттық медицина университеті» ҰАО 2-Жалпы медицина мектебінің 7 курс ординаторы. С.Д. Асфендияров», Алматы қаласы, Қазақстан Республикасы.
Ким Владислав Вадимович, «Қазақ ұлттық медицина университеті» ҰАО 2 жалпы медицина мектебінің 7 курс ординаторы. С.Д. Асфендияров», Алматы қаласы, Қазақстан Республикасы.
Әлімқұлова Малика Юнусқызы, магистрант, «Қазақ ұлттық медицина университеті. С.Д. Асфендияров, Алматы қаласы, Қазақстан Республикасы, +77479391419, malika.mak97@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-4741-4481
Абикулова Ақмарал Қанатқызы, актерлік атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КЕАҚ «Саясат және денсаулық сақтау менеджменті» кафедрасының профессоры. С.Д. Асфендияров», Алматы қаласы, Қазақстан Республикасы, +77075226889, abikulova.a@kaznmu.kz, https://orcid.org/0000-0001-8063-1029

Information about the authors:
Sattarov Gaziz Rustamovich, 7th year intern doctor of the School of General Medicine-2, NAO “Kazakh National Medical University. S.D. Asfendiyarov”, Almaty city, Republic of Kazakhstan, E-mail: sattarovgaziz@gmail.com, tel.: 8(707)-528-3800, https://orcid.org/0000-0003-0541-9137
Arzieva Gulzada Uygunovna, 7th year intern doctor of the School of General Medicine-2 of the NAO “Kazakh National Medical University named after A.I. S.D. Asfendiyarov”, Almaty city, Republic of Kazakhstan.
Zharullaev Sukhrab Velmuratovich, 7th year intern doctor of the School of General Medicine-2 of the NAO “Kazakh National Medical University. S.D. Asfendiyarov”, Almaty city, Republic of Kazakhstan.
Duisen Serikbolsyn Duysenuly, 7th year intern doctor of the School of General Medicine-2 of the NAO “Kazakh National Medical University. S.D. Asfendiyarov”, Almaty city, Republic of Kazakhstan.
Mukhametov Pakhridin Arshidinovich, 7th year intern doctor of the School of General Medicine-2 of the NAO “Kazakh National Medical University. S.D. Asfendiyarov”, Almaty city, Republic of Kazakhstan.
Kim Vladislav Vadimovich, 7th year intern doctor of the School of General Medicine-2 of the NAO “Kazakh National Medical University. S.D. Asfendiyarov”, Almaty city, Republic of Kazakhstan.
Alimkulova Malika Yunuskyzy, undergraduate, NAO "Kazakh National Medical University. S.D. Asfendiyarov, Almaty city, Republic of Kazakhstan, +77479391419, malika.mak97@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-4741-4481
Abikulova Akmaral Kanatovna, acting Professor of the Department "Policy and Health Management", NJSC "Kazakh National Medical University named after. S.D. Asfendiyarov”, Almaty city, Republic of Kazakhstan, +77075226889, abikulova.a@kaznmu.kz, https://orcid.org/0000-0001-8063-1029

Получена: 30.03.2023 / Принята: 17.08.2023 / Опубликована online: 31.08.2023
УДК 614.2:004
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.17.65.023

Л.А. Кулембекова [1], Л.К. Кошербаева[1], А.Н. Телешева[3], А.Б. Табаров [2], Л.Б. Сейдуанова [1]
[1]Кафедра политики и менеджмента здравоохранения, КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г.Алматы, Казахстан
[2]Департамент экспертизы лекарственных средств Национального центра экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий
[3]Министерство здравоохранения Республики Казахстан

МЕХАНИЗМЫ - МОДЕЛИ ВОВЛЕЧЕНИЯ ЗАИНТЕРЕСОВАННЫХ СТОРОН В ПРОЦЕСС ОЦЕНКИ ТЕХНОЛОГИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ

Резюме
Введение: Оценка технологий здравоохранения (ОТЗ) включает синтез данных о безопасности, клинико-экономической эффективности технологии здравоохранения, в том числе включая информацию об этических и организационных аспектах технологии. Последние исследования отмечают важность вовлечения пациентов в процесс ОТЗ, так как это вносит важный вклад в понимание ценности вмешательства для пользователей. Целью нашего исследования является изучить международной опыт механизмов либо модели вовлечения пациентов в процесс ОТЗ.
Методы: Обзор проведен в базах данных google scholarship, PubMed, включающий исследования на английском и русском языке. Критерии включения были: описание механизмов и модели вовлечения пациентов, представители пациентов, пациент-ориентированные группы в процесс ОТЗ; функции и роль пациентов, и др.
Результаты: Проанализировано процессы и опыт вовлечения пациентов в процесс ОТЗ более семи исследований, включающий результаты стран Европы, США, и Азии. В основном пациенты были включены в Комитеты по вопросам ОТЗ, либо через онлайн платформы, позволяющий оставить свое мнение/обратную связь. В некоторых странах проведены обучения среди заинтересованных сторон по процессам ОТЗ.
Выводы: Вовлечение пациентов в процесс ОТЗ в качестве следующего шага развития ОТЗ позволит расширить возможности путем включения точки зрения пациентов, соблюдая их права, а также ценности пациентов и сообщества.
Ключевые слова: Оценка технологий здравоохранения, пациенты, пациент-ориентированные группы, принятия решения.

Л.А. Кулембекова [1], Л.К. Кошербаева [1], А.Н. Телешева [3], А.Б. Табаров [2], Л.Б. Сейдуанова [1]
[1]С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ, менеджмент және денсаулық сақтау саясаты кафедрасы, Алматы, Қазақстан.
[2]Дәрілік заттарды және медициналық мақсаттағы бұйымдарды сараптау ұлттық орталығының дәрілік заттарды сараптау бөлімі
[3]Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтау министрлігі

ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ ТЕХНОЛОГИЯСЫН БАҒАЛАУ ПРОЦЕСІНЕ МҮДДЕЛІ ТАРАПТАРДЫ ТАРТУ МЕХАНИЗМІ – ҮЛГІЛЕРІ: ХАЛЫҚАРАЛЫҚ ТӘЖІРИБЕ

Түйін
Кіріспе: Денсаулық сақтау технологиясын бағалау (ДСТБ) денсаулық сақтау технологиясының қауіпсіздігі, клиникалық және экономикалық тиімділігі туралы деректердің синтезін, соның ішін-

L.A. Kulembekova [1], L.K. Kosherbaeva [1], A.N. Telesheva [3], A.B. Tabarov [2], L. Seiduanova [1]
[1]Department of Health Policy and Management, Asfendiyarov Kazakh National medical university, Almaty, Kazakhstan
[2]Department of Expertise of Medicinal Products of the National Center for Expertise of Medicines and Medical Devices
[3]Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan

MECHANISMS - MODELS FOR INVOLVING STAKEHOLDERS IN THE PROCESS OF HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT: INTERNATIONAL EXPERIENCE

Resume
Introduction: Health technology assessment (HTA) includes the synthesis of data on the safety, clinical and economic effectiveness of a health technology, including information on the ethical and orga-

де технологияның этикалық және ұйымдастырушылық аспектілері туралы ақпаратты қамтиды. Соңғы зерттеулер пациенттердің ДСТБ процесіне қатысуының маңыздылығын көрсетеді, өйткені ол пайдаланушылар үшін араласудың құндылығын түсінуге маңызды үлес қосады. Біздің зерттеуіміздің мақсаты – пациенттерді ДСТБ процесіне тарту механизмдерінің немесе модельдерінің халықаралық тәжірибесін зерттеу.

Әдістері: шолу Google scholarship, PubMed дерекқорларында, соның ішінде ағылшын және орыс тілдерінде жүргізілді. Қосылу критерийлері мыналар болды: пациенттерді тарту механизмдері мен үлгілерінің сипаттамасы, пациент өкілдері, ДСТБ процесінде пациентке бағытталған топтар; пациенттердің функциялары мен рөлі және т.б.

Нәтижелер: Еуропадағы, АҚШ-тағы және Азиядағы елдердің нәтижелерін қоса алғанда, жетіден астам зерттеулерден пациенттерді ДСТБ процесіне тарту процестері мен тәжірибесі талданды. Көбінесе пациенттер ДСТБ комитеттеріне немесе өз пікірін/кері байланысын қалдыруға мүмкіндік беретін онлайн платформа арқылы енгізілді. Кейбір елдерде мүдделі тараптарға ДСТБ процестері бойынша тренингтер өткізілді.

Қорытынды: ДСТБ дамуындағы келесі қадам ретінде пациенттерді ДСТБ процесіне тарту пациенттердің көзқарасын қосу, олардың құқықтарын, сондай-ақ пациенттер мен қоғамдастық құндылықтарын құрметтеу арқылы мүмкіндіктерді арттырады.

Кілт сөздер: Денсаулық сақтау технологиясын бағалау, пациенттер, пациенттерге бағытталған топтар, шешім қабылдау.

nizational aspects of the technology. Recent research highlights the importance of patient involvement in the HTA process as it makes an important contribution to understanding the value of the intervention for users. The purpose of our study is to study the international experience of mechanisms or models of patient involvement in the HTA process.

Methods: The review was conducted in the google scholarship, PubMed databases, including studies in English and Russian. The inclusion criteria were: a description of the mechanisms and models of patient involvement, patient representatives, patient-oriented groups in the HTA process; functions and role of patients, etc.

Results: The processes and experience of involving patients in the HTA process were analyzed from more than seven studies, including the results of countries in Europe, the USA, and Asia. Mostly, patients were included in the HTA Committees, or through an online platform that allows them to leave their opinion/feedback. In some countries, training has been provided to stakeholders on HTA processes.

Conclusion: Engaging patients in the HTA process as the next step in the development of HTA will increase opportunities by including the patients' point of view, respecting their rights, as well as the values of patients and the community.

Keywords: Health technology assessment, patients, patient-oriented groups, decision making.

Введение. Оценка технологий здравоохранения включает систематическую оценку технологий здравоохранения и распространение результатов оценки, где целью является предоставлении информации лицам, принимающим решения для разработки политики в области здравоохранения. [1,2] ОТЗ позволяет принять решения по внедрению эффективных технологии здравоохранения, тем самым сдерживать излишние расходы. [1,2]

В последние десятилетие организации либо агентства по ОТЗ активно вовлекают пациентов и их представителей в процесс ОТЗ. [3] Данный процесс был связан с давлением со стороны пациентов и их представителей, а также общественности для участия в подготовке отчетов ОТЗ. [4] Важность вовлечения пациентов и их представителей заключается в обеспечении актуальности, справедливости и легитимности результатов отчета ОТЗ с учетом включения вопросов социальных ценностей . [5] Включение точки зрения пациентов, имеющих опыт в определенной болезни и использования технологии здравоохранения позволяет определить и установить приоритеты. [5] В дополнение было отмечено, что вовлечение пациентов, общественности в процесс принятия решений в отношении здоровья будет способствовать расширению их прав и возможностей и будет способствовать рационально распределить существующие ресурсы. [6,7]

В мире отсутствует единые подходы вовлечения пациентов в процесс ОТЗ, [6,7] тем не менее последнее международный опрос показал, что примерно половина агентств по ОТЗ, систематически привлекают пациентов к разработке своих продуктов, проводят оценку процесса и/или воздействия . [8]

Целью нашего исследования является изучить международной опыт механизмов либо модели вовлечения пациентов в процесс ОТЗ.

Методы: Мы провели обзор существующей литературы по вовлечению пациентов и их представителей в процесс ОТЗ в базе данных google scholarship, PubMed. При поиске применили ключевые слова: пациент, представители пациентов, пациент-ориентированные группы, ОТЗ модели и механизмы, функции и роли, процессы ОТЗ, обучение потенциал. Временных ограничений при поиске не было. Поиск ограничивался исследованиями на английском, казахском и русском языке. Критерии включения: описание механизмов и модели вовлечения пациентов, представители пациентов, пациент-ориентированные группы в процесс ОТЗ; функции и роль пациентов, представители пациентов, пациент-ориентированные группы в процесс ОТЗ; потенциал для вовлечения пациентов, представители пациентов, пациент-ориентированные группы в процесс ОТЗ. Полученные результаты независимо проанализированы тремя исследователями.

Результаты:

В 2013 году Тайвань ввел в действие Закон о национальном медицинском страховании второго поколения, в рамках которого внесли процесс ОТЗ и были включены возможности участия на заседаниях Комитета по программе льгот и возмещения расходов на лекарства

(PBRS - Pharmaceutical Benefits and Reimbursement Scheme) представителей пациентов (пациент-ориентированных организации). [9,10] В 2015 году Национальное управление медицинского страхования (НУМС) открыли страницу на вебсайте для получения обратной связи от пациентов, лиц, осуществляющих уход, и группа пациентов о новых лекарствах или медицинских устройствах. Также в 2016 году разработаны руководство по вовлечению пациентов с целью повышения эффективности обратной связи на онлайн-платформе, которые в дальнейшем были обновлены в 2020г.. Было проведено 15 учебных курсов для пациентов (участвовали более 300 пациентов), с целью включения в процесс ОТЗ, процесс возмещения расходов. Обратная связь принималась о: новых технологиях, отвечающие определенным критериям; либо применения новых лекарств, если обсуждаемый продукт связан с лечением заболеваний, включенных в список основных заболеваний/травм Национальное медицинское страхование NHI [11] . Также еще одна функции онлайн платформы включает обмен семью видами информациии: метод сбора информации; опыт жизни с состояниями/заболеваниями; опыт традиционных и новых методов лечения; ожидания относительно новых методов лечения; влияние на лиц, осуществляющих уход, с/без новых методов лечения; и другие мнения [12] . Тем самым все собранные данные обратной связи обобщается отделом ОТЗ, включают в отчет ОТЗ и за 30 дней до заседания PBRS, что позволяет заинтересованным сторонам узнать об опыте пациентов [11] . В дополнение два представителя пациентов могут участвовать в заседании PBRS, также при повторной подачи НУМС пациенты могут поделится своими мнениями на заседании PBRS в течение 10 минут [11] . В марте 2016 года был создан Тайваньский альянс организаций пациентов, который в будущем включил более 18 групп пациентов. Данная организация активно участвует в процессе ОТЗ.

Испанская сеть агентств по оценке технологий и эффективности национальных систем здравоохранения (RedETS) более десяти лет работает над процессом по вовлечению пациентов в процесс ОТЗ, так и с разработкой руководств по клинической практике и других продуктов, основанных на доказательствах (4; 9). В 2017 г. RedETS опубликовала методологическую базу для вовлечения пациентов в процесс ОТЗ и совместно с Министерством здравоохранения Испании выпустила публичную декларацию о постепенной стратегии вовлечения пациентов в процесс ОТЗ на национальном уровне (2; 4), которая нашла отражения в годовых планах шести (из восьми) подразделении RedETS. [13] После проведения опроса в 2017 авторами выявлены будущие направления для развития процессов вовлечения пациентов в ОТЗ как:

1. Планирование участия пациентов включающий разработку общей дорожной карты или алгоритм для облегчения принятия решений; определения приоритетов вовлечения пациентов в продуктах RedETS; создание прозрачного метода для принятия решения; разработка формы, для стандартизации процессов.
2. Приглашение и набор: способствовать более широкому и разнообразному участию пациентов; поиск путей усиления и стандартизации процесса приглашения посредством общей процедуры; создать совместные сети для набора пациентов среди агентств и подразделений RedETS.
3. Наращивание потенциала: развитие потенциала пациентов для участия в ОТЗ; привлечение внешних экспертов
4. Необходимые ресурсы: поиск ресурсов для наращивания потенциала пациентов и приобретение программного обеспечения для качественного анализа.
5. Распространение: увеличение распространение результатов отчета среди пациентов на региональном и национальном уровнях и проведение мероприятия по наращиванию потенциала в сотрудничестве с пациентами и их представителями.

Richard Z. Xie [14] соавторами предложили модель вовлечения множества заинтересованных сторон в разработку экономической модели здравоохранения для поддержки реализации ОТЗ. В консультативной группе с заинтересованными сторонами приняли участие 20 человек из разного направления как пациенты (n = 5), работодатели (n = 5), врачи (n = 5), новаторы (n = 3), плательщики (n = 2) и исследователи (n = 2) для участия в процессе моделирования. Основные обязанности консультативной группы заключалось: - играть ведущую роль в установлении целей и предполагаемых применений модели; - обеспечить, чтобы цели и дизайн модели отражали реальные контексты принятия решений и показатели, учитываемые конечными пользователями; - предоставление специализированных знаний и опыта по состояниям болезни больного, понимание пациентов и практический опыт разработки формуляров или пособий; - помощь в определении источников данных и других ресурсов для поддержки разработки модели. Аналогичная работа по вовлечению заинтересованных сторон в экономическую оценку был представлен Mackenzie Wilson соавторами. [15] В данном исследовании для получения опыта заинтересованных сторон применили три различных онлайн-видеофорума и оффлайн форум с 1) клиницистами и исследователями; 2) плательщиками здравоохранения и лицами, определяющими политику; и 3) пациентами и их сетями поддержки. Метод номинальной группы (NGT - nominal group technique) был применен в качестве структурированного подхода к обсуждению для достижения консенсуса, и использования для укрепления, выявления и определения приоритетности дополнительных идеи модели.

Anna-Maria Fontrier соавторами при проведении обзора систем ОТЗ в государствах-членах ЕС, Великобритании, Канаде и Австралии выявили, что участие заинтересованных сторон в качестве членов комитета по

ОТЗ было определено 59 респондентами стран Хорватия, Кипр, Финляндия, Греция, Нидерланды, Португалия, Польша, Испания, Швеция, Канада, Австралия, а также участие заинтересованных сторон через открытые звонки определено 48 респондентами из Австрии, Бельгии, Болгарии, Хорватии, Чехии, Дания, Эстония, Финляндия, Франция, Ирландия, Латвия, Литва, Мальта, Португалия, Словакия, Словения, Испания, Великобритания, уровень ЕС. [16]

Máirín Ryan соавторами в Ирландии вовлекали заинтересованных сторон при подготовке отчета ОТЗ. В состав Экспертно-консультативной группы входили кандидаты от широкого круга заинтересованных сторон, представляющих лиц, принимающих решения (министр здравоохранения), поставщиков медицинских услуг (государственная служба здравоохранения, национальная служба скорой помощи), клиницистов (неотложная медицинская помощь, кардиология, общественное здравоохранение), служб экстренного реагирования, представители кардиологических пациентов, и др.. Роль Консультативной группы экспертов заключалась в том, чтобы информировать и направлять процесс, также результаты были освещены в СМИ, проведены были общественные консультации по Проекту отчета. [17]

Meredith Vanstone соавторами определили, что несмотря на положительный эффект вовлечения заинтересованных сторон позволяющий усилить результаты, актуальность и легитимность политики медицинских технологий, также необходимо учесть сторону как этический аспект. У этой задачи есть две взаимосвязанные части. Барьерами участия пациентов может служить наличие низкой мотивации, тем самым в основном могут участвовать наиболее мотивированные пациенты, у которых этические проблемы могут быть связаны с принуждением и предвзятостью отбора. [18]

Норвежский институт общественного здоровья к процессам ОТЗ включил широкий набор необходимых технических навыков, включая поиск информации, синтез доказательств, интерпретацию клинических исследований, экономическую оценку здоровья, этику, вовлечение пациентов, оценку и принятие решений. Также они представили стратегию, образовательную инициативу или структуру, связанную с оценкой потенциала/наращиванием в области экономики здравоохранения, клинической эффективности, вовлечения пациентов и общественности в контексте ОТЗ, путем разработки руководство по проведению оценки потенциала. [19, 20]

Дискуссия

ОТЗ в развивающих странах делает акцент на обеспечение информации об экономической эффективности технологии здравоохранения, и меньше ориентировано на других аспектах как этические, организационные, выявления данных, связанных с эффективностью вмешательства, вовлечением пациентов и общественности. [19, 21, 22] Вовлечение пациентов в процесс ОТЗ позволяет получить дополнительную информацию о технологии здравоохранения на основе их личного опыта, тем самым способствует принятию решения в области здравоохранения за счет усиления легитимности и эффективности этого процесса. [23] В Республике Казахстан в рамках проекта развития ОТЗ был создан консультативный комитет (пилот), где приняли участие состоящего из 15 постоянных членов, представляющих широкие группы заинтересованных сторон (представители министерства, фонда медицинского страхования, эксперты по ОТЗ, этики, академической среды, представители общественных объединений, пациентов, клиницист, медсестра). [24] Данное исследование показывает положительную динамику, а также наличие возможности для развития ОТЗ, и вовлечения большего круга заинтересованных сторон в процесс ОТЗ. Опыт стран показывает важность обучения заинтересованных сторон о процессе ОТЗ и определения их роли и функции. В настоящее время в Республике Казахстан недостаточно определена роль пациентов в процессе ОТЗ и разработки клинических руководств, что должно быть будущим направлением для развития.

Выводы: В развитых странах активное вовлечение пациентов либо их представителей в процесс ОТЗ позволяет учесть актуальность и повысить качество процесса в части определения приоритетов и содействия внедрению результатов ОТЗ. Разработка онлайн платформ для обсуждения, обучающих материалов о процессе ОТЗ, а также механизмов либо руководств для заинтересованных сторон необходимы для расширения возможности их участия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Hailey D. Health technology assessment. Singapore Med J. 2006 Mar;47(3):187-92

2 Fanourgiakis J, Kanoupakis E. Health technology assessment (HTA): a brief introduction of history and the current status in the field of cardiology under the economic crisis. J Evid Based Med. 2015 Aug;8(3):161-4. doi: 10.1111/jebm.12171.

3 Arntsen KA, Blount LG, Dickerson BJ, Koola CP, Venable Y, Wildman P. Patient-centered health technology assessment: a perspective on engagement in health technology assessment by three patient organizations and a health technology assessment body. Int J Technol Assess Health Care. 2022 Oct 20;38(1):e76. doi: 10.1017/S0266462322000587.

4 Menon D, Stafinski T. Role of patient and public participation in health technology assessment and coverage decisions. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2011;11:75-89

5 Facey K, Hansen HP, Single ANV. Patient involvement in health technology assessment. Singapore: Adis; 2017

6 Pivik J, Rode E, Ward C. A consumer involvement model for health technology assessment in Canada. Health Policy. 2004;69:253-268. 7. Health Equality Europe. Understanding health technology assessment (HTA). Health Equality Europe; 2008. 8. British Medical Association. Patient and public involvement – A toolkit for doctors. London: BMA; 2011. 9. Segal L. The importance of patient empowerment in health system reform. Health Policy. 1998;44:31-44

7 Royle J, Oliver S. Consumer involvement in the health technology assessment program. Int J Technol Assess Health Care. 2004;20:493–7. 8. OHTAC Public Engagement Subcommittee. Public Engagement for Health Technology Assessment at Health Quality Ontario. Final Report from the Ontario Health Technology Advisory Committee Public Engagement Subcommittee. Toronto: Queen's Printer for Ontario; 2015.
8 Weeks L, Polisena J, Scott AM, Holtorf AP, Staniszewska S, Facey K. Evaluation of patient and public involvement initiatives in health technology assessment: A survey of international agencies. Int J Technol Assess Health Care. 2017;6:1–9
9 Chen GT, Chang SC, Chang CJ. New drug reimbursement and pricing policy in Taiwan. Value Health Reg Issues. (2018) 15:127–32. 10.1016/j.vhri.2018.03.004
10 Chen KA, Huang LY, Gau CS. Patient Involvement in the Health Technology Assessment Process in Taiwan. Front Med Technol. 2022 Jan 21;3:732160. doi: 10.3389/fmedt.2021.732160.
11 Center for Drug Evaluation Taiwan .Milestones in HTA History. Available online at:
12 National Health Insurance Administration (NHIA) MoHaWM . Online Submission Form. Available online at:https: //www.nhi.gov.tw/PatientShare/PatientShare.aspx
13 Toledo-Chávarri A, Triñanes Pego Y, Rodrigo ER, Roteta NI, Novella-Arribas B, Vicente Edo MJ, Gavín Benavent P, Puigdomenech E, Molina Linde JM. Evaluation of patient involvement strategies in health technology assessment in Spain: the viewpoint of HTA researchers. Int J Technol Assess Health Care. 2020 Sep 11;37:e25. doi: 10.1017/S0266462320000586. P
14 Xie RZ, Malik ED, Linthicum MT, Bright JL. Putting Stakeholder Engagement at the Center of Health Economic Modeling for Health Technology Assessment in the United States. Pharmacoeconomics. 2021 Jun;39(6):631-638. Doi: 10.1007/s40273-021-01036-3. Epub 2021 May 13.
15 Wilson M, Thavorn K, Hawrysh T, Graham ID, Atkins H, Kekre N, Coyle D, Lalu MM, Fergusson DA, Chan KK, Ollendorf DA, Presseau J. Stakeholder engagement in economic evaluation: Protocol for using the nominal group technique to elicit patient, healthcare provider, and health system stakeholder input in the development of an early economic evaluation model of chimeric antigen receptor T-cell therapy. BMJ Open. 2021 Aug 12;11(8):e046707. doi: 10.1136/bmjopen-2020-046707.
16 Fontrier AM, Visintin E, Kanavos P. Similarities and Differences in Health Technology Assessment Systems and Implications for Coverage Decisions: Evidence from 32 Countries. Pharmacoecon Open. 2022 May;6(3):315-328. doi: 10.1007/s41669-021-00311-5. Epub 2021 Nov 29. Erratum in: Pharmacoecon Open. 2022 Jul;6(4):629.
17 Ryan M, Moran PS, Harrington P, Murphy L, O'Neill M, Whelan M, Teljeur C. CONTRIBUTION OF STAKEHOLDER ENGAGEMENT TO THE IMPACT OF A HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT: AN IRISH CASE STUDY. Int J Technol Assess Health Care. 2017 Jan;33(4):424-429. Doi: 10.1017/S026646231700085X.
18 Vanstone M, Abelson J, Bidonde J, Bond K, Burgess R, Canfield C, Schwartz L, Tripp L. Ethical Challenges Related to Patient Involvement in Health Technology Assessment. Int J Technol Assess Health Care. 2019;35(4):253-256. doi: 10.1017/S0266462319000382.
19 Bidonde J, Meneses-Echavez JF, Asare B, Chola L, Gad M, Heupink LF, Peacocke EF; iDSI Ghana HTA collaboration Group. Developing a tool to assess the skills to perform a health technology assessment. BMC Med Res Methodol. 2022 Mar 22;22(1):78. doi: 10.1186/s12874-022-01562-4.
20 https://www.fhi.no/en/qk/global-healt-collaboration/evidence-to-decisions/partnering-low-and-middle-income-countries-to-support-local-implementation--/
21 Pitt C, Vassall A, Teerawattananon Y, Griffiths UK, Guinness L, Walker D, et al. Foreword: health economic evaluations in low- and middle-income countries: methodological issues and challenges for priority setting. Health Econ 2016;25 Suppl 1(Suppl Suppl 1):1–5. [PMC free article] [PubMed]
22 Wilkinson T, Chalkidou K. Improving the quality of economic evaluation in health in low- and middle-income countries: where are we now? J Comp Eff Res. 2019;8(13):1041–1043.
23 Abelson J, Wagner F, DeJean D, et al. (2016) Public and patient involvement in health technology assessment: A framework for action. Int J Technol Assess Health Care 32, 256–264.
24 Oortwijn, W.; Surgey, G.; Novakovic, T.; Baltussen, R.; Kosherbayeva, L. The Use of Evidence-Informed Deliberative Processes for Health Benefit Package Design in Kazakhstan. Int. J. Environ. Res. Public Health 2022, 19, 11412. https://doi.org/10.3390/ijerph191811412

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:
Кулембекова Л.А. – докторант PhD 3 курса обучения по образовательной программе «Общественное здравоохранение», КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова. e-mail: kulembekova.l@kaznmu.kz https://orcid.org/0000-0003-0237-1975 87079492070
Кошербаева Л.К. - заведующая кафедры политики и менеджмента здравоохранения, КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г.Алматы, Казахстан. e-mail: kosherbaeva.l@kaznmu.kz https://orcid.org/0000-0001-8376-4345
Телешева А.Н. – руководитель управления стандартизации департамента организации медицинской помощи МЗ РК,
Табаров А.Б. - руководитель центра экономики и оценки технологий здравоохранения Республиканского центра развития здравоохранения (Казахстан) https://orcid.org/0000-0001-5156-8489
Л.Б. Сейдуанова – PhD, доцент кафедры политики и менеджмента здравоохранения КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, seyduanova.l@kaznmu.kz; https://orcid.org/0000-0003-0205-2421.

Авторлар туралы мәліметтер:
Күлембекова Л.А. – «Қоғамдық денсаулық сақтау» білім беру бағдарламасы бойынша 3 курстың PhD докторанты, С.Д. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ.. e-mail: kulembekova.l@kaznmu.kz https://orcid.org/0000-0003-0237-1975 87079492070
Кошербаева Л.К. С.Д. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ денсаулық сақтау саясаты және менеджмент кафедрасының меңгерушісі. e-mail: kosherbaeva.l@kaznmu.kz https://orcid.org/0000-0001-8376-4345
Телешева А.Н. - Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық көмекті ұйымдастыру департаментінің Стандарттау басқармасының бастығы,
Табаров А.Б. - Денсаулық сақтауды дамыту республикалық орталығының (Қазақстан) Экономика және денсаулық сақтау технологияларын бағалау орталығының басшысы https://orcid.org/0000-0001-5156-8489
Сейдуанова Л.Б. – PhD доктор, С.Д. Асфендияров атындағы денсаулық сақтау саясаты және менеджмент кафедрасының доценті., seduanova.l@kaznmu.kz; https://orcid.org/0000-0003-0205-2421

Information about authors
Kulembekova L.A. - PhD student of the 3rd year of study in the educational program "Public Health", KazNMU named after. S.D. Asfendiyarov. e-mail: kulembekova.l@kaznmu.kz https://orcid.org/0000-0003-0237-1975 87079492070
Kosherbayeva L.K. - Head of the Department of Health Policy and Management, KazNMU named after. S.D. Asfendiyarov, Almaty, Kazakhstan. e-mail: kosherbaeva.l@kaznmu.kz https://orcid.org/0000-0001-8376-4345
Telesheva A.N. - Head of the Standardization Department of the Department of Organization of Medical Care of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan
Tabarov A.B. - Head of the Center for Economics and Health Technology Assessment of the Republican Center for Health Development (Kazakhstan) https://orcid.org/0000-0001-5156-8489
Seyduanova L.B. - PhD, Associate Professor of the Department of Health Policy and Management of KazNMU named after. S.D. Asfendiyarova, seyduanova.l@kaznmu.kz; https://orcid.org/0000-0003-0205-2421

Алынды: 04.04.2023 / Қабылданды: 09.08.2023 / Онлайн жарияланды: 31.08.2023
УДК 614.23
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.21.22.024

М.И. Мурадов[1], К.Е. Казантаев[2], Н.С. Ахметов[2], А.Д. Мерекенов[2], Я.А. Имиров[2], Г.Ж. Сеийлханова[2], А.Т. Абдукаримова[1], Т.М.Джамалдинов[1], Д.С. Досымханов[1]
[1] АҚ «А.Н. Сызганов атындағы ұлттық ғылыми хирургия орталығы», Алматы, Қазақстан
[2] С. Д. Асфендияров атындағы қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан

ПЛАСТИКАЛЫҚ ХИРУРГИЯ БАҒЫТЫНДАҒЫ МЕДИЦИНАЛЫҚ КӨМЕК КӨРСЕТУІНІҢ ХАЛЫҚАРАЛЫҚ ТӘЖІРИБЕСІ

Түйін: Пластикалық хирургия және эстетика бойынша қызмет көрсету сапасы мәселесі Қазақстанда ғана емес, бүкіл әлемде өзекті болып қала береді. Бейінді емес мекемелерде жасалған оталар көбінесе асқынуларға әкеледі, бұл көбінесе психологиялық және эмоционалдық бұзылыстар мен негізсіз шығындардың себебі болып табылады. Пластикалық хирургия бойынша қызмет көрсетудің білікті және сапалы жүйесін дамыту қажеттілігі халықтың үнемі өсіп келе жатқан қажеттіліктеріне байланысты.
Мақсаты: Пластикалық хирургияда медициналық қызмет көрсету бойынша жарияланымдарды талдау және жүйелеу.
Іздеу стратегиясы: Әдебиеттерді іздеу PubMed, The Cochrane library, Google Scholar және e-library электронды мәліметтер базасында түйінді сөздерді (менеджмент, пластикалық хирургия, медициналық қызметтер, эстетика) пайдалана отырып жүргізілді.
Нәтижелер және талқылау: Эстетикалық медицина Қазақстандықтардың әдемі жартысының бос уақытының ажырамас бөлігіне айналды. Елде Әртүрлі күрделіліктегі қызметтер көрсетілетін сұлулық индустриясы нысандарының көптігі бар. Ұсыныстардың осындай кең тізімінде таңдау туралы мұқият болу керек.
Қорытынды: Пластикалық хирургияның тенденциялары пластикалық хирургияға деген сұраныстың арта беретінін көрсетеді, өйткені ол жетілдірілген, аз инвазивті және қол жетімді болады.
Түйінді сөздер: менеджмент, пластикалық хирургия, медициналық көмек, эстетика.

М.И. Мурадов[1], К.Е. Казантаев[2], Н.С. Ахметов[2], А.Д. Мерекенов[2], Я.А. Имиров[2], Г.Ж. Сеийлханова[2], А.Т. Абдукаримова[1],Т.М.Джамалдинов[1], Д.С. Досымханов[1]
[1] АО «Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова», г. Алматы, Республика Казахстан.
[2] Казахский Национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ ПО ПЛАСТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ

Резюме: Проблема качества оказания услуг по пластической хирургии и эстетики до настоящего времени остается актуальной не только в Казахстане, но и во всем мире. Выполненные вмешательства в не профильных учреждениях нередко приводят к осложнениям, что нередко является причиной психологических и эмоциональных расстройств, а также неоправданных затрат. Необходимость развития квалифицированной и качественной системы оказания услуг по пластической хирургии продиктована постоянно возрастающими потребностями населения.
Цель: Анализ и систематизация публикаций по медицинским услугам в пластической хирургии.

M.I. Muradov[1], K.E. Kazantaev[2], N.S. Akhmetov[2], A.D. Merekenov[2], Ya.A. Imirov[2], G.Zh. Seilkhanova[2] , A.T. Abdukarimova[1], T.M. Jamaldinov[1], D.S. Dosymkhanov[1]
[1] JSC " Syzganov National Scientific Center of Surgery", Almaty, Republic of Kazakhstan
[2] Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan

INTERNATIONAL EXPERIENCE IN PROVIDING MEDICAL SERVICES IN PLASTIC SURGERY

Resume: The problem of the quality of plastic surgery and aesthetics services remains relevant not only in Kazakhstan, but also around the world. Performed interventions in non-core institutions often lead to complications, which is often the cause of psychological and emotional disorders, as well as unjustified costs. The need to develop a qualified and high-quality system of plastic surgery services is dictated by the ever-increasing needs of the population.
Purpose: Analysis and systematization of publications on medical services in plastic surgery.
Search strategy: A literature search was conducted in PubMed, Cochrane Library, Google Scholar and digital library databases us-

Стратегия поиска: Поиск литературы проводился в PubMed, Кокрановской библиотеке, Google Scholar и базах данных электронных библиотек с использованием ключевых слов (менеджмент, пластическая хирургия, медицинские услуги, эстетика).
Результаты и обсуждение: Эстетическая медицина стала неотъемлемой частью досуга прекрасной половины Казахстана. В стране имеется большое количество объектов индустрии красоты, предоставляющих услуги различной сложности. При таком широком перечне предложений нужно быть осторожным с выбором.
Вывод: Тенденции пластической хирургии показывают, что спрос на пластическую хирургию будет продолжать расти по мере того, как она становится более продвинутой, менее инвазивной и более доступной.
Ключевые слова: менеджмент, пластическая хирургия, медицинские услуги, эстетика.

ing keywords (management, plastic surgery, medical services, aesthetics).
Results and discussion: Aesthetic medicine has become an integral part of the leisure time of the fair half of Kazakhstan. The country has a large number of beauty industry facilities providing services of varying complexity. With such a wide range of offers, you need to be careful with your choice.
Conclusion: Plastic surgery trends indicate that the demand for plastic surgery will continue to increase as it becomes more advanced, less invasive and more affordable.
Keywords: management, plastic surgery, medical services, aesthetics.

Кіріспе

Біздің елімізде эстетикалық хирургия, оның ішінде блефаропластика, липосакция, отопластика, маммопластика, липофилинг негізінен мемлекеттік емес денсаулық сақтау жүйесінің медициналық ұйымдарымен ұсынылған.

Ақылы медициналық көмек ұзақ тарихы бар елдерде оны ұйымдастырудың әртүрлі модельдері қалыптасты. Осыған байланысты ақылы медициналық қызметтер көрсету кезінде, оның ішінде эстетикалық хирургия бойынша аталған медициналық ұйымдар мен мамандар қызметінің шетелдік тәжірибесін зерттеу сөзсіз қызығушылық тудырады және мұндай қызметтерді ақылы негізде көрсетудің отандық жаңа моделін құру кезінде пайдаланылуы мүмкін.

Мақсаты: Пластикалық хирургияда медициналық қызмет көрсету бойынша жарияланымдарды талдау және жүйелеу.

Іздеу стратегиясы: Әдебиеттерді іздеу PubMed, The Cochrane library, Google Scholar және e-library электронды мәліметтер базасында түйінді сөздерді (менеджмент, пластикалық хирургия, медициналық қызметтер, эстетика) пайдалана отырып жүргізілді. Іздеу тереңдігі 20 жыл болды. Рецензияланған басылымдардағы жарияланымдарға артықшылық берілді.

Қосылу критерийлері: когорттық зерттеулер бойынша есептер, мақалалардың толық нұсқалары, диссертациялар, ашық қолжетімділікпен орыс және ағылшын тілдеріндегі диагностикалық хаттамалар. Ақпаратты іздеу кілт сөздерді қолдану арқылы жүзеге асырылды.

Шығарылатын критерийлер: мақалалар, тезистер және жекелеген жағдайларды сипаттайтын ғылыми жарияланымдар, баяндамалардың тезистері, жеке хабарламалар және тезистер. Іздестіру барысында 80 дереккөз табылды, оның ішінде 50 дереккөз іріктеліп, егжей-тегжейлі зерттеу үшін сарапталды. Зерттеу тақырыбы осы бағыттағы докторлық диссертациялық жоба аясында жүзеге асырылды.

Зерттеу нәтижелері және талқылау

АҚШ денсаулық сақтау моделі бастапқыда ерікті сақтандыруға негізделген [1,2,3,4,5]. Жұмысы бар әрбір адам жеке сақтандыру шотын ашады, оған оның кірістерінен аударымдар түседі. Оған медициналық көмектің көлемі көрсетілген сақтандыру полисі қоса беріледі. Әдетте, сақтандыру сыйлықақыларының 70% - жұмыс беруші және 30% - қызметкердің өзі төлейді. Алайда, эстетикалық хирургия, оның ішінде маммопластика медициналық сақтандыру жүйесі бойынша көрсетілетін қызметтер тізімінде жоқ. Операция науқастың жеке қаражаты есебінен толығымен төленеді. АҚШ-та Эстетикалық медицина саласындағы нормативтік – құқықтық базаны әр штатта арнайы мемлекеттік орган-медициналық кеңес (Medical Board) жеке әзірлейді. АҚШ-та медициналық қызметтерді ұйымдастырудың ерекшелігі-медициналық мекеме ғана емес, сонымен қатар маман дәрігер де лицензияланады [6,7,8,9,10].

Медициналық кеңес эстетикалық медицинаның белгілі бір бағытына жататын қызметтер тізбесін және осы қызметтерді көрсететін маманға қойылатын біліктілік талаптарын айқындайды, сондай-ақ мамандарға лицензия беруге жауапты болады.

Пластикалық хирургқа қойылатын біліктілік талаптарына мыналар жатады:

- бітірген жалпы білім ("Бакалавр" атағын алу үшін колледжде немесе университетте 4 жыл);
- "медицина докторы" (Medical Doctor, M. D.) немесе "остеопатиялық медицина докторы" (Osteopathic Medicine Doctor, D. O.) мамандығы бойынша аккредиттелген оқу орнында бітірген жоғары медициналық білім - сондай-ақ 4 жыл;
- ұзақтығы 5-6 жыл "Пластикалық хирургия" мамандығы бойынша резидентура, оны аяқтағаннан кейін мамандық бойынша жұмысқа құқық беретін лицензия алу

үшін емтихан тапсырылады. Емтихан жергілікті (оқу орнының базасында) емес, ұлттық деңгейде арнайы ұйым өткізеді. Резидентурадағы жұмыс медициналық ұйым шотынан маманыға төленеді.

Әрі қарай, дәрігер ерікті түрде емтиханды «Пластикалық хирургия» жөніндегі арнайы медициналық кеңесте (пластикалық хирургияның Американдық кеңесі) кіші мамандық бойынша сертификат алу үшін тапсыра алады (Board Certified Surgeon), бұл жұмыс үшін міндетті емес, бірақ хирургтың рейтингін және пациенттердің оған деген сенімін арттырады, өйткені бұл жоғары кәсібиліктің кепілі, сонымен қатар жоғары кәсіби шеберліктің кепілі болып табылады [11,12,13,14].

Медициналық мекемеге келетін болсақ, эстетикалық хирургия лицензиясын алу үшін ол штаттың Денсаулық сақтау департаменті (Health Department) реттейтін және мекеме қызметінің әртүрлі аспектілерін (көрсетілетін қызметтер, кадрлық қамтамасыз ету, менеджмент, жабдық, инфекциялық бақылау, сапаны бақылау жүйесі және т.б.) қамтитын белгілі бір штат заңдарымен қойылатын талаптарға жауап беруі керек. Біздің елдегідей, лицензия алған клиникалар бақылаушы органдардың тұрақты тексерулерінен өтеді. алайда, егер мекеме медициналық кеңес мойындаған арнайы ұйым жүргізетін аккредиттеуден өткен болса, тексерулер қажет емес. Кейбір штаттарда аккредиттеу міндетті болып табылады.

АҚШ-та эстетикалық хирургия бойынша хирургиялық оталарды жүзеге асыратын мекемелердің бірнеше ұйымдық модельдері бар:

– "Office Surgery" деп аталатын-жеке, жоғары мамандандырылған эстетикалық хирургия клиникасы ("хирург кабинеті"), ең көп таралған модель;

- Амбулаториялық орталық (Ambulatory Center);
- аурухана (аурухана).

"Хирург кабинеті" жағдайында науқас емханадан түнгі 12-ге дейін шығарылуы және/немесе оның емханада болуы операция уақытын қоса алғанда, келіп түскен сәттен бастап 23 сағат 59 минуттан аспауы тиіс. Егер пациенттің жағдайы одан әрі бақылауды қажет етсе, оны тәулік бойы жұмыс істейтін арнайы лицензияланған ауруханаға ауыстыру қажет.

АҚШ-та көптеген Штаттарда анестезиологиялық қамтамасыз етудің қажетті көлеміне сүйене отырып, жоғары мамандандырылған жеке орталықтар жағдайында жасалатын хирургиялық араласуды күрделілік деңгейіне бөлу қазірдің өзінде бар:

- I деңгей-операция алдындағы ең аз седациядан басқа және/немесе сана күйінің өзгеруіне әкелмейтін жергілікті немесе ауызша препаратты қолданудан басқа, сана күйінің өзгеруін тудыратын кез келген медициналық препараттарды қолданбай араласу;
- II деңгей-пациент жағымсыз процедураларға төзуге мүмкіндік беретін жағдайға ауысқан кезде кез-келген араласу, бірақ сонымен бірге жүрек-тыныс алу белсенділігі және ауызша командаға және/немесе тактильді ынталандыруға мағыналы жауап беру қабілеті сақталады;
- III деңгей-өкпе немесе жүрек функцияларын немесе өткізгіштік анестезияны сыртқы қолдаудың ықтимал қажеттілігімен сана мен рефлекстердің тежелуімен бірге жүретін жалпы анестезияны немесе өткізгіштік анестезияны және ота алдындағы седацияны қолдануды қажет ететін кез келген араласу.

Медициналық мекемелерде орындалатын оталардың күрделілік деңгейіне байланысты оларға әртүрлі талаптар жиынтығы қойылады.

Жинақталған тәжірибе мен жаңа технологиялардың пайда болуын ескере отырып, үнемі жаңартылып, жетілдіріліп отыратын өте айқын, логикалық және құрылымдық талаптар жүйесі медициналық қызметтердің сапасын ғана емес, сонымен қатар медициналық көмектің сапасын сыртқы және ішкі бақылаудың объективтілігін арттырады [15,16,17,18].

Ұлыбританияда ұлттық денсаулық сақтау қызметі (National Health Service – NHS) бар. Алайда, бұл елде жеке медицина әрдайым сұранысқа ие болды, оған сұраныс азаматтардың әл-ауқатының өсуімен артып келеді. Ұлыбританияның мықты тұсы-жеке, тәуелсіз, ұлттық денсаулық сақтау жүйесіне толық интеграцияланған - Денсаулық сақтау мекемелері, өте жақсы ойластырылған қаржыландыру жүйесі бар [19,20,21,22,23,24,25].

Қазақстан мен АҚШ-тағы сияқты эстетикалық хирургия пациенттің қаражаты есебінен төленеді.

Біріккен Корольдіктің Денсаулық сақтау департаментінің (Department of Health) ақпаратына сәйкес, эстетикалық медицина саласындағы қолданыстағы нормативтік-құқықтық база біршама бытыраңқы сипатқа ие, өйткені ол осы саланың дамуына және осыған байланысты оны реттеу бойынша туындайтын міндеттерге байланысты кезең-кезеңімен әзірленді.

Ұлыбританияда медициналық кадрларды тіркеу және лицензиялау, Медициналық қызмет көрсету стандарттарының жүйесін әзірлеу, сондай – ақ олардың орындалуын бақылау мәселелерімен ресми мемлекеттік ұйым – Бас медициналық кеңес (General Medical Council-GMC) айналысады.

Ұлыбритания аумағындағы пластикалық хирургқа қойылатын біліктілік талаптары:

- хирургия саласындағы бакалавр (Bachelor of Surgery) мамандығы бойынша 5-6 жыл бітірген жоғары медициналық білім (жоғары оқу орнындағы медицина факультеті) және клиникаға дейінгі пәндердің 2 жылы, ауруханалар базасында клиникалық даярлықтың 3-4 жылы;
- негізгі бағдарлама (Foundation Training Programme, FY1 and FY2) – 2 жыл. Медициналық университеттің кез-келген түлегі 2 жыл жалпы практика дәрігері болып жұмыс істеуі керек, онда жауапты тұлғалардың басшылығымен медицинаның барлық негізгі бағыттарында тәжірибе жинақтап, практикалық дағдыларды игереді. Осы сәттен бастап маманға жалақы төленеді. Негізгі бағдарламаны аяқтағаннан кейін дәрігер бас медициналық кеңесте тіркеледі және хирургия бойын-

ша негізгі бағдарламаның курсына түсу үшін құжаттарды тапсыра алады;
- негізгі бағдарлама (Core Surgical Training, ST1 және ST2) – 2 жыл. Хирургияның барлық бағыттарын қамтитын жалпы хирургиялық дайындық курсы, соның ішінде пластика;
- арнайы бағдарлама (specialty Training, ST3-ST8). Осы бағдарламаға жалпы конкурстан өткеннен кейін 6 жыл ішінде маман «Пластикалық хирургия» бойынша дайындықтан өтеді. Бағдарлама аяқталғаннан кейін және мамандық бойынша университетаралық емтиханды тапсырғаннан кейін дәрігер бас медициналық кеңесте пластикалық хирург ретінде тіркелуге мүмкіндік беретін ресми сертификат алады, бұл кеңесші маман ретінде жұмыс істеуге мүмкіндік береді;
- эстетикалық хирургияның жекелеген бағыттарындағы арнайы курс (Training Cosmetic Fellowship). Егер дәрігер тәжірибеші пластикалық хирургтың жұмысына қызығушылық танытса, ол одан әрі жаттығуды жоспарлап отырған тар бағытта дайындықтан өтуі керек. Мысалы, маммопластика бойынша оталарды орындау үшін сүт безінің эстетикалық хирургиясы бойынша модульді бөлек тыңдау қажет (ұзақтығы – 4 ай). Курсты сәтті аяқтаған кезде маман практикалық қызметке құқық беретін лицензия алады [26,27,28,29,30].

Ұлыбританиядағы пластикалық хирургтарды даярлау жүйесінде эстетикалық хирургияның әр бағыты бойынша жеке білім беру модульдері ерекше қызығушылық тудырады, бұл маманның осы бағыттағы жоғары кәсібилігінің кепілі болып табылады.

Қазіргі уақытта Ұлыбританияда эстетикалық хирургия бойынша медициналық көмек көрсету стандарттары, оның ішінде медициналық мекемелерге қойылатын талаптар әзірленуде. Тиісті заңдар қабылданғанға дейін осы қызметтерді көрсететін кез келген жеке ұйымды арнайы орган – қызмет сапасын бақылау жөніндегі комиссия (Care Quality Comission, CQC) тіркеуге және тұрақты тексеруге тиіс, ол өз қызметінде хирургиялық араласуларды орындайтын тәуелсіз жеке медициналық орталықтардың жұмысына қойылатын жалпы талаптарды басшылыққа алады. Осы кезеңдегі бұл талаптар эстетикалық хирургияның ерекшеліктерін ескермейді және мыналарды қамтиды: пациентке ақпарат беру тәртібі; емделушіге емделуде, күтімде және қолдауда жеке көзқарас; пациенттің қауіпсіздігін қамтамасыз ету; кадр саясаты; сапаны қамтамасыз ету және бақылау; менеджмент. Тиісті нормативтік-құқықтық құжаттамада жабдыққа, медициналық препараттарға, анестезиологиялық құралдарға нақты талаптар жоқ [31,32,33,34].

Ресейде кем дегенде 10-15 жыл бойы пластикалық хирургияның танымалдығы мен таралуына қарамастан, 2012 жылға дейін ресми түрде мұндай мамандық болған жоқ, сәйкесінше сала мамандарына да, медициналық клиникаларға да, эстетикалық хирургия саласындағы ұйымдастырушылық технологияларға да нақты талаптар болған жоқ.Басқа елдердегідей, біздің еліміздегі эстетикалық хирургия коммерциялық болып табылады. Бұл саланы Ресейдің Денсаулық сақтау министрлігі реттейді. Кез келген эстетикалық операциялар лицензияланған клиникаларда және сертификатталған пластикалық хирургтарда жасалуы керек. Медициналық қызметке лицензияны алуды, ұзартуды және қайта ресімдеуді Денсаулық сақтау және әлеуметтік даму саласындағы қадағалау жөніндегі федералды қызмет (Росздравнадзор) жүргізеді, ол өз жұмысында Ресей Денсаулық сақтау министрлігінің 2012.10.30 N бұйрығымен бекітілген "Пластикалық хирургия" бейіні бойынша медициналық көмек көрсету тәртібін басшылыққа алады (медициналық көмекті лицензиялау саласындағы жалпы нормативтік-құқықтық құжаттардан басқа) 555н. [35,36,37].

Африкада елдерінің көбісінде пластикалық хирургия қызметтері тек астаналарында ғана қолжетімді, бұл оларды қамтамасыз ететін пластикалық хирургтардың жетіспеушілігінен болды. Алайда бұл факт 2010 жылдарынан жергілікті пластикалық хирургтарды оқыту бағдарламасы басталғаннан кейін өзгере бастады [38,39].

Қазір Қазақстанда Пластикалық хирургия тек резидентура деңгейінде оқытылады. Кафедраға мамандық алғысы келетін хирургия саласында тәжірибесі бар мамандар оқуға түседі.

Еліміздегі алғашқы «Пластикалық хирургия» кафедрасы 2022 жылы Санжар Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университетінің базасында ашылды. Кафедра меңгерушісі PromoItalia және AMC clinic клиникаларының негізін қалаушы - Леон Дерябин және пластикалық хирургия, Эстетикалық медицина және лазерлік Косметология кафедрасының оқу бөлімінің меңгерушісі пластикалық хирург, жоғары білікті санатты дәрігер-хирург Момынжан Надыров болып табылады [40,41,42,43].

PromoItalia клиникасы кафедраның негізгі клиникалық базасы болып табылады, сондай-ақ клиникалық базалары Алматы қаласының № 4 МКК және Нұр-Сұлтандағы AMC клиникасы болып табылады.

Эстетикалық медицина Қазақстандықтардың әдемі жартысының бос уақытының ажырамас бөлігіне айналды. Елде Әртүрлі күрделіліктегі қызметтер көрсетілетін сұлулық индустриясы нысандарының көптігі бар. Ұсыныстардың осындай кең тізімінде таңдау туралы мұқият болу керек. Айта кетейік, мұндай орталықтарда процедуралар кезінде медициналық манипуляциялар жүзеге асырылады. Демек, қызметтің бұл түрінде медициналық қызмет көрсетіледі [43,44,45,46]. "Халық денсаулығы және денсаулық сақтау жүйесі туралы" ҚР Кодексінің 17-бабына сәйкес медициналық қызмет міндетті лицензиялауға жатады.

Жаяу серуендеу алдында ұйымның сіз таңдаған процедураларды орындауға лицензиясы бар екеніне көз жеткізіңіз. Мұны ҚР ДСМ Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитетінің сайтында жасауға болады [47,48,49,50].

Осылайша:
Пластикалық хирургияның тенденциялары пластикалық хирургияға деген сұраныстың арта беретінін көрсетеді, өйткені ол жетілдірілген, аз инвазивті және қол жетімді болады. Жаңа инновациялық технологиялар операциялар сапасын одан әрі жақсарту үшін ізашар болады.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ:

1 Parikh RP, Snyder-Warwick A, Naidoo S, Skolnick GB, Patel KB. Impact of an Event Reporting System on Resident Complication Reporting in Plastic Surgery Training: Addressing an ACGME and Plastic Surgery Milestone Project Core Competency. Plast Reconstr Surg. Nov 2017; 140(5): 736e–45e. doi: 10.1097/PRS.0000000000003771
2 Güven A, Kols K, Fischer K, Schönberger M, Allert S. [Does the hand solely belong in the hands of a qualified hand surgeon?] Handchir Mikrochir Plast Chir. 2017 Sep; 49(4): 251–6. doi: 10.1055/s-0043-118599. German.
3 Brüser P. [Treatment errors in hand surgery. Comparison criteria for education in hand surgery and additional training in hand surgery based on error statistics of Chamber of Medicine, North Rhine-Westphalia]. Handchir Microchir Plast Chir. February 2011; 43(1):9–14. doi: 10.1055/s-0030-1269903. German.
4 Hanke CW, Moy RL, Roenigk RK, Roenigk HH Jr, Spencer JM, Tierney EP, et al. Current status of surgery in dermatology. J Am Acad Dermatol. Dec 2013; 69(6): 972–1001. doi: 10.1016/j. jaad.2013.04.067
5 McNichols CHL, Diaconu S, Alfadil S, Woodall J, Grant M, Lifchez S, et al. Cosmetic Surgery Training in Plastic Surgery Residency Programs. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2017 Sep 26; 5(9): e1491. doi:10.1097/GOX.0000000000001491
6 Jewel ML. Medical Errors and Aesthetic Plastic Surgery. Aesthet Surg J. 2003 Mar; 23(2):108–9. doi: 10.1067/maj.2003.27
7 Seretis K, Goulis D, Demiri EC, Lykoudis EG. Prevention of Seroma Formation Following Abdominoplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. Aesthet Surg J. 2017 Mar 1; 37(3): 316–23. doi:10.1093/asj/sjw192
8 Allert S, Flechtner C, Vogt PM, Herold C. [What went wrong? Analysis of Medical Malpractice Arbitration Proceedings Conducted by a German Arbitration Board after Breast Reductions]. Handchir Microchir Plast Chir. 2016 Apr; 48(2): 101–7. doi: 10.1055/s-0042-103586. German.
9 Federals dated December 29, 2012 No. 273-FZ "R Federations". B. 82, b. eleven.
10 Purcell LN, Banda W, Williams B, Gallaher J, Charles A. The effect of surgical intervention on pediatric burn injury survival in a resource-poor setting. J Surg Res. 2020;253:86–91.
11 Al-Moghrabi, A., Abu Shaban, N., Ghaith, J. S., & Elsous, A. (2019). Development of reconstructive surgery services in the gaza strip, Palestine. Annals of Burns and Fire Disasters, XXXII(1), 17–21.
12 Borrelli, M. R. (2018). What is the role of plastic surgery in global health? A review. World Journal of Plastic Surgery, 7(3), 275–282.
13 Rogers, A. D., dos Passos, G., & Hudson, D. A. (2013). The scope of plastic surgery. South African Journal of Surgery, 51(3), 106–109.
14 Ibrahim, A. (2014). Sub-specialization in plastic surgery in sub-Saharan Africa: Capacities, gaps and opportunities. Pan African Medical Journal, 19, 13.
15 Jovic, G., Corlew, D. S., & Bowman, K. G. (2012). Plastic and reconstructive surgery in Zambia: Epidemiology of 16 years of practice. World Journal of Surgery, 36(2), 241–246.
16 Loewenstein, S. N., Duquette, S., Valsangkar, N., Avula, U., Lad, N., Socas, J., Flores R. L., Sood, R., & Koniaris, L. G. (2017). Does the organization of plastic surgery units into independent departments affect academic productivity? Plastic and Reconstructive Surgery, 104(5), 1059–1064.
17 Mishra, B., Koirala, R., Tripathi, N., Shrestha, K. R., Adhikary, B., & Shah, S. (2011). Plastic surgery-myths and realities in developing countries: Experience from eastern Nepal. Plastic Surgery International, 2011, 870902.
18 Guzman, K. J., Gemo, N., Martins, D. B., Santos, P., DeUgarte, D. A., Ademo, F., Kulber, D., & Issufo, C. (2018). Current challenges of plastic surgical care in sub-Saharan Africa (Maputo, Mozambique). Plastic and Reconstructive Surgery – Global Open, 6(8), e1893.
19 Hodges, S., Wilson, J., & Hodges, A. (2009). Plastic and reconstructive surgery in Uganda–10 years experience. Paediatric Anaesthesia, 19(1), 12–18.
20 Hamza, A. A., Abdalrahim, H. M., Idris, S. A., & Ahmed, O. M. (2013). Evaluating the operative notes of patients undergoing surgery at Omdurman Teaching Hospital, Sudan. Journal of Applied Medical Sciences, 1(6), 668–672.
21 Gallaher JR, Mjuweni S, Cairns BA, Charles AG. Burn care delivery in a sub-saharan african unit: a cost analysis study. Int J Surg. 2015;19:116–20.
22 Samuel JC, Campbell EL, Mjuweni S, Muyco AP, Cairns BA, Charles AG. The epidemiology, management, outcomes and areas for improvement of burn care in central Malawi: an observational study. J Int Med Res. 2011;39(3):873–9.
23 Tyson AF, Boschini LP, Kiser MM, Samuel JC, Mjuweni SN, Cairns BA, et al. Survival after burn in a sub-Saharan burn unit: challenges and opportunities. Burns. 2013;39(8):1619–25.
24 Tyson AF, Gallaher J, Mjuweni S, Cairns BA, Charles AG. The effect of seasonality on burn incidence, severity and outcome in central Malawi. Burns. 2017;43(5):1078–82.
25 Gallaher JR, Banda W, Lachiewicz AM, Krysiak R, Cairns BA, Charles AG. Colonization with multidrug-resistant Enterobacteriaceae is associated with increased mortality following burn injury in Sub-Saharan Africa. World J Surg. 2018;42(10):3089–96.
26 Chokotho L, Mulwafu W, Jacobsen KH, Pandit H, Lavy C. The burden of trauma in four rural district hospitals in Malawi: a retrospective review of medical records. Injury. 2014;45(12):2065–70.
27 Kiser MM, Samuel JC, McLean SE, Muyco AP, Cairns BA, Charles AG. Epidemiology of pediatric injury in Malawi: burden of disease and implications for prevention. Int J Surg. 2012;10(10):611–7.
28 Ng'ambi TM, Borgstein ES. Epidemiology of paediatric trauma admissions at Queen Elizabeth Central Hospital. Blantyre Malawi Med J. 2005;17(1):5–6.
29 Virich G, Lavy CB. Presentation and management of burn injuries in Malawi. J Wound Care. 2006;15(7):296–8.
30 Virich G, Lavy CB. Burns in Malawi. Ann Burns Fire Disasters. 2006;19(4):171–3.
31 Liwimbi OM, Komolafe IO. Epidemiology and bacterial colonization of burn injuries in Blantyre. Malawi Med J. 2007;19(1):25–7.
32 Komolafe OO, James J, Makoka M, Kalongeolera L. Epidemiology and mortality of burns at the Queen Elizabeth Central Hospital Blantyre. Malawi Cent Afr J Med. 2003;49(11–12):130–4.
33 Boschini LP, Tyson AF, Samuel JC, Kendig CE, Mjuweni S, Varela C, et al. The role of seizure disorders in burn injury and outcome in Sub-Saharan Africa. J Burn Care Res. 2014;35(6):e406–12.
34 James J, Hofland HW, Borgstein ES, Kumiponjera D, Komolafe OO, Zijlstra EE. The prevalence of HIV infection among burn patients in a burns unit in Malawi and its influence on outcome. Burns. 2003;29(1):55–60.
35 Bane M, Kaima R, Mapala S, Cairns B, Charles A. Qualitative evaluation of paediatric burn injury in Malawi: assessing opportunities for injury prevention. Trop Doct. 2016;46(3):165–7.
36 Grudziak J, Snock C, Mjuweni S, Gallaher J, Cairns B, Charles A. The effect of pre-existing malnutrition on pediatric burn mortality in a sub-Saharan African burn unit. Burns. 2017;43(7):1486–92.
37 Pittalis C, Brugha R, Bijlmakers L, Mwapasa G, Borgstein E, Gajewski J. Patterns, quality and appropriateness of surgical referrals in Malawi. Trop Med Int Health. 2020;25(7):824–33.
38 Tyson AF, Msiska N, Kiser M, Samuel JC, McLean S, Varela C, et al. Delivery of operative pediatric surgical care by physicians and non-physician clinicians in Malawi. Int J Surg. 2014;12(5):509–15.
39 Grudziak J, Snock C, Zalinga T, Banda W, Gallaher J, Purcell L, et al. Pre-burn malnutrition increases operative mortality in burn patients who undergo early excision and grafting in a sub-Saharan African burn unit. Burns. 2018;44(3):692–9.

40 Program Requirements for Graduate Medical Education in Plastic Surgery. 2016. [Электронный ресурс] / Accreditation Council for Graduate Medical Education сайт. – URL:http://www.acgme.org/LinkClick.aspx?link=PFAssets%2fProgramRequirements%2f360_ plastic_surgery_2016.pdf.
41 Jeray K.J., Frick S.L. A survey of resident perspectives on surgical case minimums and the impact on milestones, graduation, credentialing, and preparation for practice: AOA critical issues // J Bone Joint Surg Am. – 2014. Dec. 3. – 96(23). – P 195.
42 Kobraei E.M., Bohnen J.D., George B.C. Uniting Evidence-Based Evaluation with the ACGME Plastic Surgery Milestones: A Simple and Reliable Assessment of Resident Operative Performance // Plast Reconstr Surg. – 2016. Aug. – 138(2). – P. 349-57.
43 Definition of a Resident "Surgeon" to be referenced when entering procedures into the ACGME Resident Case Log System. Review Committee for Plastic Surgery. [Электронный ресурс] / Accreditation Council for Graduate Medical Education сайт. – URL: http://www.acgme.org/Portals/0/PFAssets/ ProgramResources/360_Surgeon_Definition_ for_Case_Logs.pdf.
44 Cadish, L.A., Fung, V., Lane, F.L. Surgical Case Logging Habits and Attitudes: A Multispecialty Survey of Residents // J Surg Educ. – 2016. May–Jun. – 73(3). – P.474-81.
45 Cooney, C.M., Cooney, D.S., Bello, R.J. Comprehensive Observations of Resident Evolution: A Novel Method for Assessing Procedure-Based Residency Training // Plast Reconstr Surg. – 2016. Feb. – 137(2). – P.673-8.
46 Core Surgery Minimum Operative Numbers for Integrated Programs. Review Committee for Plastic Surgery. 2014. [Электронный ресурс] / Accreditation Council for Graduate Medical Education сайт. – URL:http://www.acgme.org/Portals/0/PFAssets/Program Resources/Core_ Surgery_Minimum_Operative_ Numbers_for_Integrated_Programs.pdf.
47 Hauer, K.E., Cate, O.T., Boscardin, C.K. Ensuring Resident Competence: A Narrative Review of the Literature on Group Decision Making to Inform the Work of Clinical Competency Committees // J Grad Med Educ. – 2016. May. – 8(2). – P.156-64.
48 The Plastic Surgery Milestone Project: Assessment Tools. A Joint Initiative of The Accreditation Council for Graduate Medical Education and The American Board of Plastic Surgery, Inc. [Электронный ресурс] / Accreditation Council for Graduate Medical Education сайт. – URL:http://www.acgme.org/Portals/0/ PDFs/Milestones/PlasticSurgery Assessments.pdf.
49 Manturova N.E. Article title / N.E. Manturova, V.V. Kochubey // Annals of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery. - 2016. - No. 3. - P.27-33.
50 https://www.gov.kz/memleket/entities/kmfk/press/news/details/504627?lang=ru

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.

Хат алмасу үшін:
Қазантаев Қымбат Ерікұлы – С. Д. Асфендияров атындағы қазақ ұлттық медицина университетінің PhD докторанты, Алматы, Қазахстан. https://orcid.org/0000-0002-3566-8719. Тел.: +77001360076. E-mail.: kimbasx@mail.ru

Авторлар туралы мәліметтер
Мурадов Мисмил Исламович – А.Н Сызғанов атындағы ұлттық ғылыми хирургия орталығының микрохирургия бөлімінің меңгерушісі, https://orcid.org/0000-0002-9168-8618. Тел.: +77079898111. E-mail.: mismil@yandex.ru
Қазантаев Қымбат Ерікұлы, С. Д. Асфендияров атындағы қазақ ұлттық медицина университетінің PhD докторанты, https://orcid.org/0000-0002-3566-8719. Тел.: +77001360076. E-mail.: kimbasx@mail.ru
Ахметов Нуршат Сайпудимович – ЭКСПЕРТНЕЙРО клиникасының реабилитолог дәрігері, https://orcid.org/0000-0002-1618-8832. Тел.: +77026483269. E-mail.: nurshat_90g@mail.ru
Мерекенов Азамат - №7 Қалалық емханасының жалпы хирург дәрігері https://orcid.org/0000-0002-8019-1876, Тел.: +77786247651. E-mail.: kimbasx@mail.ru
Имиров Ялкунжан Ахметжанович, №12 Қалалық емханасының қан-тамыр хирург дәрігері https://orcid.org/0000-0002-3441-1030. Тел.: +77029258195. E-mail.: kimbasx@mail.ru
Сеийлханова Гульназа С.Д. Асфендияров атындағы қазақ ұлттық медицина университетінің резиденті, https://orcid.org/0000-0001-7387-8955. Тел.: +77786247651. E-mail.: gulnara.zh43@gmail.com
Абдукаримова Айдана Талгатовна - А.Н Сызғанов атындағы ұлттық ғылыми хирургия орталығының микрохирургия бөлімінің резиденті. https://orcid.org/0000-0001-8083-457. Тел.: +77715453430. E-mail.: talgatovnaa06@gmail.com
Джамалдинов Тимур Маратжанович - А.Н Сызғанов атындағы ұлттық ғылыми хирургия орталығының микрохирургия бөлімінің резиденті. https://orcid.org/0009-0006-2427-0891. Тел.: +77051393696. E-mail.: timurdzhamaldinov@gmail.com
Досымханов Дидар Саматулы - А.Н Сызғанов атындағы ұлттық ғылыми хирургия орталығының микрохирургия бөлімінің резиденті. https://orcid.org/0009-0006-4077-3210. Тел.: +77784649060. E-mail.: dossymkhanovdi@gmail.com

Получена: 07.04.2023 / Принята: 14.07.2023 / Опубликована online: 31.08.2023
УДК 614.258.1
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.46.32.025

А.Б. СЫЗДЫКОВА [1], К.К. ТОГУЗБАЕВА [1], А.Б. СЫЗДЫКОВА [2], Д.Б. БЕККАЗИНОВА [3], М.Ж. АКЫЛБЕКОВ [4]
[1]Кафедра общественного здоровья, КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г.Алматы, Казахстан;
[2]Кафедра терапевтической и детской стоматологии НУО КРМУ, г.Алматы, Казахстан;
[3]ОСМК ТОО "INVIVO" (ИНВИВО), г.Алматы, Казахстан.
[4]Кафедра политики и менеджмента здравоохранения, КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г.Алматы, Казахстан

ВЛИЯНИЕ ЭРГОНОМИЧЕСКИХ УСЛОВИЙ ТРУДА НА ЗДОРОВЬЕ ВРАЧЕЙ-СТОМАТОЛОГОВ

Резюме: Стоматологи часто подвергаются профессиональным рискам для здоровья, таким как стресс, высокая рабочая нагрузка, эргономическое и умственное напряжение. Профессиональные риски можно классифицировать как: физический, химический, биологический, эргономический и связанный с работой стресс.
Стоматологи работают в неэргономичных рабочих условиях, которые включают в себя интерфейсы «человек-инструмент-человек». Поскольку стоматология в Казахстане является одной из наиболее динамично развивающихся областей медицины в технологическом отношении, важно постоянно следить за требованиями эргономики для обеспечения технического прогресса. Для обеспечения высокого качества обслуживания пациентов нами была поставлена цель изучить трудовые рекомендации, которые помогут специалистам адаптироваться к нововведениям. Одной из задач данного исследования являлся изучение имеющихся зарубежных материалов.
Нами был проведен литературный обзор международных публикаций и анализ специфических эргономических факторов риска в профессиональной стоматологической деятельности.
Для стоматологов не существует четких или конкретных руководств по предупреждению нарушений опорно-двигательного аппарата, и, несмотря на широкое распространение этого состояния, необходимо разработать доступные рекомендации, основанные на международных общих эргономических руководствах с адаптацией в стоматологии.
Ключевые слова: условия труда, врач-стоматолог, эргономика, заболевания опорно-двигательного аппарата, качество жизни.

А.Б. СЫЗДЫКОВА [1], К.К. ТОГУЗБАЕВА [1], А.Б. СЫЗДЫКОВА [2], Д.Б. БЕККАЗИНОВА [3], М.Ж. АКЫЛБЕКОВ [4]
[1]С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ, қоғамдық денсаулық кафедрасы, Алматы, Қазақстан
[2]Қазақстан-Ресей медициналық университеті, терапевтік және балалар стоматологиясы кафедрасы, Алматы, Қазақстан
[3]"INVIVO" (ИНВИВО) ЖШС, Алматы, Қазақстан
[4]С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ, денсаулық сақтау саясаты және менеджменті кафедрасы, Алматы, Қазақстан

ТІС ДӘРІГЕРІНІҢ ДЕНСАУЛЫҒЫНА ЭРГОНОМИКАЛЫҚ ЖҰМЫС ЖАҒДАЙЛАРЫНЫҢ ӘСЕРІ

Түйін: Тіс дәрігерлері стресс, жоғары жұмыс жүктемесі, эргономикалық және психикалық стресс сияқты кәсіби денсаулыққа байланысты қауіптерге жиі ұшырайды. Кәсіби тәуекелдерді келесідей жіктеуге болады: физикалық, химиялық, биологиялық, эргономикалық және жұмысқа байланысты стресс.

SYZDYKOVA A.B.[1], TOGUZBAYEVA K.K.[1], SYZDYKOVA A.B.[2], BEKKAZINOVA D.B.[3], AKYLBEKOV M.Zh.[4]
[1] Department of Public Health, Asfendiyarov KazNMU, Almaty, Kazakhstan;
[2] Department of Therapeutic and Pediatric Dentistry NUO KRMU, Almaty, Kazakhstan;
[3] LLP "INVIVO" (INVIVO), Almaty, Kazakhstan.
[4] Department of Health Policy and Management, Asfendiyarov KazNMU, Almaty, Kazakhstan

IMPACT OF ERGONOMIC WORKING CONDITIONS ON THE HEALTH OF DENTISTS

Resume. Dentists are often exposed to occupational health risks such as stress, high workload, ergonomic and mental stress. Occupational risks can be classified as: physical, chemical, biological, ergonomic and work-related stress.
Dentists work in non-ergonomic work environments that include hu-

Стоматологтар адам-құрал-адам интерфейстерін қамтитын эргономикалық емес жұмыс орталарында жұмыс істейді. Қазақстандағы стоматология медицинаның технология жағынан қарқынды дамып келе жатқан салаларының бірі болғандықтан, техникалық прогресті қамтамасыз ету үшін эргономика талаптарын үнемі қадағалаудың маңызы зор. Пациенттерге қызмет көрсетудің жоғары сапасын қамтамасыз ету үшін біз мамандарға инновацияларға бейімделуге көмектесетін еңбек жөніндегі ұсыныстарды зерделеуді мақсат етіп қойдық. Бұл зерттеудің мақсаттарының бірі шетелдік мағлұматтарды оқып білу болды

Біз халықаралық басылымдарға әдебиеттік шолу жасадық және кәсіби стоматологиялық тәжірибедегі нақты эргономикалық қауіп факторларына талдау жасадық.

Тіс дәрігерлері үшін тірек-қимыл аппаратының бұзылуының алдын алу бойынша нақты немесе нақты нұсқаулар жоқ және бұл жағдайдың кең таралғанына қарамастан, қол жетімді халықаралық ұсыныстарға негізделген жалпы эргономикалық нұсқауларды стоматология саласына бейімдеу қажет.

Түйінді сөздер: еңбек жағдайы, тіс дәрігері, эргономика, тірек-қимыл аппаратының аурулары, өмір сүру сапасы.

man-instrument-human interfaces. Since dentistry in Kazakhstan is one of the most dynamically developing areas of medicine in terms of technology, it is important to constantly monitor the requirements of ergonomics to ensure technical progress. To ensure a high quality of patient care, we set a goal to study labor recommendations that will help specialists adapt to innovations. One of the objectives of this research was a studying of foreign data.

We have conducted a literature review of international publications and an analysis of specific ergonomic risk factors in professional dental practice.

There are no clear or specific guidelines for the prevention of musculoskeletal disorders for dentists, and despite the widespread occurrence of this condition, the few international recommendations available are based on the adaptation of general ergonomic guidelines to dentistry.

Keywords: working conditions, dentist, ergonomics, diseases of the musculoskeletal system, quality of life.

Введение. Нарушения опорно-двигательного аппарата, боль, стресс и психическое напряжение широко распространены в современном обществе [1] и являются серьезной проблемой для здоровья стоматологов [2]. Физическая рабочая среда стоматологов характеризуется высокой подверженностью неловким позам, относительно высокими усилиями, прилагаемыми руками и пальцами, и длительной статической нагрузкой на мышцы шеи, плеч и верхней части спины [3,4]. Существует также высокая степень точности и концентрации [5] в сочетании с графиком и жесткими сроками, которые необходимо строго соблюдать [6].

Это является актуальной проблемой, особенно в контексте длительного ортостатического положения, например, на рабочем месте, поскольку такие расстройства, как болезни опорно-двигательного аппарата широко связаны с более низким качеством жизни [1,2,3,4,5]. Заболевания опорно-двигательного аппарата (ЗОДА) могут оказать значительное влияние на карьеру стоматолога. Исследователи установили, что многие пациенты обращаются за медицинской помощью из-за ЗОДА (Al Wazzan, 2001; Hayes, 2012; Leggat, 2006). Эти травмы и болезни, приобретенные на рабочем месте, влекут за собой не только прямые затраты, связанные с обращением за медицинской помощью и компенсацией, но и косвенные затраты, такие как снижение производительности, потеря заработной платы и снижение качества жизни. В Соединенных Штатах упущенный доход из-за ЗОДА в стоматологии оценивается примерно в 41 миллион долларов США в год (Michalak-Turcotte 2000). Поскольку стоматология в Казахстане является одной из наиболее динамично развивающихся областей медицины в технологическом отношении, важно постоянно следить за требованиями эргономики для обеспечения технического прогресса. Для обеспечения высокого качества обслуживания пациентов нами была поставлена цель изучить трудовые рекомендации, которые помогут специалистам адаптироваться к нововведениям. Одной из задач данного исследования являлся изучение имеющихся зарубежных материалов.

Методы исследования. Нами проведен обзор мирового опыта в исследованиях профессиональных рисков заболеваний опорно-двигательного аппарата и мышечно-скелетных расстройств и их профилактики в деятельности врача-стоматолога. В рамках литературного обзора проведен углубленный анализ научных источников по базам данных Cochrane, e-Library, PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, CyberLeninka, в том числе нормативно-правовой базы. Глубина поиска составила 10 лет (2013-2022 гг.). Критерия включения: оригинальные статьи, систематические обзоры, отчеты, метаанализы, нормативно-правовые документы. Ключевыми словами поиска являлись: условия труда И врач-стоматолог, эргономика И врач-стоматолог, эргономика И качество жизни И врач-стоматолог. Данное исследование было направлено на изучение имеющихся доказательств эргономических вмешательств в мире для обеспечения основы для научного и основанного на фактических данных принятия решений, для формулирования и внедрения руководящих принципов по стоматологической эргономике в Республике Казахстан. Результаты исследования будут направлены на решения проблемы, столь важной для современной медицины, в частности для обеспечения безопасности, здоровья и благополучие врачей-

стоматологов в их профессиональной и личной жизни.

Результаты

Международная эргономическая ассоциация определяет эргономику как научную дисциплину, связанную с пониманием взаимодействия между людьми и другими элементами системы. Профессия эргономиста направлена на оптимизацию рабочих процессов с целью улучшения условий труда и повышения его производительности на основе научного подхода к организации рабочего пространства [7]. Эргономика призвана помочь согласовать вещи, с которыми люди взаимодействуют, с точки зрения потребностей, способностей и ограничений людей (IEA 2014). Европейское общество стоматологической эргономики определяет стоматологическую эргономику как адаптацию рабочей среды и методов для стоматолога и его или ее команды с учетом их физических и психологических возможностей для здорового, безопасного и комфортного функционирования в своей профессиональной деятельности. Эргономика максимизирует эффективность во времени, пространстве и движении (Goldstep 1998) и направлена на минимизацию физического и психического стресса во время стоматологической практики для всех участников (ADA 2004). Основная цель эргономических вмешательств в стоматологии состоит в том, чтобы предотвратить появление ЗОДА, поскольку их трудно лечить после их возникновения, и они имеют тенденцию повторяться, если продолжаются те же модели работы (Yamalik 2007).

Большое количество литературы документирует более высокий риск у стоматологов, страдающих скелетно-мышечными заболеваниями или связанной с ними болью, по сравнению с общей популяцией [7-26]. Полость рта представляет собой очень маленькую рабочую зону, доступ к которой и навигация при оказании стоматологической помощи затруднены. Таким образом, стоматологические осмотры или лечение требуют неудобных поз тела, нагружающих опорно-двигательный аппарат. Эти положения включают сгибание головы и шеи вперед и в сторону в сочетании с наклоном и вращением туловища по направлению к пациенту [9]. Многочисленные стоматологические процедуры, такие как пломбирование полости или подготовка корневого канала, требуют статического положения тела [10], которое определяется как положение тела, удерживаемое более четырех секунд [11]. Как показали Олендорф и соавт. [12], статическое положение головы и туловища стоматолога в целом сохраняется в течение 27,4 и 23,6 % времени лечения соответственно.

Исследование Sartorio et al. (2015) сообщили, что расстройства опорно-двигательного аппарата встречаются у 54–93% стоматологов, причем чаще у пожилых людей и женщин. Области тела, в основном подверженные повторяющимся нагрузкам, — это плечи и запястья, на которых часто проявляются симптомы синдрома запястного канала (Abichandani, Shaikh & Nadiger, 2013; Jodalli et al., 2015).

Установлено, что статическая мышечная нагрузка более вредна для опорно-двигательного аппарата по сравнению с динамическими [12]. Кроме того, работа стоматолога состоит из точных, мелких и повторяющихся движений руками, часто выполняемых инструментами или вибрационной бормашиной. Алексопулос и др. [12] сообщили, что стоматологи воспринимали сильное воздействие вибрирующих инструментов, повторяющиеся движения плечами/руками и неудобные позы как значительные факторы риска в своей профессии. Из-за воздействия этих различных физических нагрузок (например, неудобные позы, статическая поза, повторяющиеся движения и вибрации) в течение нескольких часов в день и в течение многих лет у стоматологов повышается восприимчивость к заболеваниям опорно-двигательного аппарата [13,14,15]. Среди немецких стоматологов Meyer et al. [16,17,18] задокументировали, что 86,7% участников жаловались на боль в шее и спине, а 68,6% страдали от скелетно-мышечной боли в течение последних 7 дней. Во всем мире все результаты очень похожи, поскольку они сообщают о высокой распространенности ЗОДА и скелетно-мышечной боли среди стоматологов [1,12,13, 19, 20].

Стандарт ISO 11226, «Эргономика – оценка статических рабочих поз», обеспечивает идеальные позы для стоматологической работы, такие как сидя в активной, симметричной вертикальной позе, с наклоном верхней части туловища вперед, при необходимости, от тазобедренных суставов, максимально от 10 до 20 градусов. Однако на практике эти идеальные позы не всегда принимаются практикующими врачами-стоматологами. Было обнаружено, что клиническая эргономическая подготовка и обучение, направленные на исправление таких неправильных рабочих поз, снижают частоту возникновения ЗОДА (Droeze 2005; Rucker 2002). Наиболее частые заболевания, о которых сообщают стоматологи, включают поражение позвоночника, плечевого и лучезапястного трактов, что может привести к болям в пояснице, шее, шейно-плечевому отделу, плечевому тендиниту, синдрому Де Кервена, синдрому запястного канала и синдрому Гийона (Морзе, Брюно) [19-24].

Наиболее часто наблюдаемые неправильные позы (Kanteswari et al., 2011) у практикующих стоматологов:

- Чрезмерный наклон головы вперед и перенапряжение шеи;
- Наклон туловища и вращение в одну сторону;
- Поднятие одного или обоих плеч;
- Повышенное искривление грудного отдела позвоночника;
- Неправильное положение нижних конечностей при бедренно-ножном угле менее 90° [21,22].

Сохранение нейтральной, сбалансированной позы или чередование различных положений во время осмотра было основным фактором в предотвращении

ЗОДА у стоматологов, которые были обнаружены во время данного литературного обзора (Todd, Bennett & Christie, 2007; Anghel et al., 2007; Gosavi, Gosavi & Jawade, 2012). Эти результаты согласуются с исследованием, которое показывает, что стоматологи, работающие исключительно в сидячем положении, чаще страдают от боли в пояснице, чем те, кто чередует сидячее и стоячее положение (Pirvu et al., 2014). Опубликованная литература подтверждает важную роль физической активности, аэробики и растяжки в качестве превентивных эргономических мер [23,24]. Аэробные упражнения, как следует из названия, улучшают приток кислорода к тканям, повышая тем самым работоспособность. Упражнения на растяжку эффективны для расслабления и снижения мышечного напряжения, вызванного неправильной осанкой (Kumar et al., 2014). Общеизвестно, что длительная статическая поза требует сокращения 50% всех мышц тела, а для предупреждения ЗОДА требуется растяжение напряженных мышц [25,26]. Для уменьшения напряжения в мышцах рекомендуется, как предлагают некоторые авторы (Kendall, McCreary & Provance, 1993; Milerad et al., 1991), медленная, нежная и безболезненная растяжка в течение 15–30 с, выполняемая 2–3 раза в день.

Большинство исследований, посвященных вмешательству в области физической активности, пришли к выводу, что регулярная физическая активность снижает частоту мышечно-скелетной боли [26-30].

В трех из четырех исследований, посвященных модификациям оборудования, в частности модификациям инструментов и визуальных эффектов, были обнаружены наводящие на размышления доказательства того, что такие модификации уменьшали мышечно-скелетную боль и симптомы. Результаты другого исследования, сравнивающего прямое и непрямое зрение, показали, что стоматологи, которые работали без зрительных устройств, имели значительно более высокие показатели скелетно-мышечной боли [31-34]. Кроме того, в исследовании Cunha M. И соавторов, отмечалось увеличение симптомов со стороны опорно-двигательного аппарата при использовании инструмента неправильного размера; тем не менее, между степенью выраженности симптомов и диаметром инструмента была обнаружена незначительная разница [29].

В остальных 7 статьях описаны результаты проспективных интервенционных исследований по профилактике или реабилитации заболеваний опорно-двигательного аппарата у стоматологов. Оцениваемые вмешательства были классифицированы как физическая активность (n = 6), эргономическое обучение (n = 6) и модификации оборудования (n = 7). Оценка качества и систематической ошибки для этих исследований была завершена с использованием Кокрановской оценки риска систематической ошибки [35-41]. Только 2 исследования [38, 41] были рандомизированными контролируемыми испытаниями с возможностью соответствия всем критериям, а остальные интервенционные испытания не соответствовали большинству критериев строгости. Во всех исследованиях общие ограничения включали небольшой размер выборки и использование удобной выборки [35-41].

В настоящее время недостаточно доступной литературы, чтобы убедительно предположить, что физическая активность приносит пользу стоматологам и стоматологам-гигиенистам в облегчении мышечно-скелетной боли [37]. Поскольку в большинстве исследований физические упражнения проводились после появления скелетно-мышечных симптомов, данных о профилактическом эффекте физической активности мало. Большинство исследований, касающихся физической активности, перекрестных и проспективных, были сосредоточены на упражнениях, в которых задействовано все тело [38]. Многие перекрестные исследования не различали конкретные типы или интенсивность упражнений, что затрудняло применение результатов на практике [39].

Согласно рассмотренным исследованиям, когда эргономические тренировки применяются на практике, они, по-видимому, эффективно уменьшают мышечно-скелетную боль. Это показывает важность обучения, так как исследования показывают возможность обострения симптомов при отсутствии обучения специалистов. Однако важно отметить, что сверхурочная работа также может влиять на симптомы опорно-двигательного аппарата. Кроме того, одно исследование показало, что стоматология в четыре руки значительно увеличивает мышечно-скелетную боль, однако это могло быть результатом недостаточного понимания применения стоматологического оборудования [36]. Хотя большинство интервенционных исследований показали уменьшение мышечно-скелетной боли после эргономического обучения, в большинстве этих исследований были небольшие размеры выборки [26]. Несмотря на ограничения, связанные с привычным образом жизни и условиями труда, когда участники исследований по эргономическим тренировкам следовали эргономическим рекомендациям, исследователи обнаружили максимальное уменьшение боли, что предполагает потенциальные положительные эффекты эргономических тренировок [39,40].

Стоматологи подвергаются большему риску развития заболеваний опорно-двигательного аппарата из-за нагрузки на определенные мышцы, вызванной неудобными позами во время стоматологических процедур, длительным статичным положением сидя без поддержки, продолжительным рабочим временем и воздействием работы с тонкими инструментами в чрезмерно вытянутых положениях тела в течение дня [41,42]. В исследовании Sharma и Golchha [42] 75% практикующих стоматологов подвергались риску развития заболеваний опорно-двигательного аппарата, связанных с работой, а распространенность и тяжесть этих нарушений снижались при выполнении регулярных специальных упражнений на 20% и 80% соответственно. Таким

образом, физическая активность на протяжении всей жизни может помочь в поддержании здоровья опорно-двигательного аппарата врачей-стоматологов [43].

Выводы. Нарушения опорно-двигательного аппарата, вызванные неправильной рабочей осанкой у стоматологов, являются серьезной проблемой, которая приводит к снижению производительности труда и качества жизни.

В заключение, для предотвращения скелетно-мышечных нарушений требуется целенаправленный протокол для врачей-стоматологов. Цель протокола должна состоять в том, чтобы предотвратить возникновение нарушений, связанных с неправильной рабочей осанкой, путем указания профилактических стратегий, такие как правильная осанка для практикующих стоматологов и упражнения, улучшающие аэробную и физическую активность.

Для стоматологов не существует четких или конкретных руководств в отношении профилактики ЗОДА у стоматологов, и, несмотря на широкое распространение этого состояния, немногие доступные рекомендации основаны на адаптации общих эргономических руководств к стоматологии.

Дальнейшие исследования по разработке и оценке методов, способствующих постоянному и устойчивому внедрению эргономических рекомендаций в клиническую практику, станут полезным следующим шагом для повышения эффективности обучения эргономике для снижения ЗОДА у стоматологов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Bud M, Jitaru S, Lucaciu O, Korkut B, Dumitrascu-Timis L, Ionescu C, Cimpean S, Delean A. The advantages of the dental operative microscope in restorative dentistry. Med Pharm Rep. 2021 Jan;94(1):22-27. doi: 10.15386/mpr-1662. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33629044; PMCID: PMC7880065.

2 Sozkes S, Olszewska-Czyż I. Effects of COVID-19 Pandemic on Working Conditions of Dentists in Poland and Turkey. Medicina (Kaunas). 2021 Oct 11;57(10):1082. doi: 10.3390/medicina57101082. PMID: 34684119; PMCID: PMC8541553.

3 Turska-Szybka A, Prokopczyk M, Winkielman P, Olczak-Kowalczyk D. Knowledge and Attitude of Polish Dental Healthcare Professionals during the COVID-19 Pandemic. Int J Environ Res Public Health. 2021 Nov 18;18(22):12100. doi: 10.3390/ijerph182212100. PMID: 34831856; PMCID: PMC8621051.

4 López RV, Sierra JL, Díaz SP, Agudelo HB. Calidad de vida laboral de los odontólogos en Antioquia 2011-2012 [Quality of working life for dentists in Antioquia 2011-2012]. Rev Salud Publica (Bogota). 2020 Nov 16;20(6):684-691. Spanish. doi: 10.15446/rsap.V20n6.52054. PMID: 33206890.

5 Ohlendorf D, Naser A, Haas Y, Haenel J, Fraeulin L, Holzgreve F, Erbe C, Betz W, Wanke EM, Brueggmann D, Nienhaus A, Groneberg DA. Prevalence of Musculoskeletal Disorders among Dentists and Dental Students in Germany. Int J Environ Res Public Health. 2020 Nov 24;17(23):8740. doi: 10.3390/ijerph17238740. PMID: 33255491; PMCID: PMC7727829.

6 Живодерникова А.Д., Подзорова Е.А. Профессиональные заболевания врача-стоматолога вследствие неправильной эргономики // Scientist. 2021. №2 (16). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/professionalnye-zabolevaniya-vracha-stomatologa-vsledstvie-nepravilnoy-ergonomiki (дата обращения: 26.11.2022).

7 De Sio S, Traversini V, Rinaldo F, Colasanti V, Buomprisco G, Perri R, Mormone F, La Torre G, Guerra F. Ergonomic risk and preventive measures of musculoskeletal disorders in the dentistry environment: an umbrella review. PeerJ. 2018 Jan 15;6:e4154. doi: 10.7717/peerj.4154. PMID: 29362689; PMCID: PMC5772380.

8 da Rocha Mendes S, de Castro Martins R, de Melo Mambrini JV, Matta-Machado ATG, Mattos-Savage GC, Gallagher JE, de Abreu MHNG. The Influence of Dentists' Profile and Health Work Management in the Performance of Brazilian Dental Teams. Biomed Res Int. 2021 Nov 3;2021:8843928. doi: 10.1155/2021/8843928. PMID: 34778459; PMCID: PMC8580669.

9 Singh P., Aulak D.S., Mangat S.S., Aulak M.S. Systematic review: Factors contributing to burnout in dentistry. Occup. Med. 2016;66:27–31. doi: 10.1093/occmed/kqv119

10 Meyerson J, Gelkopf M, Eli I, Uziel N. Burnout and professional quality of life among Israeli dentists: the role of sensory processing sensitivity. Int Dent J. 2020 Feb;70(1):29-37. doi: 10.1111/idj.12523. Epub 2019 Sep 27. PMID: 31560417; PMCID: PMC9379207.

11 Donatres Giraldo J.A., Rojas Amador M.A., Jiménez Barbosa W.G. Quality of Life of Dentists in Colombia. Exploratory Literature Review. Univ. Odontol. 2017;36:9. doi: 10.11144/Javeriana.uo36-76.cvoc.

12 López R.V., Sierra J.L., Díaz S.P., Agudelo H.B. Quality of working life for dentists in Antioquia 2011–2012. Rev. Salud Publica. 2020;20:684–691. doi: 10.15446/rsap.V20n6.52054.

13 Muñoz-Pino N., Tibaná-Guisao A.E., Cardona-Hincapié J.D., Hurtado-Aristizábal A., Agudelo-Suárez A.A. Factors associated to quality of life of orthodontists graduated from a public university (1993–2016): A mixed-methods approach. Dent. Press. J. Orthod. 2020;25:23e1–23e12. doi: 10.1590/2177-6709.25.5.23.e1-12.onl.

14 Nicolau B., Castonguay G., Levine A., Hong Q., Participants S.I., Pluye P. Applied Mixed Methods in Oral Health Research: Importance and Example of a Training Program. JDR Clin. Transl. Res. 2017;2:206–210. doi: 10.1177/2380084417705823

15 World Health Organization WHOQOL: Measuring Quality of Life. [(accessed on 6 October 2022)]. Spanish_Spain_WHOQOL-BREF. Available online: https://www.who.int/tools/whoqol/whoqol-bref/docs/default-source/publishing-policies/whoqol-bref/spanish-spain-whoqol-bref

16 Ruiz F.J., García-Beltrán D.M., Suárez-Falcón J.C. General Health Questionnaire-12 validity in Colombia and factorial equivalence between clinical and nonclinical participants. Psychiatry Res. 2017;256:53–58. doi: 10.1016/j.psychres.2017.06.020

17 Marklund S., Huang K., Zohouri D., Wahlström J. Dentists working conditions—Factors associated with perceived workload. Acta Odontol. Scand. 2021;79:296–301. doi: 10.1080/00016357.2020.1849791

18 Barbosa Granados S.H., Urrrea Cuéllar Á.M. Influence of sport and physical activity in the state of physical and mental health: A bibliographic review. Katharsis Rev. de Cienc. Soc. 2018;25:141–160. doi: 10.25057/25005731.1023.

19 Cosoroabă MR, Cirin L, Farkas AZ, Argeşanu V, Talpos-Niculescu IC, Anghel MD, Romînu M, Negrutiu ML. The use of baropodometric analysis in musculoskeletal disorders of dentists working in orthostatic posture - a series of 3 cases. Med Pharm Rep. 2020 Oct;93(4):365-373. doi: 10.15386/mpr-1461. Epub 2020 Oct 25. PMID: 33225262; PMCID: PMC7664729.

20 Cosoroabă MR, Cirin L, Farkas AZ, Argeşanu V, Talpos-Niculescu IC, Anghel MD, Romînu M, Negrutiu ML. The use of baropodometric analysis in musculoskeletal disorders of dentists working in orthostatic posture - a series of 3 cases. Med Pharm Rep. 2020 Oct;93(4):365-373. doi: 10.15386/mpr-1461. Epub 2020 Oct 25. PMID: 33225262; PMCID: PMC7664729.

21 Marklund S, Mienna CS, Wahlström J, Englund E, Wiesinger B. Work ability and productivity among dentists: associations with musculoskeletal pain, stress, and sleep. Int Arch Occup Environ Health. 2020 Feb;93(2):271-278. doi: 10.1007/s00420-019-01478-5. Epub 2019 Oct 25. PMID: 31654126; PMCID: PMC7007882.

22 Roll SC, Tung KD, Chang H, Sehremelis TA, Fukumura YE, Randolph S, Forrest JL. Prevention and rehabilitation of musculoskeletal disorders in oral health care professionals: A systematic review. J Am Dent Assoc. 2019 Jun;150(6):489-502. doi: 10.1016/j.adaj.2019.01.031. Epub 2019 Apr 25. PMID: 31030935;

PMCID: PMC6709589.
23 Srilatha A, Doshi D, Reddy MP, Kulkarni S, Reddy BS, Reddy S. Physical activity among dental health professionals in Hyderabad City: A questionnaire survey. Dent Res J (Isfahan). 2016 Nov-Dec;13(6):544-551. doi: 10.4103/1735-3327.197038. PMID: 28182058; PMCID: PMC5256020.
24 Kingsnorth J, Cushen SJ, Janiszewska K, Avery A. Health professionals' knowledge, views and advice on diet and dental health: a survey of UK and Ireland dietitians and dentists. J Hum Nutr Diet. 2021 Aug;34(4):705-714. doi: 10.1111/jhn.12842. Epub 2021 Jan 7. PMID: 33411983.
25 de Ruijter RA, Stegenga B, Schaub RM, Reneman MF, Middel B. Determinants of physical and mental health complaints in dentists: a systematic review. Community Dent Oral Epidemiol. 2015 Feb;43(1):86-96. doi: 10.1111/cdoe.12122. Epub 2014 Sep 1. PMID: 25178388.
26 Stopa S. R., Malta D. C., Monteiro C. N., Szwarcwald C. L., Goldbaum M., Cesar C. L. G. Use of and access to health services in Brazil, 2013 National Health Survey. Revista de Saúde Pública . 2017;51(supplement 1) doi: 10.1590/S1518-8787.2017051000074
27 Mendes S. R., Martins R. C., Mambrini J. V. M., et al. Using Item Response Theory to evaluate the psychometric characteristics of questions in a Brazilian programme and the performance of dental teams in primary care. PLoS One . 2019;14(5, article e0217249) doi: 10.1371/journal.pone.0217249.
28 Baumgarten A., Hugo F. N., Bulgarelli A. F., Hilgert J. B. Curative procedures of oral health and structural characteristics of primary dental care. Revista de Saúde Pública . 2018;52:p. 35. doi: 10.11606/S1518-8787.2018052016291
29 World Health Organization. A vision for primary health care in the 21st century: towards universal health coverage and the sustainable development goals. No. WHO/HIS/SDS/2018.15 . World Health Organization; 2018. https://apps.who.int/iris/handle/10665/328065
30 Cunha M. A., Vettore M. V., Santos T. R. D., Matta-Machado A. T., Lucas S. D., Abreu M. H. N. G. The role of organizational factors and human resources in the provision of dental prosthesis in primary dental care in Brazil. International Journal of Environmental Research and Public Health . 2020;17(5):p. 1646. doi: 10.3390/ijerph17051646.
31 The Lancet. The NHS at 70 and Alma-Ata at 40. The Lancet . 2018;391(10115):p. 1. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30003-5.
32 Matsumoto M. S., Gatti M. A., Conti M. H., Ap Simeão S. F., de Oliveira Braga Franzolin S., Marta S. N. Determinants of demand in the public dental emergency service. The Journal of Contemporary Dental Practice . 2017;18(2):156–161. doi: 10.5005/jp-journals-10024-2008.
33 Reis C. M. R., Matta-Machado A. T. G., Amaral J. H. L., Mambrini J. V. M., Werneck M. A. F., de Abreu M. H. N. G. Understanding oral health care team performance in primary care: a mixed-method study. PLoS One . 2019;14(5, article e0217738) doi: 10.1371/journal.pone.0217738
34 Singh P, Aulak DS, Mangat SS, Aulak MS. Systematic review: factors contributing to burnout in dentistry. Occup Med (Lond). 2016 Jan;66(1):27-31. doi: 10.1093/occmed/kqv119. Epub 2015 Oct 5. PMID: 26443193.
35 Amariles-Baena A, Sosa-Palacio C, Agudelo-Suárez AA. Quality of Life and Related Factors in Specialists on Pediatric Dentistry and the like Graduated from a Public University: A Mixed Methods Approach. Int J Environ Res Public Health. 2022 Oct 12;19(20):13107. doi: 10.3390/ijerph192013107. PMID: 36293684; PMCID: PMC9602947.
36 Moodley R., Naidoo S., Wyk J.V. The prevalence of occupational health-related problems in dentistry: A review of the literature. J. Occup. Health. 2018;60:111–125. doi: 10.1539/joh.17-0188-RA
37 de Ruijter R.A., Stegenga B., Schaub R.M., Reneman M.F., Middel B. Determinants of physical and mental health complaints in dentists: A systematic review. Community Dent. Oral Epidemiol. 2015;43:86–96. doi: 10.1111/cdoe.12122
38 Sánchez Tovar L., Jurado L., Simões Brasileiro M.D. After work: What does leisure, leisure and health? Paradigma. 2013;34:031–051
39 Le V.N.T., Dang M.H., Kim J.G., Yang Y.M., Lee D.W. Dentist Job Satisfaction: A Systematic Review and Meta-analysis. Int. Dent. J. 2021;71:369–377. doi: 10.1016/j.identj.2020.12.018
40 Alhajj M.N., Omar R., Khader Y., Celebić A., El Tantawi M., Folayan M.O., Al-Maweri S.A., Halboub E., Alkheraif A.A., de Sousa-Neto M.D., et al. Happiness among dentists: A multi-scale, multi-national study from 21 countries. Int. Dent. J. 2020;70:328–339. doi: 10.1111/idj.12579
41 Plaza-Ruíz S.P., Barbosa-Liz D.M., Agudelo-Suárez A.A. Impact of COVID-19 on the future career plans of dentists. Dent. Med. Probl. 2022;59:155–165. doi: 10.17219/dmp/143548
42 Salehiniya H., Hatamian S., Abbaszadeh H. Mental health status of dentists during COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. Health Sci. Rep. 2022;5:e617. doi: 10.1002/hsr2.617
43 Ramos-Gomez F.J. Changing the education paradigm in pediatric dentistry. J. Calif. Dent. Assoc. 2014;42:711–715.

REFERENCES

1 Bud M, Jitaru S, Lucaciu O, Korkut B, Dumitrascu-Timis L, Ionescu C, Cimpean S, Delean A. The advantages of the dental operative microscope in restorative dentistry. Med Pharm Rep. 2021 Jan;94(1):22-27. doi: 10.15386/mpr-1662. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33629044; PMCID: PMC7880065.
2 Sozkes S, Olszewska-Czyż I. Effects of COVID-19 Pandemic on Working Conditions of Dentists in Poland and Turkey. Medicina (Kaunas). 2021 Oct 11;57(10):1082. doi: 10.3390/medicina57101082. PMID: 34684119; PMCID: PMC8541553.
3 Turska-Szybka A, Prokopczyk M, Winkielman P, Olczak-Kowalczyk D. Knowledge and Attitude of Polish Dental Healthcare Professionals during the COVID-19 Pandemic. Int J Environ Res Public Health. 2021 Nov 18;18(22):12100. doi: 10.3390/ijerph182212100. PMID: 34831856; PMCID: PMC8621051.
4 López RV, Sierra JL, Díaz SP, Agudelo HB. Calidad de vida laboral de los odontólogos en Antioquia 2011-2012 [Quality of working life for dentists in Antioquia 2011-2012]. Rev Salud Publica (Bogota). 2020 Nov 16;20(6):684-691. Spanish. doi: 10.15446/rsap.V20n6.52054. PMID: 33206890.
5 Ohlendorf D, Naser A, Haas Y, Haenel J, Fraeulin L, Holzgreve F, Erbe C, Betz W, Wanke EM, Brueggmann D, Nienhaus A, Groneberg DA. Prevalence of Musculoskeletal Disorders among Dentists and Dental Students in Germany. Int J Environ Res Public Health. 2020 Nov 24;17(23):8740. doi: 10.3390/ijerph17238740. PMID: 33255491; PMCID: PMC7727829.
6 ZHivodernikova A.D., Podzorova E.A. Professional'nye zabolevaniya vracha-stomatologa vsledstvie nepravil'noj ergonomiki // Scientist. 2021. №2 (16). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/professionalnye-zabolevaniya-vracha-stomatologa-vsledstvie-nepravilnoy-ergonomiki (data obrashcheniya: 26.11.2022).
7 De Sio S, Traversini V, Rinaldo F, Colasanti V, Buomprisco G, Perri R, Mormone F, La Torre G, Guerra F. Ergonomic risk and preventive measures of musculoskeletal disorders in the dentistry environment: an umbrella review. PeerJ. 2018 Jan 15;6:e4154. doi: 10.7717/peerj.4154. PMID: 29362689; PMCID: PMC5772380.
8 da Rocha Mendes S, de Castro Martins R, de Melo Mambrini JV, Matta-Machado ATG, Mattos-Savage GC, Gallagher JE, de Abreu MHNG. The Influence of Dentists' Profile and Health Work Management in the Performance of Brazilian Dental Teams. Biomed Res Int. 2021 Nov 3;2021:8843928. doi: 10.1155/2021/8843928. PMID: 34778459; PMCID: PMC8580669.
9 Singh P., Aulak D.S., Mangat S.S., Aulak M.S. Systematic review: Factors contributing to burnout in dentistry. Occup. Med. 2016;66:27–31. doi: 10.1093/occmed/kqv119
10 Meyerson J, Gelkopf M, Eli I, Uziel N. Burnout and professional quality of life among Israeli dentists: the role of sensory processing sensitivity. Int Dent J. 2020 Feb;70(1):29-37. doi: 10.1111/idj.12523. Epub 2019 Sep 27. PMID: 31560417; PMCID: PMC9379207.
11 Donatres Giraldo J.A., Rojas Amador M.A., Jiménez Barbosa W.G. Quality of Life of Dentists in Colombia. Exploratory Literature Review. Univ. Odontol. 2017;36:9. doi: 10.11144/Javeriana.uo36-76.cvoc.
12 López R.V., Sierra J.L., Díaz S.P., Agudelo H.B. Quality of working life for dentists in Antioquia 2011–2012. Rev. Salud Publica. 2020;20:684–691. doi: 10.15446/rsap.V20n6.52054.
13 Muñoz-Pino N., Tibaná-Guisao A.E., Cardona-Hincapié J.D., Hurtado-Aristizábal A., Agudelo-Suárez A.A. Factors associated to quality of life of orthodontists graduated from a public university (1993–2016): A mixed-methods approach. Dent. Press. J. Orthod. 2020;25:23e1–23e12. doi: 10.1590/2177-6709.25.5.23.e1-12.onl.
14 Nicolau B., Castonguay G., Levine A., Hong Q., Participants S.I., Pluye P. Applied Mixed Methods in Oral Health Research: Importance and Example of a Training Program. JDR Clin. Transl. Res. 2017;2:206–210. doi: 10.1177/2380084417705823
15 World Health Organization WHOQOL: Measuring Quality of Life. [(accessed on 6 October 2022)]. Spanish_Spain_WHOQOL-BREF. Available online: https://

www.who.int/tools/whoqol/whoqol-bref/docs/default-source/publishing-policies/whoqol-bref/spanish-spain-whoqol-bref
16 Ruiz F.J., García-Beltrán D.M., Suárez-Falcón J.C. General Health Questionnaire-12 validity in Colombia and factorial equivalence between clinical and nonclinical participants. Psychiatry Res. 2017;256:53–58. doi: 10.1016/j.psychres.2017.06.020
17 Marklund S., Huang K., Zohouri D., Wahlström J. Dentists working conditions—Factors associated with perceived workload. Acta Odontol. Scand. 2021;79:296–301. doi: 10.1080/00016357.2020.1849791
18 Barbosa Granados S.H., Urrrea Cuéllar Á.M. Influence of sport and physical activity in the state of physical and mental health: A bibliographic review. Katharsis Rev. de Cienc. Soc. 2018;25:141–160. doi: 10.25057/25005731.1023.
19 Cosoroabă MR, Cirin L, Farkas AZ, Argeşanu V, Talpos-Niculescu IC, Anghel MD, Romînu M, Negrutiu ML. The use of baropodometric analysis in musculoskeletal disorders of dentists working in orthostatic posture - a series of 3 cases. Med Pharm Rep. 2020 Oct;93(4):365-373. doi: 10.15386/mpr-1461. Epub 2020 Oct 25. PMID: 33225262; PMCID: PMC7664729.
20 Cosoroabă MR, Cirin L, Farkas AZ, Argeşanu V, Talpos-Niculescu IC, Anghel MD, Romînu M, Negrutiu ML. The use of baropodometric analysis in musculoskeletal disorders of dentists working in orthostatic posture - a series of 3 cases. Med Pharm Rep. 2020 Oct;93(4):365-373. doi: 10.15386/mpr-1461. Epub 2020 Oct 25. PMID: 33225262; PMCID: PMC7664729.
21 Marklund S, Mienna CS, Wahlström J, Englund E, Wiesinger B. Work ability and productivity among dentists: associations with musculoskeletal pain, stress, and sleep. Int Arch Occup Environ Health. 2020 Feb;93(2):271-278. doi: 10.1007/s00420-019-01478-5. Epub 2019 Oct 25. PMID: 31654126; PMCID: PMC7007882.
22 Roll SC, Tung KD, Chang H, Sehremelis TA, Fukumura YE, Randolph S, Forrest JL. Prevention and rehabilitation of musculoskeletal disorders in oral health care professionals: A systematic review. J Am Dent Assoc. 2019 Jun;150(6):489-502. doi: 10.1016/j.adaj.2019.01.031. Epub 2019 Apr 25. PMID: 31030935; PMCID: PMC6709589.
23 Srilatha A, Doshi D, Reddy MP, Kulkarni S, Reddy BS, Reddy S. Physical activity among dental health professionals in Hyderabad City: A questionnaire survey. Dent Res J (Isfahan). 2016 Nov-Dec;13(6):544-551. doi: 10.4103/1735-3327.197038. PMID: 28182058; PMCID: PMC5256020.
24 Kingsnorth J, Cushen SJ, Janiszewska K, Avery A. Health professionals' knowledge, views and advice on diet and dental health: a survey of UK and Ireland dietitians and dentists. J Hum Nutr Diet. 2021 Aug;34(4):705-714. doi: 10.1111/jhn.12842. Epub 2021 Jan 7. PMID: 33411983.
25 de Ruijter RA, Stegenga B, Schaub RM, Reneman MF, Middel B. Determinants of physical and mental health complaints in dentists: a systematic review. Community Dent Oral Epidemiol. 2015 Feb;43(1):86-96. doi: 10.1111/cdoe.12122. Epub 2014 Sep 1. PMID: 25178388.
26 Stopa S. R., Malta D. C., Monteiro C. N., Szwarcwald C. L., Goldbaum M., Cesar C. L. G. Use of and access to health services in Brazil, 2013 National Health Survey. Revista de Saúde Pública . 2017;51(supplement 1) doi: 10.1590/S1518-8787.2017051000074
27 Mendes S. R., Martins R. C., Mambrini J. V. M., et al. Using Item Response Theory to evaluate the psychometric characteristics of questions in a Brazilian programme and the performance of dental teams in primary care. PLoS One . 2019;14(5, article e0217249) doi: 10.1371/journal.pone.0217249.
28 Baumgarten A., Hugo F. N., Bulgarelli A. F., Hilgert J. B. Curative procedures of oral health and structural characteristics of primary dental care. Revista de Saúde Pública . 2018;52:p. 35. doi: 10.11606/S1518-8787.2018052016291
29 World Health Organization. A vision for primary health care in the 21st century: towards universal health coverage and the sustainable development goals. No. WHO/HIS/SDS/2018.15 . World Health Organization; 2018. https://apps.who.int/iris/handle/10665/328065
30 Cunha M. A., Vettore M. V., Santos T. R. D., Matta-Machado A. T., Lucas S. D., Abreu M. H. N. G. The role of organizational factors and human resources in the provision of dental prosthesis in primary dental care in Brazil. International Journal of Environmental Research and Public Health . 2020;17(5):p. 1646. doi: 10.3390/ijerph17051646.
31 The Lancet. The NHS at 70 and Alma-Ata at 40. The Lancet . 2018;391(10115):p. 1. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30003-5.
32 Matsumoto M. S., Gatti M. A., Conti M. H., Ap Simeão S. F., de Oliveira Braga Franzolin S., Marta S. N. Determinants of demand in the public dental emergency service. The Journal of Contemporary Dental Practice . 2017;18(2):156–161. doi: 10.5005/jp-journals-10024-2008.
33 Reis C. M. R., Matta-Machado A. T. G., Amaral J. H. L., Mambrini J. V. M., Werneck M. A. F., de Abreu M. H. N. G. Understanding oral health care team performance in primary care: a mixed-method study. PLoS One . 2019;14(5, article e0217738) doi: 10.1371/journal.pone.0217738
34 Singh P, Aulak DS, Mangat SS, Aulak MS. Systematic review: factors contributing to burnout in dentistry. Occup Med (Lond). 2016 Jan;66(1):27-31. doi: 10.1093/occmed/kqv119. Epub 2015 Oct 5. PMID: 26443193.
35 Amariles-Baena A, Sosa-Palacio C, Agudelo-Suárez AA. Quality of Life and Related Factors in Specialists on Pediatric Dentistry and the like Graduated from a Public University: A Mixed Methods Approach. Int J Environ Res Public Health. 2022 Oct 12;19(20):13107. doi: 10.3390/ijerph192013107. PMID: 36293684; PMCID: PMC9602947.
36 Moodley R., Naidoo S., Wyk J.V. The prevalence of occupational health-related problems in dentistry: A review of the literature. J. Occup. Health. 2018;60:111–125. doi: 10.1539/joh.17-0188-RA
37 de Ruijter R.A., Stegenga B., Schaub R.M., Reneman M.F., Middel B. Determinants of physical and mental health complaints in dentists: A systematic review. Community Dent. Oral Epidemiol. 2015;43:86–96. doi: 10.1111/cdoe.12122
38 Sánchez Tovar L., Jurado L., Simões Brasileiro M.D. After work: What does leisure, leisure and health? Paradigma. 2013;34:031–051
39 Le V.N.T., Dang M.H., Kim J.G., Yang Y.M., Lee D.W. Dentist Job Satisfaction: A Systematic Review and Meta-analysis. Int. Dent. J. 2021;71:369–377. doi: 10.1016/j.identj.2020.12.018
40 Alhajj M.N., Omar R., Khader Y., Celebić A., El Tantawi M., Folayan M.O., Al-Maweri S.A., Halboub E., Alkheraif A.A., de Sousa-Neto M.D., et al. Happiness among dentists: A multi-scale, multi-national study from 21 countries. Int. Dent. J. 2020;70:328–339. doi: 10.1111/idj.12579
41 Plaza-Ruíz S.P., Barbosa-Liz D.M., Agudelo-Suárez A.A. Impact of COVID-19 on the future career plans of dentists. Dent. Med. Probl. 2022;59:155–165. doi: 10.17219/dmp/143548
42 Salehiniya H., Hatamian S., Abbaszadeh H. Mental health status of dentists during COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. Health Sci. Rep. 2022;5:e617. doi: 10.1002/hsr2.617
43 Ramos-Gomez F.J. Changing the education paradigm in pediatric dentistry. J. Calif. Dent. Assoc. 2014;42:711–715.

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:
Сыздыкова Ажар Булатовна – PhD докторант 3 курса обучения по образовательной программе «Общественное здравоохранение», КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова. e-mail: azharachka@icloud.com. https://orcid.org/0000-0002-7973-2508. Телефон: 87013444123.
Тогузбаева Карлыгаш Кабдешевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая курсом профилактической медицины, КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г.Алматы, Казахстан; e-mail: toguzbaeva.k@kaznmu.kz, https://orcid.org/0009-0000-2063-8114
Сыздыкова Айман Булатовна – кандидат медицинских наук, врач высшей категории, старший преподаватель кафедры терапевтической и детской стоматологии НУО КРМУ, г.Алматы, Казахстан; https://orcid.org/0009-0007-1405-3647. e-mail: akbet61@mail.ru
Бекказинова Данара Булатовна – кандидат медицинских наук, менеджер по контролю качества ОСМК ТОО "INVIVO" (ИНВИВО), г.Алматы, Казахстан. e-mail: x5danara@mail.ru
Акылбеков Марат Жаксыбаевич – ассистент кафедры политики и менеджмента здравоохранения, КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г.Алматы, Казахстан. e-mail: akylbekov.m@kaznmu.kz.

Авторлар туралы мәліметтер:
Сыздыкова Ажар Булатовна – С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ «Қоғамдық денсаулық сақтау» білім беру бағдарламасы бойынша 3 курс PhD докторанты. e-mail: azharachka@icloud.com. https://orcid.org/0000-0002-7973-2508. Телефон: 87013444123.
Тогузбаева Карлыгаш Кабдешевна – С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ профилактикалық медицина курсының меңгерушісі, медицина ғылымдарының докторы, профессор; Алматы қ., Қазақстан. e-mail: toguzbaeva.k@kaznmu.kz, https://orcid.org/0009-0000-2063-8114
Сыздыкова Айман Булатовна – медицина ғылымдарының кандидаты, жоғары санатты дәрігер. ҚРМУ терапиялық және балалар стоматологиясы кафедрасының аға оқытушысы, Алматы қ., Қазақстан; https://orcid.org/0009-0007-1405-3647. e-mail: akbet61@mail.ru
Бекказинова Данара Булатовна – медицина ғылымдарының кандидаты, «INVIVO» ЖШС ОСМК (ИНВИВО) сапаны бақылау жөніндегі менеджері, Алматы қ., Қазақстан. e-mail: x5danara@mail.ru
Акылбеков Марат Жаксыбаевич – С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ денсаулық сақтау саясаты және менеджменті кафедрасының ассистенті,. Алматы қ., Қазақстан e-mail: akylbekov.m@kaznmu.kz.

Information about the authors:
Syzdykova Azhar Bulatovna – PhD student of the 3rd year of study in the educational program "Public Health", Asfendiyarov KazNMU. e-mail: azharachka@icloud.com. https://orcid.org/0000-0002-7973-2508. Phone: 87013444123.
Toguzbayeva Karlygash Kabdeshevna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the course of preventive medicine, Asfendiyarov KazNMU, Almaty, Kazakhstan; e-mail: toguzbaeva.k@kaznmu.kz, https://orcid.org/0009-0000-2063-8114
Syzdykova Aiman Bulatovna – Candidate of Medical Sciences, Doctor of the Highest Category, Senior Lecturer of the Department of Therapeutic and Pediatric Dentistry of the National Educational Institution of the KRMU, Almaty, Kazakhstan; https://orcid.org/0009-0007-1405-3647. e-mail: akbet61@mail.ru
Bekkazinova Danara Bulatovna - Candidate of Medical Sciences, Quality Control Manager OSMK LLP "INVIVO" (INVIVO), Almaty, Kazakhstan. e-mail: x5danara@mail.ru
Akylbekov Marat Zhaksybaevich –Assistant of the Department of Health Policy and Management, Asfendiyarov KazNMU, Almaty, Kazakhstan. e-mail: akylbekov.m @kaznmu.kz.

Алынды: 07.04.2023 / Қабылданды: 10.08.2023 / Онлайн жарияланды: 31.08.2023
УДК 614.254
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.76.57.026

А.Б. Сыздыкова[1], К.К. Тогузбаева[1], А.Б. Сыздыкова[2], Д.Б. Бекказинова[3], А.Д. Ахметжан[4]
[1]С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ, қоғамдық денсаулық кафедрасы, Алматы, Қазақстан
[2]Қазақстан-Ресей медициналық университеті, терапевтік және балалар стоматологиясы кафедрасы, Алматы, Қазақстан
[3]"INVIVO" (ИНВИВО) ЖШС, Алматы, Қазақстан
[4]С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ, денсаулық сақтау саясаты және менеджменті кафедрасы, Алматы, Қазақстан

АЛМАТЫ АЙМАҒЫНДАҒЫ СТОМАТОЛОГТАРДЫҢ ӨМІР САПАСЫН ЗЕРТТЕУ

Түйін: Медицина қызметкерлерінің өмір сүру сапасын зерттеу дүние жүзінде және Қазақстанда өзектілігін жоғалтпауда, бұл дәрігерлердің жұмыс істеу қабілетіне және еңбек жағдайларына қанағаттануына тән болуы мүмкін өмірдің көптеген аспектілерін түсіну қажеттілігін атап көрсетеді. Бұл мақалада Алматы аймағынан (Алматы қаласы, Алматы және Жетісу облыстары) 128 тіс дәрігері қатысқан SF-36 сауалнамасы арқылы жүргізілген әлеуметтік зерттеудің нәтижелері келтірілген.
55 жастан асқан стоматологтардың өмір сүру сапасының төмендеуі олардың жас әріптестерімен салыстырғанда барлық SF-36 шкалаларында анықталды (p <0,05). Облыстық көрсеткіштер сауалнаманың барлық 8 шкаласы бойынша қалалықтан төмен болғандығы есептелді.
Түйінді сөздер: өмір сапасы, тіс дәрігері, жұмыс жағдайы, сауалнама, SF-36.

А.Б. Сыздыкова[1], К.К. Тогузбаева[1], А.Б. Сыздыкова[2], Д.Б. Бекказинова[3], А.Д. Ахметжан[4]
[1]Кафедра общественного здоровья, КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г.Алматы, Казахстан
[2]Кафедра терапевтической и детской стоматологии НУО КРМУ, г.Алматы, Казахстан
[3]ОСМК ТОО "INVIVO" (ИНВИВО), г.Алматы, Казахстан
[4]Кафедра политики и менеджмента здравоохранения, КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г.Алматы, Казахстан

ИЗУЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ВРАЧЕЙ-СТОМАТОЛОГОВ АЛМАТИНСКОГО РЕГИОНА

Резюме: Изучение качества жизни медицинских работников не теряет своей актуальности как во всем мире, так и в Казахстане, что подчеркивает необходимость понимания многих аспектов жизни, которые могут характеризовать работоспособность врачей и удовлетворенность условиями труда. В данной статье представлены результаты социологического опроса, проведенного методом опроса SF-36 с участием 128 врачей-стоматологов из Алматинского региона (г. Алматы, Алматинская и Жетысуйская области).
Снижение качества жизни стоматологов старше 55 лет выявлено по всем шкалам SF-36 по сравнению с их более молодыми коллегами (p < 0,05). Подсчитано, что региональные показатели были ниже городских показателей по всем 8 шкалам опроса.
Ключевые слова: качество жизни, врач-стоматолог, условия труда, опросник, SF-36.

A.B. Syzdykova[1], K.K. Toguzbayeva[1], A.B. Syzdykova[2], D.B. Bekkazinova[3], A.D. Akhmetzhan[4]
[1]Department of Public Health, Asfendiyarov KazNMU, Almaty, Kazakhstan
[2]Department of Therapeutic and Pediatric Dentistry NUO KRMU, Almaty, Kazakhstan
[3]LLP "INVIVO" (INVIVO), Almaty, Kazakhstan
[4]Department of Health Policy and Management, Asfendiyarov KazNMU, Almaty, Kazakhstan

STUDYING THE DENTIST`S QUALITY OF LIFE IN THE ALMATY REGION

Resume: The study of the quality of life of medical workers does not lose its relevance both throughout the world and in Kazakhstan, which emphasizes the need to understand many aspects of life that can characterize the efficiency of doctors and satisfaction with working conditions. This article presents the results of a sociological survey conducted by the SF-36 survey method with the participation of 128 dentists from the Almaty region (Almaty city, Almaty and Zhetysu regions).
A decrease in the quality of life of dentists over 55 years of age was found on all SF-36 scales compared to their younger counterparts (p < 0.05). Calculated that regional scores were lower than city scores across all 8 survey scales.
Keywords: quality of life, dentist, working conditions, questionnaire, SF-36.

Кіріспе. Стоматологтардың өмір сапасының аспектілерін көрсету еңбекке қабілеттілікке және/немесе ауруларды диагностикалауға бағытталған дәстүрлі шаралардан асып түседі [1,2]. Бұл тақырыптың маңыздылығы әлемде және Қазақстанда мойындалуда, өмірдің көптеген аспектілерінде жұмыс істеу қабілетіне және стоматологтардың еңбек жағдайларына қанағаттануға тән болуы мүмкін зиянын түсіну қажеттілігіне баса назар аударады [3,4].

Қазіргі уақытта зерттеушілер әр топтардың өз денсаулығын жеке бағалауға үлкен мән береді, бұл оларға өмір сүру жағдайларының, жұмыстың, оқудың және аурудың, белгілі бір адамның өмір сүру сапасына әсерін дәлірек түсіндіруге мүмкіндік береді [5, 6, 7]. Дәрігерлердің кәсіби қызметін өзін-өзі бағалауы туралы мәліметтер де ерекше қызығушылық тудырады [8]. Стоматологтардың кәсіби қызметі миопияның, тірек-қимыл аппаратының бұзылуының дамуына ықпал ететіні анықталды [9].

Денсаулық жағдайының оңтайлы көрсеткіштері фонында кәсіби қызметті барынша белсендіруге, мамандардың өз жұмысына қанағаттануына көңіл бөлу стоматологиялық профильдегі медицина қызметкерлерінің жұмысының тиімділігін арттырудың маңызды құрамдас бөліктерінің бірі болып табылады [10, 11]. Бұл факторлар медициналық көмектің сапасына тікелей әсер етіп, денсаулық сақтау құрылымындағы кадрларды дайындап, аймақтарға бөлуді анықтайды [11, 12].

Бұл зерттеудің мақсаты Алматы қаласы, Алматы және Жетісу облыстарындағы тіс дәрігерлерінің өмір сүру сапасын зерттеу болды.

Зерттеу нәтижелері қазіргі заманғы медицина үшін өте маңызды мәселені шешуге, атап айтқанда, тіс дәрігерлерінің кәсіби және жеке өміріндегі қауіпсіздігін, денсаулығын және әл-ауқатын қамтамасыз етуге бағытталатын болады.

Материалдар мен тәсілдер

Жұмыста әлеуметтік әдіс – анонимді сауалнама қолданылды, оған 128 респондент қатысты. Зерттеу объектісі – Алматы қаласы, Алматы және Жетісу облыстарының еңбекке жарамды жастағы тіс дәрігері. Барлық қатысушылар сауалнама сұрақтарына электронды нысан арқылы және жасырын түрде жауап берді, оның алдында зерттеу туралы ақпаратты оқып, зерттеуге қатысуға келісімін берді.

Бастапқы материалды жинау үшін SF-36 сауалнамасы қолданылды. Бұл құрал 36 пункттен денсаулық жағдайына қысқаша шолу болып табылады және 8 шкала немесе денсаулық тұжырымдамасын сандық түрде көрсетеді [13]. Келесі шкалалар ажыратылады: физикалық (ФҚ) және рөлдік физикалық қызмет (РФҚ), ауру сезімі (АС), жалпы денсаулық (ЖД), өміршеңдік (Ө), әлеуметтік қызмет (ӘҚ), рөлдік эмоционалдық қызмет (РЭҚ), психикалық денсаулық (ПД). Бағалау көрсеткіштің мәні неғұрлым жоғары болса (0-ден 100 баллға дейін) осы шкала бойынша өмір сапасының деңгейі соғұрлым жоғары болады. Жалпы, сауалнама шкалалары денсаулықтың физикалық (ФҚ, РФҚ, АС, ЖД) және психологиялық (Ө, ӘҚ, РЭҚ, ЖД) компоненттерін көрсетеді.

Сауалнама 2022 жылдың маусымынан желтоқсанына дейін Алматы қаласындағы стоматологиялық емханаларда жүргізілді. Зерттеуге 25-60 жас аралығындағы (орташа жасы 36,55±10,54 жас) 128 стоматолог (71 ер, 57 әйел) қатысты. Оның ішінде 68 тіс дәрігері Алматы қаласында, 31-і Алматы облысында, 29-ы Жетісу облысында тұрады. Екі аймақтың әрқайсысында респонденттердің саны көп емес болғандықтан, олар салыстыру үшін бір аймақтық топқа (n = 60) қосылды. Өмір сапасын зерттеу үшін RAND SF-36 жалпы сауалнамасы қолданылды [6]. SF-36 сауалнамасының орыс тіліндегі нұсқасы Этносаралық өмір сапасын зерттеу орталығының (Санкт-Петербург) ашық түрде қолжетімді дереккөзден алынған. Қазақ тіліндегі нұсқасы зерттеушілермен аударылып, 5 қазақ тілді дәрігерде сыналды. Нұсқаның валидтілігі дәлелденгеннен соң, сауалнама таратылды.

Статистикалық талдау жұптастырылған Студент/Манн-Уитни сынағы, ANOVA (Краскал-Уоллис критериі), Жалпыланған сызықтық модельдер (GZLM) және χ2 сынағы арқылы жүргізілді.

Нәтижелер

Респонденттердің 55,5%-ы (n = 71) ерлер, 45,5%-ы (n = 57) әйелдер болды. Қатысушылардың жас ерекшеліктері келесідей болды: 25–34 жас (n = 44), 35–44 жас (n = 45), 45–54 жас (n = 28) және 55 жастан жоғары (n = 11).

Медициналық қызметкерлердің жас құрылымын зерттеу стоматологиялық қызметтің өндірістік әлеуетін бағалау тұрғысынан ерекше қызығушылық тудырады.

Біліктілік санаттарының бөлінуі келесідей берілген: жоғары санаттағы біліктілік 34 (26,5%) дәрігерде; бірінші – 26 (20,3%); екінші – 20 (15,6%); біліктілік санаты жоқ – 48 (37,5%) дәрігер болды.

Стоматологтар іріктеуіндегі әйелдердің (81,56) өмір сапасының көрсеткіштері физикалық белсенділік шкаласы бойынша ерлерге (91,52) қарағанда статистикалық тұрғыдан айтарлықтай төмен, психикалық денсаулық шкаласы бойынша ерлерге (61,91) қарағанда төмен (52,90) болып шықты ($p<0,05$). Басқа шкалаларда айырмашылықтар болған жоқ (1-кесте).

Дәрігерлердің жасына байланысты өмір сүру сапасын салыстырмалы талдау (2-кесте) топпен салыстырғанда 55 жастан асқан дәрігерлер тобында басқа жастар тобындағы дәрігерлермен салыстырғанда ($p \leq 0,05$) ФҚ, ПД және ЖД шкаласы бойынша ең төмен баллдарды көрсетті. ЖД және ПД шкаласы бойынша бір топтағы дәрігерлерде көрсеткіштердің айтарлықтай төмендеуі байқалды. Яғни, бұл топтағы тіс дәрігерлері денсаулықтың физикалық (ФҚ, РФҚ, ЖД шкалалары) және психологиялық (Ө және ПД шкалалары) құрамдас бөлігінен зардап шегеді. 45-54 жастағы дәрігерлер басқа топтардағы дәрігерлермен салыстырғанда ЖД шкаласы бойынша ең төмен көрсет-

кіштерге ие болды (60,31; p ≤ 0,05). Сонымен қатар, ЖД төмен көрсеткіштері (66,33) 45-54 жас аралығындағы тіс дәрігерлерінде тіркелді. Яғни, бұл жас ұлғайған сайын стоматологтардың денсаулық көрсеткіштерінің нашарлайтындығын көрсетеді. Сондай-ақ, 25-34 жастағы топпен салыстырғанда 35-44 жастағы дәрігерлер тобындағы ПД шкаласы бойынша ең төменгі көрсеткіштерте тұрғаны назар аударады (55,40 пен 56,43 салыстырғанда; p = 0,04).

Стоматологтардың өмір сапасының көрсеткіштерін салыстыру үшін тұрғылықты жеріне байланысты іріктеу қала (Алматы) және облыс (Алматы және Жетісу облыстары) болып 2 топқа бөлінді (3-кесте). Жасы және өмір сапасының көрсеткіштерін (Краскал-Уоллис сынағы және GZLM), сондай-ақ тұрғылықты жеріне сәйкес салыстырған кезде, бағалау көрсеткіштері алынғанымен, айырмашылықтар табылған жоқ. Облыстық көрсеткіштер сауалнаманың барлық 8 шкаласы бойынша қалалықтан төмен болды.

Алынған нәтижелер бойынша өмір сапасының максималды көрсеткіштері ФҚ (85,0 ± 12,83) және РФҚ (77,25 ± 33,42) шкаласы бойынша, ең төменгісі ПД (58,40 ± 12,9), ЖД (60,14 ± 14,44) және РЭҚ (60,39 ± 28,5) болды. Стоматологтар арасында шкала бойынша көрсет-

Кесте 1 – Тіс дәрігерлерінің өмір сүру сапасының орташа көрсеткіштері (жыныстық ерекшеліктер)

SF-36 шкаласы	Ерлер (n = 71)		Әйелдер (n = 57)		p
	Орта мәні	SD	Орта мәні	SD	
ФҚ	91,52	7,18	81,56	15,21	0,038
РФҚ	72,10	32,15	71,18	31,68	0,522
АС	80,61	12,42	79,21	20,07	0,531
ЖД	61,16	17,34	60,00	18,56	0,019
Ө	62,24	18,73	60,52	19,73	0,102
ӘҚ	70,36	21,52	70,88	22,94	0,595
РЭҚ	62,74	34,64	69,70	36,12	0,564
ПД	61,91	18,14	52,90	14,97	0,031

Кесте 2 – Әртүрлі жас топтарындағы стоматологтардың өмір сапасының орташа көрсеткіштері

Жасы	25–34 (n = 44)		35–44 (n = 45)		45–54 (n = 28)		≥ 55 (n = 11)		p*
SF-36 шкаласы	Орта мәні	SD	Орта мәні	SD	Орта мәні	SD	Орта мәні	SD	
ФҚ	88,48	7,85	86,71	10,76	79,72	14,91	72,81	21,00	0,003
РФҚ	81,74	23,71	70,45	39,75	75,00	36,16	59,87	31,00	0,018
АС	80,04	12,61	71,41	17,31	79,16	20,42	62,54	22,45	0,016
ЖД	75,31	18,09	69,21	17,44	66,33	17,31	60,31	19,98	0,019
Ө	65,26	21,08	55,82	13,53	57,87	20,60	50,88	15,44	0,021
ӘҚ	74,21	25,44	58,40	27,11	74,12	21,78	63,44	20,20	0,111
РЭҚ	72,30	31,17	61,23	40,21	65,33	37,10	55,35	32,33	0,321
ПД	56,43	18,21	55,40	15,50	62,67	16,01	56,87	14,78	0,025

Кесте 3 – Қала (Алматы) және облыс (Алматы және Жетісу) тіс дәрігерлерінің өмір сүру сапасының орташа көрсеткіштері.

SF-36 шкаласы	Қала		Облыс	
	Орта мәні	SD	Орта мәні	SD
ФҚ	85,00	12,83	83,18	7,89
РФҚ	77,25	33,42	70,25	23,83
АС	76,90	19,25	75,39	18,51
ЖД	64,13	19,12	60,14	14,44
Ө	61,36	17,52	61,07	14,10
ӘҚ	69,51	20,67	66,01	16,30
РЭҚ	63,21	33,71	59,39	28,50
ПД	58,44	17,12	58,40	12,19

кіштерді бөлу сипаты Алматы қаласы тұрғындарының өмір сүру сапасын халықтық зерттеу шеңберінде алынған мәліметтермен сәйкес келеді [3].

Стоматологтар арасында және РФҚ және ЖД шкаласы бойынша салыстыру тобында көрсеткіштерде статистикалық маңызды айырмашылықтар бар. РФҚ бойынша қала тұрғындарындағы көрсеткіш 77,45 ± 33,42, ауыл тұрғындарында 70,25 ± 23,83 болса, РЭҚ шкаласында 63,21 ± 33,71-мен салыстырғанда 59,39 ± 28,50 төмендігі байқалады ($p < 0,05$).

Осылайша, ФҚ, РФҚ және АС шкаласы бойынша бағаланатын денсаулықтың физикалық құрамдас бөлігі екі шкала бойынша максималды көрсеткіштермен (ФҚ және РФҚ), ПД және РЭҚ бойынша төмен көрсеткіштер бойынша көрсетілді.

Ұжымдағы әлеуметтік-психологиялық климатты респонденттердің көпшілігі қолайлы деп бағалайды. Жұмыс кезінде және 22 (48,9%) дәрігердің басынан өткерген қызметкерлердің жұмыстың соңында жүйке-эмоционалдық табиғатының шаршауына назар аударылады (немқұрайлылық, зейіннің алшақтығы, мазасыздану және ашуланшақтық сезімдерінің пайда болуы және т.б.). Физикалық шаршау (қозғалыс жеңілдігінің жоғалуы, бұлшықеттерде ауырсынудың пайда болуы, қозғалыстардың координациясының бұзылуы) 23 (51,1%) тіс дәрігерінде кездескен.

Талқылау

Өмір сапасының құрамдас бөліктерінің бірі еңбек етудегі өмір сапасы – ұйымдағы қызметі арқылы адамның әл-ауқатының деңгейі мен дәрежесін, әлеуметтік және рухани дамуын жан-жақты сипаттайтын интегралды ұғым [14]. Еңбек өмірінің сапасының деңгейін анықтау үшін ең маңыздыларына лайықты жұмыс орны, кәсіби өсу мүмкіндігі, қауіпсіз еңбек жағдайлары, жұмыстың пайдалылығы, кәсіпорынның әлеуметтік инфрақұрылымы, еңбекті ұйымдастыру деңгейі мен мазмұны, еңбегі үшін әділ сыйақы, қызметкерді құқықтық қорғау жатады [15]. Денсаулық сақтау саласындағы еңбек адам еңбек қызметінің ең күрделі және жауапты түрлерінің бірі болып табылады [16]. Ол зейінділікті, төзімділікті және жоғары жұмыс қабілеттілігін талап ететін психологиялық стресстің жоғары деңгейімен сипатталады [17]. Дәрігердің жұмысына тән ерекшеліктер (ұйқының болмауы, күйзеліс, шаршау және т.б.) оның мінез-құлқына, қарым-қатынасына, оқу және шешім қабылдау қабілетіне теріс салдары болуы мүмкін, бұл жалпы өмір сүру сапасының төмендеуіне әкеледі [18]. Өмір сапасы стоматологтардың жеке ерекшеліктеріне де, стоматологиялық клиникалардағы жұмыс орындарындағы жұмыс жағдайлары мен сипатына да байланысты болуы мүмкін деп болжауға болады. Мұның барлығын, әрине, Алматы аймағындағы стоматологиялық қызметін жетілдіру барысында ескеріп, қолдануға болады.

Қорытынды. Тіс дәрігерлерінің өмір сүру сапасын зерттеу жыныстық және ішінара жас бойынша жеке көрсеткіштердегі күтілетін айырмашылықтардан басқа, назар аударатын кейбір белгілерді анықтауға мүмкіндік берді. Осылайша, 35-44 жас пен 25-34 жастағы дәрігерлер тобындағы ПД шкаласы бойынша ең төменгі көрсеткіштерте тұрғаны назар аударады. Облыстық көрсеткіштер сауалнаманың барлық 8 шкаласы бойынша қалалықтан төмен болғандығы қала жағдайының жоғары болатындығын көрсетеді. Алынған нәтижелер мен әдебиеттер деректері денсаулық сақтау жүйесінде адам ресурстарын қолдауға бағытталған механизмдерді әзірлеу және адам ресурстары мәселелерін зерттеудің өзектілігін растайды. Әртүрлі мамандықтағы дәрігерлердің өмір сүру сапасын кешенді зерттеулер қажет, бұл стоматологтардың өмір сапасын жақсарту бағдарламасын жасауға, әсіресе облыс аймағында және жасы ұлғайған дәрігерлерге қолайлы жағдай жасауға мүмкіндік береді.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1 Bud M, Jitaru S, Lucaciu O, Korkut B, Dumitrascu-Timis L, Ionescu C, Cimpean S, Delean A. The advantages of the dental operative microscope in restorative dentistry. Med Pharm Rep. 2021 Jan;94(1):22-27. doi: 10.15386/mpr-1662. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33629044; PMCID: PMC7880065.

2 Sozkes S, Olszewska-Czyż I. Effects of COVID-19 Pandemic on Working Conditions of Dentists in Poland and Turkey. Medicina (Kaunas). 2021 Oct 11;57(10):1082. doi: 10.3390/medicina57101082. PMID: 34684119; PMCID: PMC8541553.

3 Султанова Э.И. Комплексная оценка качества жизни врачей-стоматологов // Вестник КазНМУ. 2018. №1. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/kompleksnaya-otsenka-kachestva-zhizni-vrachey-stomatologov (дата обращения: 19.02.2023).

4 Meyerson J, Gelkopf M, Eli I, Uziel N. Burnout and professional quality of life among Israeli dentists: the role of sensory processing sensitivity. Int Dent J. 2020 Feb;70(1):29-37. doi: 10.1111/idj.12523. Epub 2019 Sep 27. PMID: 31560417; PMCID: PMC9379207.

5 Turska-Szybka A, Prokopczyk M, Winkielman P, Olczak-Kowalczyk D. Knowledge and Attitude of Polish Dental Healthcare Professionals during the COVID-19 Pandemic. Int J Environ Res Public Health. 2021 Nov 18;18(22):12100. doi: 10.3390/ijerph182212100. PMID: 34831856; PMCID: PMC8621051.

6 Цыба Николай Николаевич, Ионова Т.И., Лазарева Ольга Вениаминовна, Никитина Т.П., Порфирьева Н.М., Петрова А.Н., Гармаева Т.Ц., Туркина А.Г. Качество жизни врачей-гематологов Российской Федерации по данным опросника Rand SF-36 // Клиническая онкогематология. 2020. №4. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/kachestvo-zhizni-vrachey-gematologov-rossiyskoy-federatsii-po-dannym-oprosnika-rand-sf-36 (дата обращения: 19.02.2023).

7 Singh P., Aulak D.S., Mangat S.S., Aulak M.S. Systematic review: Factors contributing to burnout in dentistry. Occup. Med. 2016;66:27–31. doi: 10.1093/occmed/kqv119

8 Donatres Giraldo J.A., Rojas Amador M.A., Jiménez Barbosa W.G. Quality of Life of Dentists in Colombia. Exploratory Literature Review. Univ. Odontol. 2017;36:9. doi: 10.11144/Javeriana.uo36-76.cvoc.

9 Lietz J, Kozak A, Nienhaus A. Prevalence and occupational risk factors of musculoskeletal diseases and pain among dental professionals in Western countries: A systematic literature review and meta-analysis. PLoS One. 2018 Dec 18;13(12):e0208628. doi: 10.1371/journal.pone.0208628. PMID: 30562387; PMCID: PMC6298693.

10 López R.V., Sierra J.L., Díaz S.P., Agudelo H.B. Quality of working life for dentists in Antioquia 2011–2012. Rev. Salud Publica. 2020;20:684–691. doi: 10.15446/rsap.V20n6.52054.

11 Muñoz-Pino N., Tibaná-Guisao A.E., Cardona-Hincapié J.D., Hurtado-Aristizábal A., Agudelo-Suárez A.A. Factors associated to quality of life of orthodontists graduated from a public university (1993–2016): A mixed-methods approach. Dent. Press. J. Orthod. 2020;25:23e1–23e12. doi: 10.1590/2177-6709.25.5.23.e1-12.onl.
12 Nicolau B., Castonguay G., Levine A., Hong Q., Participants S.I., Pluye P. Applied Mixed Methods in Oral Health Research: Importance and Example of a Training Program. JDR Clin. Transl. Res. 2017;2:206–210. doi: 10.1177/2380084417705823
13 Kelly A, Rush J, Shafonsky E, Hayashi A, Votova K, Hall C, Piccinin AM, Weber J, Rast P, Hofer SM. Detecting short-term change and variation in health-related quality of life: within- and between-person factor structure of the SF-36 health survey. Health Qual Life Outcomes. 2015 Dec 21;13:199. doi: 10.1186/s12955-015-0395-1. PMID: 26690802; PMCID: PMC4687353.
14 Alhajj M.N., Omar R., Khader Y., Celebić A., El Tantawi M., Folayan M.O., Al-Maweri S.A., Halboub E., Alkheraif A.A., de Sousa-Neto M.D., et al. Happiness among dentists: A multi-scale, multi-national study from 21 countries. Int. Dent. J. 2020;70:328–339. doi: 10.1111/idj.12579
15 Marklund S., Huang K., Zohouri D., Wahlström J. Dentists working conditions—Factors associated with perceived workload. Acta Odontol. Scand. 2021;79:296–301. doi: 10.1080/00016357.2020.1849791
16 Stopa S. R., Malta D. C., Monteiro C. N., Szwarcwald C. L., Goldbaum M., Cesar C. L. G. Use of and access to health services in Brazil, 2013 National Health Survey. Revista de Saúde Pública . 2017;51(supplement 1) doi: 10.1590/S1518-8787.2017051000074
17 Mendes S. R., Martins R. C., Mambrini J. V. M., et al. Using Item Response Theory to evaluate the psychometric characteristics of questions in a Brazilian programme and the performance of dental teams in primary care. PLoS One . 2019;14(5, article e0217249) doi: 10.1371/journal.pone.0217249.
18 Le V.N.T., Dang M.H., Kim J.G., Yang Y.M., Lee D.W. Dentist Job Satisfaction: A Systematic Review and Meta-analysis. Int. Dent. J. 2021;71:369–377. doi: 10.1016/j.identj.2020.12.018

REFERENCES

1 Bud M, Jitaru S, Lucaciu O, Korkut B, Dumitrascu-Timis L, Ionescu C, Cimpean S, Delean A. The advantages of the dental operative microscope in restorative dentistry. Med Pharm Rep. 2021 Jan;94(1):22-27. doi: 10.15386/mpr-1662. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33629044; PMCID: PMC7880065.
2 Sozkes S, Olszewska-Czyż I. Effects of COVID-19 Pandemic on Working Conditions of Dentists in Poland and Turkey. Medicina (Kaunas). 2021 Oct 11;57(10):1082. doi: 10.3390/medicina57101082. PMID: 34684119; PMCID: PMC8541553.
3 Султанова Э.И. Комплексная оценка качества жизни врачей-стоматологов // Вестник КазНМУ. 2018. №1. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/kompleksnaya-otsenka-kachestva-zhizni-vrachey-stomatologov (дата обращения: 19.02.2023).
4 Meyerson J, Gelkopf M, Eli I, Uziel N. Burnout and professional quality of life among Israeli dentists: the role of sensory processing sensitivity. Int Dent J. 2020 Feb;70(1):29-37. doi: 10.1111/idj.12523. Epub 2019 Sep 27. PMID: 31560417; PMCID: PMC9379207.
5 Turska-Szybka A, Prokopczyk M, Winkielman P, Olczak-Kowalczyk D. Knowledge and Attitude of Polish Dental Healthcare Professionals during the COVID-19 Pandemic. Int J Environ Res Public Health. 2021 Nov 18;18(22):12100. doi: 10.3390/ijerph182212100. PMID: 34831856; PMCID: PMC8621051.
6 Цыба Николай Николаевич, Ионова Т.И., Лазарева Ольга Вениаминовна, Никитина Т.П., Порфирьева Н.М., Петрова А.Н., Гармаева Т.Ц., Туркина А.Г. Качество жизни врачей-гематологов Российской Федерации по данным опросника Rand SF-36 // Клиническая онкогематология. 2020. №4. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/kachestvo-zhizni-vrachey-gematologov-rossiyskoy-federatsii-po-dannym-oprosnika-rand-sf-36 (дата обращения: 19.02.2023).
7 Singh P., Aulak D.S., Mangat S.S., Aulak M.S. Systematic review: Factors contributing to burnout in dentistry. Occup. Med. 2016;66:27–31. doi: 10.1093/occmed/kqv119
8 Donatres Giraldo J.A., Rojas Amador M.A., Jiménez Barbosa W.G. Quality of Life of Dentists in Colombia. Exploratory Literature Review. Univ. Odontol. 2017;36:9. doi: 10.11144/Javeriana.uo36-76.cvoc.
9 Lietz J, Kozak A, Nienhaus A. Prevalence and occupational risk factors of musculoskeletal diseases and pain among dental professionals in Western countries: A systematic literature review and meta-analysis. PLoS One. 2018 Dec 18;13(12):e0208628. doi: 10.1371/journal.pone.0208628. PMID: 30562387; PMCID: PMC6298693.
10 López R.V., Sierra J.L., Díaz S.P., Agudelo H.B. Quality of working life for dentists in Antioquia 2011–2012. Rev. Salud Publica. 2020;20:684–691. doi: 10.15446/rsap.V20n6.52054.
11 Muñoz-Pino N., Tibaná-Guisao A.E., Cardona-Hincapié J.D., Hurtado-Aristizábal A., Agudelo-Suárez A.A. Factors associated to quality of life of orthodontists graduated from a public university (1993–2016): A mixed-methods approach. Dent. Press. J. Orthod. 2020;25:23e1–23e12. doi: 10.1590/2177-6709.25.5.23.e1-12.onl.
12 Nicolau B., Castonguay G., Levine A., Hong Q., Participants S.I., Pluye P. Applied Mixed Methods in Oral Health Research: Importance and Example of a Training Program. JDR Clin. Transl. Res. 2017;2:206–210. doi: 10.1177/2380084417705823
13 Kelly A, Rush J, Shafonsky E, Hayashi A, Votova K, Hall C, Piccinin AM, Weber J, Rast P, Hofer SM. Detecting short-term change and variation in health-related quality of life: within- and between-person factor structure of the SF-36 health survey. Health Qual Life Outcomes. 2015 Dec 21;13:199. doi: 10.1186/s12955-015-0395-1. PMID: 26690802; PMCID: PMC4687353.
14 Alhajj M.N., Omar R., Khader Y., Celebić A., El Tantawi M., Folayan M.O., Al-Maweri S.A., Halboub E., Alkheraif A.A., de Sousa-Neto M.D., et al. Happiness among dentists: A multi-scale, multi-national study from 21 countries. Int. Dent. J. 2020;70:328–339. doi: 10.1111/idj.12579
15 Marklund S., Huang K., Zohouri D., Wahlström J. Dentists working conditions—Factors associated with perceived workload. Acta Odontol. Scand. 2021;79:296–301. doi: 10.1080/00016357.2020.1849791
16 Stopa S. R., Malta D. C., Monteiro C. N., Szwarcwald C. L., Goldbaum M., Cesar C. L. G. Use of and access to health services in Brazil, 2013 National Health Survey. Revista de Saúde Pública . 2017;51(supplement 1) doi: 10.1590/S1518-8787.2017051000074
17 Mendes S. R., Martins R. C., Mambrini J. V. M., et al. Using Item Response Theory to evaluate the psychometric characteristics of questions in a Brazilian programme and the performance of dental teams in primary care. PLoS One . 2019;14(5, article e0217249) doi: 10.1371/journal.pone.0217249.
18 Le V.N.T., Dang M.H., Kim J.G., Yang Y.M., Lee D.W. Dentist Job Satisfaction: A Systematic Review and Meta-analysis. Int. Dent. J. 2021;71:369–377. doi: 10.1016/j.identj.2020.12.018

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:
Сыздыкова Ажар Булатовна – PhD докторант 3 курса обучения по образовательной программе «Общественное здравоохранение», КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова. e-mail: azharachka@icloud.com. https://orcid.org/0000-0002-7973-2508. Телефон: 87013444123.
Тогузбаева Карлыгаш Кабдешевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая курсом профилактической медицины, КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г.Алматы, Казахстан; e-mail: toguzbaeva.k@kaznmu.kz, https://orcid.org/0009-0000-2063-8114
Сыздыкова Айман Булатовна – кандидат медицинских наук, врач высшей категории, старший преподаватель кафедры терапевтической и детской стоматологии НУО КРМУ, г.Алматы, Казахстан; https://orcid.org/0009-0007-1405-3647. e-mail: akbet61@mail.ru
Бекказинова Данара Булатовна – кандидат медицинских наук, менеджер по контролю качества ОСМК ТОО "INVIVO" (ИНВИВО), г.Алматы, Казахстан. e-mail: x5danara@mail.ru
Ахметжан Ануар Дулатулы – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры политики и менеджмента здравоохранения, КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г.Алматы, Казахстан. e-mail: ahmetzhan.a@kaznmu.kz

Авторлар туралы ақпарат:
Сыздықова Ажар Булатқызы – «Қоғамдық денсаулық сақтау» білім беру бағдарламасы бойынша 3 курстың PhD докторанты, атындағы ҚазҰМУ. С.Д. Асфендияров. электрондық пошта: azharachka@icloud.com. https://orcid.org/0000-0002-7973-2508. Телефон: 87013444123.
Тоғызбаева Қарлығаш Қабдешқызы – медицина ғылымдарының докторы, профессор, медицина профилактикасы курсының меңгерушісі, атындағы ҚазҰМУ. С.Д. Асфендияров, Алматы, Қазақстан; e-mail: toguzbaeva.k@kaznmu.kz, https://orcid.org/0009-0000-2063-8114
Сыздықова Айман Булатқызы – медицина ғылымдарының кандидаты, жоғары санатты докторы, ҚРМУ Ұлттық білім беру мекемесінің терапиялық және балалар стоматологиясы кафедрасының аға оқытушысы, Алматы қ., Қазақстан; https://orcid.org/0009-0007-1405-3647. e-mail: akbet61@mail.ru
Бекказинова Данара Булатовна – медицина ғылымдарының кандидаты, ОСМК «INVIVO» ЖШС (INVIVO) сапаны бақылау жөніндегі менеджері, Алматы қ., Қазақстан. e-mail: x5danara@mail.ru
Ахметжан Әнуар Дулатұлы – медицина ғылымдарының кандидаты, «Денсаулық сақтау саясаты және менеджмент» кафедрасының ассистенті, атындағы ҚазҰМУ. С.Д. Асфендияров, Алматы, Қазақстан. e-mail: ahmetzhan.a@kaznmu.kz

Information about the authors:
Syzdykova Azhar Bulatovna - PhD doctoral student of the 3rd year of study in the educational program "Public Health", KazNMU named after. S.D. Asfendiyarov. e-mail: azharachka@icloud.com. https://orcid.org/0000-0002-7973-2508. Phone: 87013444123.
Toguzbayeva Karlygash Kabdeshevna - Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the course of preventive medicine, KazNMU named after. S.D. Asfendiyarov, Almaty, Kazakhstan; e-mail: toguzbaeva.k@kaznmu.kz, https://orcid.org/0009-0000-2063-8114
Syzdykova Aiman Bulatovna - Candidate of Medical Sciences, Doctor of the Highest Category, Senior Lecturer of the Department of Therapeutic and Pediatric Dentistry of the National Educational Institution of the KRMU, Almaty, Kazakhstan; https://orcid.org/0009-0007-1405-3647. e-mail: akbet61@mail.ru
Bekkazinova Danara Bulatovna - Candidate of Medical Sciences, Quality Control Manager OSMK LLP "INVIVO" (INVIVO), Almaty, Kazakhstan. e-mail: x5danara@mail.ru
Akhmetzhan Anuar Dulatuly - Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Health Policy and Management, KazNMU named after. S.D. Asfendiyarov, Almaty, Kazakhstan. e-mail: ahmetzhan.a@kaznmu.kz.

Received: 05.04.2023 / Accepted: 11.08.2023 / Published online: 31.08.2023
UDC: 615.32:582.635.3
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.93.52.027

N.N. Zhumabayev[1], K.S. Zhakipbekov[1], N.Zh. Zhumabayev[2], O.V. Posylkina[3], S.K. Tulemissov[4], N.Ye. Konash[1]
[1] NpJSC «Kazakh National Medical University named after S.D Asfendiyarov», Almaty, Kazakhstan
[2] NpJSC «South Kazakhstan Medical Academy», Shymkent city, Kazakhstan
[3] «National Pharmaceutical University», Kharkiv city, Ukraine
[4] LLP «Zhanga Daua», Shymkent city, Kazakhstan

EXTRACT FROM WHITE MULBERRY (MORUS ALBA L.) FRUIT BY ULTRASOUND METHOD AND DETERMINATION OF ITS COMPONENT COMPOSITION

Resume: The main feature of the pharmaceutical market of the Republic of Kazakhstan is a very high import dependence. In the structure of the pharmaceutical market, only about 13-15% of medicines included in the Register of the Republic of Kazakhstan are produced by domestic manufacturers, which proves that almost 85-87% of our country's pharmaceutical products are imported. Therefore, providing the domestic market of the pharmaceutical industry of the Republic of Kazakhstan with domestic drugs is one of the important issues. The optimal solution to this problem is the creation of drugs based on new plant materials. Today, plants are one of the most important sources of medicines used in various fields of medical practice. There are many types of plant raw materials in the Republic of Kazakhstan that have not been fully studied. In this regard, the most promising direction for the formation of the domestic pharmaceutical industry in modern conditions is the rapid development of phytochemical production. Substances and preparations prepared based on domestic medicinal plant materials are much cheaper than imported preparations, which ensures their availability for a significant part of the population. One of these plants is white mulberry (Morus Alba L.) - medicinal plant material.
The article describes the technological parameters of the extraction of white mulberry fruits (Morus Alba L.) by a modern ultrasonic method, the component and elemental compositions of the obtained extract are determined. Currently, in the pharmaceutical market, phytopreparations made from medicinal plant materials are widely used for the treatment and prevention of aura in the human body. Therefore, the extraction of biologically active substances (BAS) from medicinal plant materials is an actual task.
Keywords: White mulberry, Morus Alba L., ultrasonic extract, component composition, elemental composition.

Н.Н. Жумабаев[1], К.С. Жакипбеков[1], Н.Ж. Жумабаев[2], О.В. Посылкина[3], С.К. Тулемисов[4], Н.Е. Конаш[1]
[1]«С.Д.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Алматы қ. , Қазақстан
[2] «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ, Шымкент қ. , Қазақстан
[3] «Ұлттық фармацевтикалық университеті», Харьков қ., Украина
[4] «Zhanga Daua» ЖШС, Шымкент қ. , Қазақстан

УЛЬТРАДЫБЫСТЫҚ ӘДІСПЕН АҚ ТҰТ ЖЕМІСІНЕН (MORUS ALBA L.) СЫҒЫНДЫ АЛУ ЖӘНЕ ОНЫҢ КОМПОНЕНТТІК ҚҰРАМЫН АНЫҚТАУ

Түйін: Қазақстан Республикасының фармацевтикалық нарығының басты ерекшелігі импортқа өте жоғары тәуелділік болып табылады. Фармацевтикалық нарық құрылымында Қазақстан Республикасының тізіліміне енгізілген дәрілік заттардың шамамен 13-15% ғана отандық өндірушілер өндіреді, бұл біздің еліміздің

Н.Н. Жумабаев[1], К.С. Жакипбеков[1], Н.Ж. Жумабаев[2], О.В. Посылкина[3], С.К. Тулемисов[4], Н.Е. Конаш[1]
[1]НАО «Казахский национальный медицинский университет им.С.Д.Асфендиярова», г.Алматы, Республика Казахстан
[2]НАО «Южно-Казахстанская медицинская академия», г. Шымкент, Республика Казахстан
[3] «Национальный фармацевтический университет», г.Харьков, Украина
[4] ТОО «Zhanga Daua», г. Шымкент, Республика Казахстан

ПОЛУЧЕНИЕ ЭКСТРАКТА ИЗ ПЛОДОВ ШЕЛКОВИЦЫ БЕЛОЙ (MORUS ALBA L.) УЛЬТРАЗВУКОВЫМ МЕТОДОМ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЕГО КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА

Резюме: Главной особенностью фармацевтического рынка Республики Казахстан является очень высокая импортозависимость. В структуре фармацевтического рынка лишь около 13-15% лекарственных средств, включенных в Реестр Республики Казахстан, производятся отечественными производителями, что дока-

фармацевтикалық өнімдерінің 85-87% импортталатынын дәлелдейді. Сондықтан Қазақстан Республикасының фармацевтика өнеркәсібінің ішкі нарығын отандық препараттармен қамтамасыз ету маңызды мәселелердің бірі болып табылады. Бұл мәселенің оңтайлы шешімі-жаңа өсімдік шикізаттары негізінде дәрідәрмектер ойлап табу. Бүгінгі таңда өсімдіктер медициналық тәжірибенің әртүрлі салаларында қолданылатын дәрілік заттардың маңызды көздерінің бірі болып табылады. Қазақстан Республикасында өсімдік шикізатының көптеген түрлері бар, олар толық зерттелмеген. Осыған байланысты қазіргі жағдайда отандық фармацевтикалық өнеркәсіпті қалыптастырудың ең перспективалы бағыты фитохимиялық өндірістің қарқынды дамуы болып табылады. Отандық дәрілік өсімдік шикізаты негізінде дайындалған субстанциялар мен препараттар импорттық препараттарға қарағанда едәуір арзан, бұл олардың халықтың едәуір бөлігі үшін қолжетімділігін қамтамасыз етеді. Осындай өсімдіктердің бірі - ақ тұт (Morus Alba L.) - дәрілік өсімдік шикізаты.

Мақалада заманауи ультрадыбыстық әдіспен ақ тұт жемісін (Morus Alba L.) алудың технологиялық параметрлері сипатталған, алынған сығындының компоненттері мен элементтері анықталған. Қазіргі уақытта фармацевтикалық нарықта адам ағзасындағы аураны емдеу және алдын алу үшін дәрілік өсімдік шикізатынан жасалған фитопрепараттар кеңінен қолданылады. Сондықтан дәрілік өсімдік шикізатынан биологиялық белсенді заттарды (ББЗ) алу өзекті міндет болып табылады.

Түйінді сөздер: Ақ тұт, Morus Alba L., ультрадыбыстық сығынды, компоненттік құрамы, элементтік құрамы.

зывает, что почти 85-87% фармацевтической продукции нашей страны импортируется. Поэтому обеспечение внутреннего рынка фармацевтической промышленности Республики Казахстан отечественными препаратами является одним из важных вопросов. Оптимальным решением этой проблемы является создание лекарственных препаратов на основе новых растительных материалов. Сегодня растения являются одним из важнейших источников лекарственных средств, используемых в различных областях медицинской практики. В Республике Казахстан существует много видов растительного сырья, которые до конца не изучены. В связи с этим наиболее перспективным направлением формирования отечественной фармацевтической промышленности в современных условиях является бурное развитие фитохимического производства. Субстанции и препараты, приготовленные на основе отечественного лекарственного растительного сырья, значительно дешевле импортных препаратов, что обеспечивает их доступность для значительной части населения. Одним из таких растений является шелковица белая (Morus Alba L.) - лекарственное растительное сырье.

В статье описаны технологические параметры экстракции плодов шелковицы белой (Morus Alba L.) современным ультразвуковым методом, определены компонентный и элементный составы полученного экстракта. В настоящее время на фармацевтическом рынке для лечения и профилактики ауры в организме человека широко используются фитопрепараты, изготовленные из лекарственного растительного сырья. Поэтому извлечение биологически активных веществ (БАВ) из лекарственного растительного сырья является актуальной задачей.

Ключевые слова: Шелковица белая, Morus Alba L., ультразвуковой экстракт, компонентный состав, элементный состав.

Introduction. Despite the great advances in the production of synthetic drugs in recent years, the popularity of Phytotherapy is growing. Interest in natural medicinal substances and preparations based on them does not weaken due to the unique properties of herbal medicines and rapidly developing research technologies in biology, medicine and, in particular, pharmaceuticals [1,6].

Phytopreparations are a unique means of therapeutic effect on a living organism, which are multicomponent complexes of biologically active substances. Phytopreparations, unlike synthetic drugs, have a mild, moderate and natural (physiological) effect on the body. [2, 3].

One of the important aspects of the revival of interest in medicinal plants and the successful development of this area of pharmacology at the present stage is the use of innovative technologies that determine the high efficiency of extracting biologically active substances from medicinal plants. The current stage in the development of medicinal products from plant materials is characterized by a high saturation of innovative methods of research and the production of pharmacological preparations. The use of innovative technologies has made it possible to significantly increase the pharmacological efficacy of both existing and new drugs on the market [1,4].

Modern phytopreparations of high quality fully comply with quality, efficiency and safety standards, are fully absorbed by the human body as much as possible, without overloading it with ballast or toxic compounds and without causing allergic reactions, have few side effects and contraindications or are practically absent, have low toxicity. Thus, adverse reactions from the use of phytopreparations are 5 times less than when using other drugs. Due to these properties, drugs of natural origin are relatively safe, less addictive than synthetic drugs, and have high bioavailability due to the proximity of plant substances to the human body [2,5]. Preparations of different plants combine well with each other, often enhancing the effect of each other. In addition, phytopreparations have good compatibility with synthetic drugs, which makes it possible to significantly increase the therapeutic effect of treatment with their correct combination [3,6].

In total, there are more than 1,400 wild medicinal plants in the Republic of Kazakhstan, of which only about 230 species are used in scientific medicine. In the Altai territory of Kazakhstan, there are 783 species of medicinal plants in 99 genera, of which 87 species are pharmacopoeial, and the rest are used to varying degrees in folk medicine [7]. The extraction of biologically active substances from me-

dicinal plant materials is currently the most complex and time-consuming task, which is resolved by large-scale production using specialized equipment.

The use of high-intensity ultrasound makes it possible to increase the speed of the extraction process by 10-100 times, increase the yield of extracted substances, ensure the extraction of substances inaccessible by other methods, and perform extraction at room temperature. The ultrasonic extraction method is cost-effective in industry and has no analogues in home production, and the resulting preparations meet the requirements of the state pharmacopoeia.

As can be seen from numerous research results, all the compounds produced by them can be extracted from plant materials. During ultrasonic extraction, compounds such as flavonoids, tannins, phenolglycosides, coumarins, phenolcarboxylic acids are extracted. The kinetics of ultrasonic extraction of surfactants depends on their belonging to a certain chemical group, and the degree of extraction increases in the following sequence: fats, alkaloids, furanochromones, sequiterpenes, flavonoids, saponins, tannins, glycosides [8,9].

In addition, over time, there is not only an acceleration of processes but also an increase in the yield of biologically active substances compared to other extraction methods. During ultrasonic extraction, several requirements must be met: we pre-grind the plant materials to increase the suction area between the solid and the liquid; the extractant is selected. It has been observed that the aqueous-alcohol extractant gives better results when used; to increase the extraction efficiency, various additives can be added to the extractant, for example, by adding glycerin, surfactants that delay the formation of cavitation, etc., to prevent possible destructive changes; during the extraction process, each particle of the plant material can be achieved by intensive mixing to obtain a full-fledged effect of the extractant; during extraction, it is necessary to take into account the increase in the temperature of the extractant due to the absorption of ultrasonic energy, and ensure that the extraction temperature does not exceed the permissible values [9].

In this regard, white mulberry (Morus Alba L.), collected from the Boraldai forest reserve, Baidibek district, Turkestan region of the Republic of Kazakhstan, is an indispensable source of biologically active substances. The study of its composition by obtaining the extract from the fruits of the tree by the above-mentioned ultrasound method is currently important.

White mulberry (Morus Alba L.) the tree belongs to the mulberry family, deciduous. Mulberry leaves, especially white mulberry, are the main food source for silkworm larvae which is used for silk production. In this regard, the mulberry tree is highly valued [10].

The fruits contain mainly monosaccharides, about 1.5% nitrogenous substances, 0.1% phosphoric acid, flavonoids, carotene, pectin, organic acids (malic and citric acid), vitamin C and tannins, up to 12% sugar (sometimes up to 23%) [11.12]. It all depends on biologically active substances, including micro- and macroelements in the plant (Figure 1).

Figure 1 - white mulberry fruit

Materials and methods: White mulberry (Morus Alba L.) the place of collection of plants is the Boraldai forest reserve, Baidibek district, Turkestan region.

White mulberry (Morus Alba L.) fruit extract by ultrasonic extraction, determination of the component composition of the resulting extract was carried out at the research centre of Medicinal Plants of the NAO "Al-Farabi Kazakh National University".

100 g of crushed plant materials are placed in a flask with a capacity of 1000 ml, 800 ml of 30% ethanol is added in a ratio of 1:8 and placed in an ultrasonicator for 1 hour (3 times). Ultrasonic extraction was performed using a KQ5200B ultrasonicator at a voltage of 40 kHz.

The resulting solution is filtered through a paper filter and dried in an EYELA N-1300 rotary evaporator at a temperature of 50C.

The composition of the extracts obtained by ultrasonic extraction was determined in the Laboratory of the Al-Farabi Kazakh National University on a gas chromatograph with mass spectrometric detection (7890A/5975C, Santa Clara, CA, USA). To decode the obtained mass spectra, the Wiley 7th edition and NIST'02 libraries were used (the total number of spectra in the libraries is more than 550 thousand). The research results are shown in Table 1.

The elemental compositions of the ultrasonic extract from white mulberry fruits have been determined. First, the amount of ascorbic acid (vitamin C) was calculated.

In a conical flask with a capacity of 50-100 ML, 1 ml of 2% hydrogen chloride acid solution, 1 ml of the test solution, 13 ml of water are poured and titrated with a solution of 2,6-dichlorindophenolindophenolate 0,001 M before the appearance of a pink colour that will not disappear in a minute.

1 ml of 0.001 m of sodium 2.6-dichlorindophenolate solution corresponds to 0.000088 g of ascorbic acid.

When recalculated to absolute dry plant materials, the content of ascorbic acid (X) in per cent is calculated using the following formula:

$$X = \frac{V * 0.000088 * 300 * 100 * 100}{m * 1 * (100 - W)}$$

where 0.000088 is the amount of ascorbic acid corresponding to 2,6-dichloroindophenolate per 1 ml of solution; V is the volume of the solution in 2,6-dichloroindophenolidophenolate used for titration, ml; m - a suspended mass of plant materials, g; W - weight loss during drying of plant materials,%; aliquot volume 1.

Results and discussion: We determine the component composition of the obtained extract by mass spectrometric gas chromatography. As a result, 56 compounds were identified (Table 1).

Table 1 - results of the chromatographic analysis of the ultrasonic extract

№	Exposure time, min	Connections	Detection accuracy,%	Percentage composition,%
1	10,62	2H-Pyran-2,6(3H)-dione	82	0,25
2	10,72	Oxazolidine, 2,2-diethyl-3-methyl-	68	0,44
3	11,13	2-Cyclopenten-1-one, 2-hydroxy-3-methyl-	90	0,31
4	11,54	Benzeneacetaldehyde	89	0,50
5	12,40	l-Alanine, N-(2-furoyl)-, ethyl ester	64	3,61
6	12,74	Acetic acid, (acetyloxy)-	62	6,00
7	12,84	2-Hydroxy-gamma-butyrolactone	78	1,30
8	13,06	2,4,5-Trihydroxypyrimidine	75	2,25
9	13,13	Methyl 2-furoate	88	2,87
10	13,41	Glycerin	70	2,44
11	14,22	2,5-Furandicarboxaldehyde	68	0,54
12	15,12	4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-	87	9,60
13	16,23	2-Propanamine, N-methyl-N-nitroso-	67	1,75
14	16,49	2-Furancarboxylic acid, 3-methyl-, methyl ester	72	0,42
15	17,09	2,4(3H,5H)-Furandione, 3-methyl-	64	0,43
16	17,33	2,4-Decadienal, (E,E)-	77	0,23
17	18,18	5-Acetoxymethyl-2-furaldehyde	70	0,44
18	18,30	2-Acetoxy-3-hydroxyacetophenone	67	1,00
19	18,57	2-Pentenoic acid, 3-methyl-, methyl ester	64	3,82
20	18,79	Decanoic acid	61	5,49
21	19,23	5-Hydroxymethylfurfural	87	21,45
22	19,70	2-Propanone, 1-(1,3-dioxolan-2-yl)-	61	0,22
23	19,80	3(2H)-Furanone, dihydro-5-isopropyl-	67	0,82
24	20,05	Hexanoic acid, anhydride	80	0,18
25	23,40	Dodecanoic acid	88	0,42
26	24,20	Thiophene, 2-ethyl-5-(2-methylpropyl)-	71	0,48
27	25,83	β-D-Glucopyranose, 4-O-β-D-galactopyranosyl-	62	2,26
28	27,85	Tetradecanoic acid	82	1,52
29	28,25	(3-Methoxy-2-nitrophenyl)acetic acid, methyl ester	71	0,18
30	28,81	2-Pentadecanone, 6,10,14-trimethyl-	76	0,10
31	29,82	Pentadecanoic acid	70	0,11
32	31,76	Ethyl 9-hexadecenoate	75	0,43
33	32,20	Hexadecanoic acid	90	10,80
34	33,74	Heptadecanoic acid, ethyl ester	69	0,16
35	33,92	Eudesma-5,11(13)-dien-8,12-olide	89	0,34
36	35,39	Ethyl Oleate	90	2,04
37	35,79	Octadecanoic acid	87	6,99
38	35,93	9,12,15-Octadecatrienoic acid, ethyl ester, (Z,Z,Z)-	92	1,17
39	36,08	9,12,15-Octadecatrienoic acid, (Z,Z,Z)-	80	0,37

40	37,80	Hexadecanoic acid, 2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl ester	70	0,13
41	38,96	Methyl 19-methyl-eicosanoate	75	0,17
42	39,40	Pentacosane	84	0,18
43	39,58	4,8,12,16-Tetramethylheptadecan-4-olide	85	0,17
44	40,76	Behenic alcohol	85	0,47
45	40,97	9-Octadecenoic acid (Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester	67	0,12
46	41,13	9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester	74	0,21
47	42,12	Docosanoic acid, ethyl ester	61	0,09
48	42,39	Octacosyl acetate	79	0,19
49	43,05	Bis(2-ethylhexyl) phthalate	85	2,05
50	43,87	Tetracosanol-1	91	1,42
51	44,97	Butyric acid, octadecyl ester	79	0,20
52	47,66	Fumaric acid, 2-butyl octadecyl ester	60	0,12
53	47,74	Butyric acid, octadecyl ester	67	0,15
54	48,89	δ-Tocopherol	83	0,12
55	50,87	7-Dehydrodiosgenin	67	0,19
56	58,47	β-Sitosterol	75	0,28

Table 2 - elemental composition of ultrasonic extract of white mulberry fruit

Name of indicators	Maximum permissible size according to the requirements of the OD	Exact result (mcg / ml)
Copper (Cu)	1,5-2,0	0,4121
Iron (Fe)	20-30	1,2266
Zinc (Zn)	12-20	0,8870
Nickel (Ni)	0,06-0,3	0,2167
Manganese (Mn)	2,0-5,0	0,8141
Cadmium (Cd)	1.0	0,0170
Calcium (Ca)	0,8	75,30
Magnesium (Mg)	0,35	97,1300
Potassium (K)	1,9-5,6	20,4330
Sodium (Na)	1,1-3,3	72,4050

As we can see in Table 1, several compounds are defined in large quantities: l-Alanine, N-(2-furoyl)-, ethyl ester-3,61%; Acetic acid, (acetyloxy)- 6,00%; 2-Hydroxy-gamma-butyrolactone-1,30%; 2,4,5-Trihydroxypyrimidine-2,25%; Methyl 2-furoate-2,87%; Glycerin-2,44%; 4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-9,6%; 2-Pentenoic acid, 3-methyl-, methyl ester-3,82%, Decanoic acid-5,49%, 5-Hydroxymethylfurfural-21,45%; β-D-Glucopyranose, 4-O-β-D-galactopyranosyl-2,26%; Tetradecanoic acid-1,52%; Hexadecanoic acid-10,8%; Ethyl Oleate-2,04%; Octadecanoic acid-6,99%; Bis(2-ethylhexyl) phthalate-2,05%.

We determined the amount of vitamin C contained in an ultrasound extract from a white mulberry fruit. As a result of the analysis, 0.5968% of vitamin C was determined in the ultrasonic extract of white mulberry fruit.

Further, the number of macro - and microelements was determined. The result is shown in Table 2.

Conclusion. White mulberry (Morus Alba L.) collected from the Boraldai Forest Reserve of the Baydibek district of Turkestan region the extract obtained from fruit - one of the modern extraction methods was implemented using the ultrasound method. During the determination of the component composition of the obtained ultrasonic extract, 56 components were identified. The following substances were found in large quantities: Acetic acid, (acetyloxy)- 6,00%; 4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-9,6%; 2-Pentenoic acid, 3-methyl-, methyl ester-3,82%, Decanoic acid-5,49%, 5-Hydroxymethylfurfural-21,45%; Hexadecanoic acid-10,8%; Ethyl Oleate-2,04%; Octadecanoic acid-6,99%; Bis(2-ethylhexyl) phthalate-2,05%.

The resulting ultrasound revealed the content of macro-, microelements and ascorbic acid in the extract. During the determination of the elemental composition of the ultrasonic extract of white mulberry fruit, it was found that macronutrients, i.e. magnesium (97.13 mcg/ml), potassium (20.43 mcg/ml), sodium (72.40 mcg/ml) predominate.

REFERENCES

1 Pavelkovskaya G.P., Ushakova L.Yu. (2012) Biotechnologies and phytopreparations. Ecology and Health: mat. scientific conference – Kaliningrad: Publishing House of the Baltic Federal University named after I. Kant. Pp. 92-94.
2 Krivosheeva E.M., Fefelova E.V., Kohan S.T. (2011) Spectrum of pharmacological activity of plant adaptogens Fundam. research– No. 6. pp. 85-88.
3 Nikolayeva I.G. Development and standardization of herbal remedies with adaptogenic activity (2012) Abstract. dis. ... Dr. pharmacist. sciences. – Ulan-Ude. – 48 p.
4 Manuilov B.M. (2011) Biologically active substances of medicinal plants. The basics of their action, modern technologies of isolation and development of medicinal phytopreparations in dentistry. The basics of treatment, rehabilitation and prevention with modern phytopreparations. Mat. of the 25th and 26th All-Russian Scientific and Practical Conferences. stomat. Associations of Russia. pp. 134-137.
5 Vinogradova T.A., Gazhev B.N., Vinogradov V.M., Martynov V.K. (1998) Practical phytotherapy – M.; St. Petersburg: Neva, Olma-Press, Valerie SPD. 640 pp.
6 Sambukova T.V., Ovchinnikov B.V., Ganapolsky V.P., et al. (2017) Prospects for the use of phytopreparations in modern pharmacology. Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. Vol. 15. No. 2. pp. 56-63. doi: 10.17816/RCF15256-63
7 S.A. Kubentayev (2016) Ethnobotanical studies of medicinal plants of the Kazakh Altai used in traditional medicine. Magazines "Traditional medicine". №1(44)
8 Khmelev V.N., Popova O.V. (1997) Multifunctional ultrasonic devices and their application in conditions of small industries, agriculture and household: scientific monograph. Alt. state. Tech. I.I. Polzunov Univ. — Barnaul: ed. AltSTU. 160 pp.
9 Mukanova A.B., Khrustalev D.P., Tyagunova O.A., Datkhaev U.M., Abdullabekova R.M., Ibadullayeva G.S. (2019) Development of rational technology of ultrasonic extract from the herb Scabiosa ochroleuca L. Pharmacy of Kazakhstan. No. 8. pp.28-32.
10 Rabotnov T. A. (1951) Fodder plants of hayfields and pastures of the USSR. in 3 volumes, edited by I. V. Larin. - M. L. Selkhozgiz. -Vol. 2. Dicotyledons (Chloranthaceae - Legumes).Pp. 63-64..
11 Silk Tree. Brockhaus and Efron's encyclopedia: in 86 volumes (82 volumes and 4 appendices).). - St. Petersburg. 1890-1907.
12 Morus (2003) Flora of China. ed. by Z. Wu, P. H. Raven, D.Hong[d]. -Beijing .Science Press. St. Louis. -Missouri Botanical GardenPress. Vol. 5. Ulmaceae through Basellaceae. P. 22. -506 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.

Information about the authors:
Zhumabayev Nurdaulet Narbekuly – Master of Medical Sciences, lecturer of the Department of Organization, Management and Economics of Pharmacy and Clinical Pharmacy, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, nurdaulet_phd@mail.ru, Almaty, 87767100096, https://orcid.org/0000-0002-0182-260X
Zhakipbekov Kairat Saparkhanovich – PhD, ass.professor, head of the Department of Organization, Management and Economics of Pharmacy and Clinical Pharmacy, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, nurdaulet_phd@mail.ru, Almaty, 87479224950. https://orcid.org/0000-0003-3179-9460
Zhumabaev Narbek Zhumabaevich – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Professor of the Department of Organization and Management of Pharmaceutical Business, South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, 87767100096
Olga V. Poslkina – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, National Pharmaceutical University, Ukraine, o.posilkina@gmail.com
Tulemissov Saken Kutimkhanovich – PhD, The head of the company LLP «Zhanga Daua», Shymkent city.
Konash Nyshanbay Yermekuly – Master of Medical Sciences, lecturer of the Department of Organization, Management and Economics of Pharmacy and Clinical Pharmacy, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, 87754288343, https://orcid.org/0000-0002-3609-1464

Авторлар туралы ақпарат:
Жумабаев Нұрдаулет Нарбекұлы – мед.ғ.магистрі, фармацияның ұйымдастырылуы, басқарылуы және экономикасы және және клиникалық фармация кафедрасының оқытушысы, С.Ж.Асфендияров атындағы "Қазақ ұлттық медицина университеті" КеАҚ, nurdaulet_phd@mail.ru, Алматы қ., 87767100096, https://orcid.org/0000-0002-0182-260X
Жакипбеков Кайрат Сапарханович – д.PhD, қауым.профессор, фармацияның ұйымдастырылуы, басқарылуы және экономикасы және және клиникалық фармация кафедрасының меңгерушісі, С.Ж.Асфендияров атындағы "Қазақ ұлттық медицина университеті" КеАҚ, Алматы қ., 87479224950. https://orcid.org/0000-0003-3179-9460
Жумабаев Нарбек Жумабаевич – фарм.ғ.к., фармация ісін ұйымдастыру және ұйымдастыру кафедрасының профессоры, Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Шымкент қ., 87767100096
Посылкина Ольга Викторовна – фарм.ғ.д., Ұлттық фармацевтикалық университетінің профессоры, Украина, o.posilkina@gmail.com
Тулемисов Сакен Кутимханович – д.PhD, «Zhanga Daua» ЖШС директоры, Шымкент қ.
Конаш Нышанбай Ермекұлы – мед.ғ.магистрі, фармацияның ұйымдастырылуы, басқарылуы және экономикасы және және клиникалық фармация кафедрасының оқытушысы, С.Ж.Асфендияров атындағы "Қазақ ұлттық медицина университеті" КеАҚ, Алматы қ., 87754288343, https://orcid.org/0000-0002-3609-1464

Сведения об авторах:
Жумабаев Нұрдаулет Нарбекұлы – магистр мед.наук, преподаватель кафедры организации, управления и экономики фармации и клинической фармации, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендияров», nurdaulet_phd@mail.ru, г.Алматы, 87767100096, https://orcid.org/0000-0002-0182-260X
Жакипбеков Кайрат Сапарханович – заведующий кафедрой организации, управления и экономики фармации и клинической фармации, д.PhD, асс. профессор, НАО «Казахский национальный медицинский университет
им. С.Д. Асфендияров», г.Алматы, 87479224950. https://orcid.org/0000-0003-3179-9460
Жумабаев Нарбек Жумабаевич – к.фарм.наук, профессор кафедры организации и управления фармацевтического дела, Южно-Казахстанская медицинская академия, г.Шымкент, 87767100096
Посылкина Ольга Викторовна – д.фарм.н., профессор Национальный фармацевтический университет, Украина, o.posilkina@gmail.com
Тулемисов Сакен Кутимханович – д.PhD, директор ТОО «Zhanga Daua», г. Шымкент
Конаш Нышанбай Ермекұлы – магистр мед.наук, преподаватель кафедры организации, управления и экономики фармации и клинической фармации, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендияров», г.Алматы, 87754288343, https://orcid.org/0000-0002-3609-1464

Получена: 09.02.2023 / Принята: 17.07.2023 / Опубликована online: 31.08.2023
УДК 614.3 614.4 614.9
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.41.16.028

Н.А. Ибрагимова, М.Б. Лю, К.А. Дюсамбаев
АО «Научный центр противоинфекционных препаратов», Алматы, Казахстан

НЕОБХОДИМОСТЬ НОРМИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ОБЪЕКТАХ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Резюме: Настоящим обосновывается внедрение в Республике Казахстан необходимости нормирования фармакологических препаратов, их трансформированных субстанций в объектах окружающей среды с разработкой институционального управления рисками по предотвращению биологических угроз. Предлагается проведение комплексной оценки «нормирование продуктов трансформации лекарственных препаратов – состояние окружающей среды – рациональное использование лекарственных препаратов», которое будет реализовано в виде следующих мероприятий: определение предельно допустимых норм содержания фармакологических препаратов в почве и в воде (питьевой и открытых водоисточников), изучение их аддитивного и синергетического эффектов; расширение представлений о формировании резистентности условно патогенных микроорганизмов, выделяемых из природной биоты. Рекомендуемые исследования включают: определение цито- и генотоксичности с использованием тест-системы Allium cepa; токсичность/выживаемость с использованием разных видах-индикаторах почвенного сообщества, живущих в разных слоях и относящихся к разным филогенетическим группам (ногохвостки Folsomia candida; орибатидные клещи Oppianitens; обыкновенная мокрица Porcellionidae Porcellio scaber; земляной червь Eisenia Andrei; молочные белые черви Enchytraeus Enchytraeus crypticus). При разработке новых лекарственных средств ещё на стадии доклинических испытаний необходимо предусматривать определение прогнозируемой концентрации фармакологических соединений, поступающих в окружающую среду для оценки возможного экологического риска.
Ключевые слова: Лекарственные вещества, доклинические испытания, биологическая биобезопасность, биологическая угроза, токсичность, экологический риск, окружающая среда.

Н.А. Ибрагимова, М.Б. Лю, К.А. Дюсамбаев
«Инфекцияға қарсы препараттардың ғылыми орталығы» АҚ, Алматы, Қазақстан

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ БИОЛОГИЯЛЫҚ ҚАУІПСІЗДІГІН ҚАМТАМАСЫЗ ЕТУ ҮШІН ҚОРШАҒАН ОРТА ОБЪЕКТІЛЕРІНДЕГІ ДӘРІЛІК ЗАТТАРДЫ РЕТТЕУ ҚАЖЕТТІЛІГІ

Түйін: Қазақстан Республикасының биологиялық қауіпсіздігін қамтамасыз ету үшін қоршаған орта объектілерінде дәрілік заттардың трансформациясын стандарттау қажеттілігінің негіздемесі. Бұл биологиялық қауіптердің алдын алу үшін институционалдық тәуекелдерді басқаруды дамыта отырып, Қазақстан Республикасында фармакологиялық препараттарды, олардың трансформацияланған заттарын қоршаған орта объектілерінде стандарттау қажеттілігін енгізуді негіздейді. «Дәрілік заттарды трансформациялау өнімдерінің нормасы – қоршаған ортаның жай-күйі – дәрілік заттарды ұтымды пайдалануды» кешенді бағалауды жүр-

Ibragimova N.A., Lyu M.B., Dyusambaev K.A.
JSC "Scientific Center for Anti-Infectious Drugs", Almaty, Kazakhstan

THE NEED FOR REGULATION OF MEDICINAL PRODUCTS IN ENVIRONMENTAL OBJECTS TO ENSURE THE BIOLOGICAL SAFETY OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

Resume: This substantiates the introduction in the Republic of Kazakhstan of the need to standardize pharmacological preparations, their transformed substances in environmental objects with the development of institutional risk management to prevent biological threats. It is proposed to carry out a comprehensive assessment of «rationing of the products of transformation of drugs – the state of the environment – the rational use of drugs» which will be implemented in the form of the following measures: determining the maximum allowable standards for the content of pharmacological drugs in soil and water (drinking and open water sources), studying them additive and synergistic effects; expansion of ideas about the formation of resis-

гізу ұсынылады және келесі іс-шаралар түрінде жүзеге асырылатын болады: рұқсат етілген шекті нормативтерді фармакологиялық препараттардың топырақтағы және судағы (ауыз су және ашық су көздері) құрамын, олардың аддитивті және синергетикалық әсерін зерттеу; табиғи биотадан оқшауланған шартты патогенді микроорганизмдердің төзімділігін қалыптастыру туралы идеяларды кеңейту. Ұсынылған зерттеулер Allium cepa талдауын қолданатын цитотоксикалық және генотоксикалық зерттеулерді қамтиды; уыттылық/тірі қалушылық әр түрлі қабаттарда мекендейтін және әртүрлі филогенетикалық топтарға жататын келесі топырақ қауымдастығының индикатор түрлерінде жүзеге асырылуы мүмкін (коллемболалар Folsomia candida; орибатид кенелері Oppianitens; кәдімгі мокрица Porcellionidae Porcellio scaber; жауын құрты Eisenia Andrei; сүтті ақ құрттар Enchytraeus Enchytraeus crypticus). Жаңа препараттарды жасау кезінде, мүмкін болатын экологиялық қауіпті бағалау үшін, тіпті клиникаға дейінгі сынақтар сатысында да қоршаған ортаға түсетін фармакологиялық қосылыстардың болжамды концентрациясын анықтауды қамтамасыз ету қажет.

Түйінді сөздер. Дәрілік заттар, клиникаға дейінгі зерттеулер, биологиялық биологиялық қауіпсіздік, биологиялық қауіп, уыттылық, экологиялық қауіп, қоршаған орта.

tance of conditionally pathogenic microorganisms isolated from natural biota. Recommended studies include cytotoxicity and genotoxicity studies using the test-system Allium cepa; toxicity/survival can be carried out on the following soil community indicator species living in different layers and belonging to different phylogenetic groups: springtails Folsomia candida; oribatid mites Oppianitens; common woodlouse Porcellionidae Porcellio scaber; earthworm Eisenia Andrei; dairy white worms Enchytraeus Enchytraeus crypticus). When developing new drugs, it is necessary to provide, even at the stage of preclinical trials, the determination of the predicted concentration of pharmacological compounds entering the environment in order to assess the possible environmental risk.

Keywords: Medicinal substances, preclinical trials, biological biosafety, biological threat, toxicity, ecological risk, environment.

Введение. В связи с интеграцией Республики Казахстан в международный фармаколо-фармацевтический консорциум, растущие темпы поступления лекарственных препаратов в окружающую среду, их мониторинг, проблемы формирования микробиологической резистентности, обусловливают необходимость разработки институционального управления этими рисками в обеспечении экологической безопасности, улучшении качества жизни и здоровья населения, сохранении биологического разнообразия. Цель институционального управления рисками направлена на экологическую защиту населения, биоразнообразия и предоставляемых экосистемных услуг. Потенциальные эффекты реакции на молекулярном, клеточном или тканевом уровнях могут быть экстраполированы на возможное воздействие на дикие популяции и экосистемные услуги. Институциональное управление рисками может быть реализовано в виде следующих мероприятий: определение предельно допустимых норм содержания фармакологических препаратов в почве и в воде (питьевой и открытых водоисточников), изучение их аддитивного и синергетического эффектов; расширение представлений о формировании резистентности условно патогенных микроорганизмов, выделяемых из природной биоты, что определит новые направления поиска и разработки отечественных противоинфекционных препаратов; разработка программного обеспечения по безопасному и рациональному использованию фармакологических препаратов в медицине и ветеринарии, что обеспечит преемственность информации и возможность интеграции в единое информационное пространство Республики Казахстан, стран-участниц ЕАЭС, и в перспективе азиатского и европейского регионов.

В целях разработки эффективных рекомендаций по сокращению и оптимизации использования лекарственных препаратов в медицине и животноводстве возникает необходимость оценить существующий уровень их применения и поступления в окружающую среду. В последние годы риски накопления продуктов биотрансформации лекарственных препаратов в продукции и сырье животного и растительного происхождения стали нарастать, так как все большее количество фармакологических средств применяется для интенсификации сельского хозяйства и в медицине [1, 2].

В «Руководстве по производству лекарственных средств, содержащих опасные вещества», Евразийской экономической комиссией (коллегии) № 9 от 21 мая 2020 года описаны подходы к организации фармацевтического производства таких лекарственных препаратов, которые содержат гормоны, стероиды и цитостатики, с указанием технологических процессов по предотвращению контаминации, и в том числе по выводу сточных вод.

Лекарственные препараты в объектах окружающей среды: Находясь в почве и воде, лекарственные препараты способны влиять на живые организмы, вызывая разнообразные эффекты, которые можно разделить на три группы. Первая группа включает токсические эффекты на любом уровне биологической иерархии клетки – органы – организмы – популяция – экосистема. Вторая группа связана с поступлением анти-

биотиков и развитием резистентности, и эти изменения относятся к категории необратимых или малообратимых. Третья группа связана с эндокринными эффектами, которые вызваны химическими веществами, нарушающими нормальный гормональный профиль [3]. Животные могут выступать в роли селективного звена, ответственного за формирование генов устойчивости и их перемещение в бактерии-комменсалы, которые в свою очередь служат в качестве векторов, передающих гены устойчивости бактериальной флоре человека [4].

Идентификация источников поступления фармацевтических препаратов в открытые водоисточники затруднена вследствие того, что большинство лекарств, используемых в медицине, также применяются у сельскохозяйственных животных. Кроме того, в настоящее время не контролируется степень очистки коммунальных сточных вод на остаточное содержание лекарственных препаратов. Под влиянием субстанций лекарственных веществ, поступающих в почву со сточными водами, могут быть уничтожены педобионты-консументы и педобионты-деструкторы, что приводит к затруднению формирования почвенного биоценоза на территории стока вод. Изменение физических и химических параметров почвы отражается на росте, продуктивности популяций отдельных видов животных и растений, что приводит к нарушениям структуры фитоценозов, развитию сукцессий.

На рисунке 1 представлена блок-схема трансформации лекарственных препаратов в системе «организм – окружающая среда».

Как известно, очистные сооружения сточных вод урбанизированных территорий не проектировались изначально под очистку сточных вод от лекарственных средств. Поступающие в объекты окружающей среды вещества подвергаются трансформации под влиянием различных экологических факторов, и лекарственные соединения не являются исключением. Нередко из менее вредных соединений путем трансформации образуются более токсические вещества, которые могут кумулироваться в объектах живой природы, приводить к мутациям, изменяющим биологическое разнообразие экосистем. Также интенсификация сельского хозяйства неизбежно приводит к снижению ассимиляционного потенциала окружающей среды за счет изменения соотношения комменсальных микроорганизмов, которые в большинстве случаев являются условно патогенными. Возникновение у таких штаммов бактерий лекарственной устойчивости является серьезной проблемой современной медицины и ветеринарии.

Комплексная оценка «нормирование продуктов трансформации лекарственных препаратов – состояние окружающей среды – рациональное использование лекарственных препаратов» во взаимосвязи с развитием резистентности микроорганизмов в объектах окружающей среды, позволит найти новые направления в разработке лекарственных препаратов: эффективных, малотоксичных, экологически безопасных, недорогих в производстве, обладающих рядом преимуществ.

Оценка рисков лекарственных препаратов в объектах окружающей среды: С 2006 г. оценка экотоксичности лекарственных средств в Европейском Союзе включает виды трёх трофических уровней: основной продуцент, беспозвоночные и позвоночные, питающиеся растениями. Рекомендуемые нами исследования включают исследования по определению цито- и генотоксичности с использованием тест-системы Allium cepa [5-10]. Результаты испытаний представлены в на-

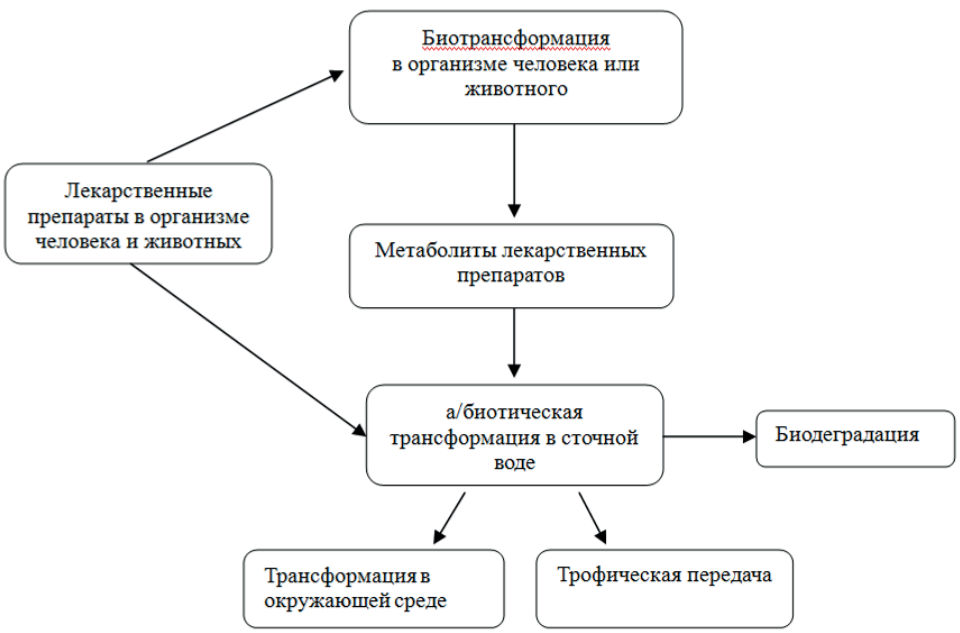


Рисунок 1 – Схема трансформации лекарственных препаратов

стоящей статье: применена лекарственная форма в эффективной концентрации разрабатываемого комбинированного лекарственного средства и известного цитостатика в качестве положительного контроля.
Также нами предлагается проводить оценку токсичности по выживаемости на следующих видах-индикаторах почвенного сообщества, живущих в разных слоях и относящихся к разным филогенетическим группам: ногохвостки Folsomia candida; орибатидные клещи Oppianitens; обыкновенная мокрица Porcellionidae Porcellio scaber; земляной червь Eisenia Andrei; молочные белые черви Enchytraeus Enchytraeus crypticus:
Коллемболы, ногохвостки, Folsomia candida: десять животных на 10-12 дней помещают в емкость из темного стекла или пластика диаметром 5 см и высотой 3 см с образцами влажной почвы массой 25 г и закрывают перфорированной алюминиевой фольгой для обеспечения достаточной аэрации. Каждые 48 ч добавляют несколько зерен пекарских дрожжей, почву увлажняют исследуемой водой. На 28-й день экспозиции добавляют деминерализованную воду для достижения их всплывания, подсчитывают число плавающих животных [11].
Орибатидные клещи, Acariformes Oribatei, панцирные клещи: отбирают 10 светло-коричневых насекомых, отбраковывают белых (несовершеннолетних) и темно-коричневых (старые) и помещают в ёмкость из темного стекла или пластика диаметром 5 см и высотой 3 см с образцами влажной почвы массой 25 г с дном из сетки. Эту ёмкость ставят в более большую и закрывают перфорированной алюминиевой фольгой для обеспечения достаточной аэрации. Помещают в термостат при температуре 30 °С на 35 дней. Каждые 48 ч добавляют несколько зерен пекарских дрожжей, почву увлажняют изучаемой водой. По окончании подсчитывают число живых клещей [12].
Обыкновенная мокрица, погребная мокрица, мокрица-свинка Porcellio scaber: взвешивают, распределяют на три весовые категории ≤20 мг, 21-35 мг и 36-50 мг, отбирают случайным образом каждой весовой категории, помещают в емкость из темного стекла или пластика диаметром 5 см и высотой 3 см с образцами влажной почвы массой 25 г и закрывают перфорированной алюминиевой фольгой для обеспечения достаточной аэрации. В качестве корма используют взвешенные высушенные кленовые листья размером 1×1 см, оставшуюся пищу удаляют ежедневно, почву увлажняют исследуемой водой каждые 48 ч и регистрируют число погибших каждые 48 ч. Через 28 дней подсчитывают количество живых изопод, взвешивают, определяют потребление пищи [13].
Десять взрослых дождевых червей Eisenia andrei помещают в 800 мл стеклянные стаканы с увлажненной исследуемой почвой. Двухмесячных взрослых червей, акклиматизируют в течение 24 ч в чистой воде LUFA 2.2 с добавлением питательной 50 % среды WHC. Животных промывают, промокают на тканевой салфетке, взвешивают и закрывают пластиковой прозрачной крышкой, но обеспечивают доступ кислорода. Каждые 48 ч добавляют 5 г конского навоза, увлажняют почву исследуемой водой. На 28 день из каждой банки подсчитывают взрослых червей, промывают и взвешивают, предварительно промокнув на тканевой бумаге. После удаления взрослых червей, почву, включая коконы, снова инкубируют в помещении ещё 28 дней. После этого периода все тестовые банки помещают в водяную баню при 60 °С и подсчитывают количество молодых особей [14].
Десять червей Enchytraeus crypticus с видимыми личинками (белые пятна) в области клителлиума поместить в 100 мл стеклянные стаканы с 25 г почвы, увлажнённой исследуемой водой, закрыть перфорированной алюминиевой фольгой для обеспечения достаточной аэрации. Экспонировать в течение 21 дня. Каждые 48 ч добавлять несколько зерен пекарских дрожжей, почву увлажнять. На 21-й день добавить в каждую тестовую банку 10 мл 96 % этанола в 100 мл водопроводной воды. Содержимое банки перенести в пластиковый контейнер емкостью 250 мл. Для окраски червей добавить в контейнер 200 мкл раствора бенгаловой розы в 1 % этаноле, контейнер закрыть пластиковой пленкой и крышкой. Запечатанный контейнер энергично встряхнуть в течение 10 с, убедиться, что краситель распределился равномерно и хранить в течение ночи при 4 °С. Для подсчета червей содержимое контейнеров сначала отфильтровать через сито 160 мкм с использованием водопроводной воды, чтобы разбить и удалить большую часть частиц почвы. Оставшийся раствор, содержащий окрашенных червей (взрослые и несовершеннолетние), равномерно вылить на белый поднос для обеспечения эффективного подсчета с использованием увеличительного стекла [15].
Зебрафиш (zebrafish, Danio rerio) могут быть использованы в качестве моделей для выявления токсичности новых лекарственных средств, продуктов их трансформации [16, 17].
Методы исследований. Лук - севок – 10-12 штук (для трех экспериментальных групп), которые на 24 часа помещали в дистиллированную воду для определения возможности прорастания. Затем помещали на 72 часа в исследуемые водные растворы лекарственных форм в эффективных дозах. Растворы заменяли ежедневно. Определяли длину корешков (мм) и готовили цитологические препараты (18-20 корней от каждой луковицы). Корешки фиксировали смесью этилового спирта и ледяной уксусной кислоты в соотношение 3:1 при 6 °С в холодильнике на 24 ч, с последующем хранении в 70 % растворе этилового спирта. Гидролиз проводили 1 Н раствором соляной кислоты при комнатной температуре в течение 5 мин. Апикальные концы корешков окрашивали 2,5 % раствором орсеина и готовили давленные препараты. В исследовании оценивались митотические аберрации (лип-

кость, фрагменты, отставание и др.), и ядерные аномалии (дольчатые ядра, микроядра и др.). Анализировали не менее 1000 клеток. Рассчитывали митотический, профазный и метафазный индексы , относительный митотический индекс, индекс хромосомных аберраций (CAI) – это отношение общего количества клеток с аберрациями к общему количеству проанализированных клеток:

$$CAI, \% = CA / N \quad (1),$$

где: CAI – индекс хромосомной аберрации; CA – общее количество клеток с аберрациями; N – общее количество проанализированных клеток.

Индекс относительной хромосомной аберрации (RCAI) – это отношение показателя хромосомной аберрации исследуемого образца к индексу хромосомной аберрации контрольного образца:

$$RCAI = CAIo / CAIк \quad (2),$$

где: RCAI – индекс относительной хромосомной аберрации; CAIo – индекс хромосомной аберрации исследуемой выборки; CAIк – индекс хромосомной аберрации контрольного образца.

Для выявления достоверности различий между экспериментальными и контрольными значениями при условии нормального распределения использовали двухсторонний критерий Стьюдента (t). Различия между группами считались статистически значимыми при $P \leq 0,05$. После получения численных значений первичных данных рассчитывали среднее арифметическое значение (M) и стандартную ошибку (m).

Результаты исследований. Характеристики корневой системы (количество и длина корешков) Allium сера через 72 часа выдерживания в водных растворах проб. При этом средняя длина корня достоверно уменьшалась в водных растворах лекарственной формы цитостатика и морфологически проявлялась в виде деформированных корней: изогнутые, крючковидные, короткие, что может быть обусловлено нарушениями пролиферации митотических клеток в меристеме, снижением митотического индекса.

На рисунке 2 представлена фотография образцов лука, выдержанного в водных растворах лекарственных форм.

Водный раствор в эффективной концентрации разрабатываемого комбинированного лекарственного препарата

Водный раствор в эффективной концентрации известного цитостатика

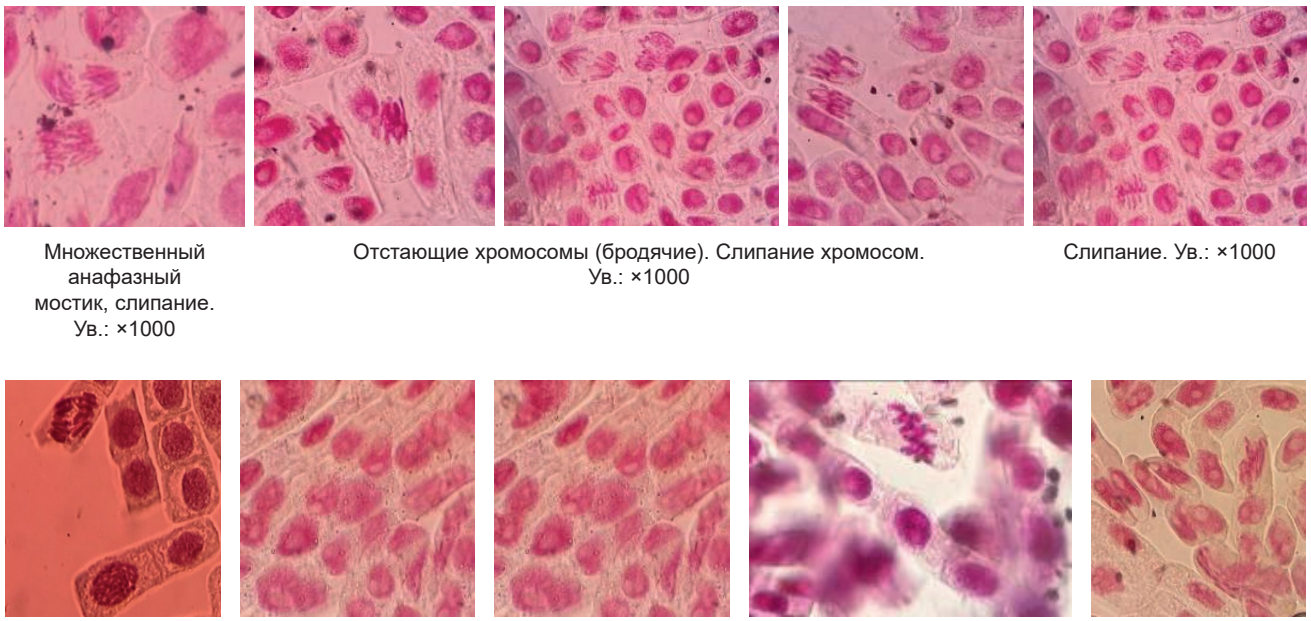
Рисунок 2 – Рост Allium сера в водных растворах проб через 72 часа

Следует отметить, что число клеток, находящихся в метафазе у лука, выдерживаемого в водном растворе с цитостатиком, отмечается достоверное снижение делящихся клеток (таблица 1). Наиболее частой хромосомной аномалией во всех исследуемых меристематических клетках корней Allium сера являются появление бродячих хромосом, что может быть вызвано неравномерным распределением хромосом с парными хроматидами в результате нерасхождения хроматид в анафазе из-за неправильного функционирования веретена деления (рисунок 3). Хромосомные мостики свидетельствуют о наличии кластогенных факторов, которые приводят к изменению структуры ДНК. Также отстающие (бродячие) хромосомы, что связано с неравномерным распределением хромосом, проявляя слабый с-митотический эффект, указывающий на риск анеуплоидии [18, 19]. Дольчатое ядро и ядерное поражение указывают на нарушение синтеза нуклеиновых кислот и их присутствие указывает на процесс гибели клеток. Ядерные аномалии характеризуются морфологическими изменениями в межфазном ядре [20]. Микроядро (микронуклеусы) образуются в результате разрушения хромосом, которые не были включены в основное ядро во время цикла деления клетки (кластогенный агент) или целых хромосом (аневгенный). Микронуклеусы считаются конечной точкой при анализе мутагенного эффекта [21]. В настоящем исследовании наблюдаемые хромосомные аномалии в меристематических клетках корня Allium сера, свидетельствует о генотоксическом эффекте водного рас-

твора лекарственной формы известного цитостатика. Установлено, что в водных растворах цитостатика чаще отмечались аберрации кластогенного типа: мосты, бродячие хромосомы (рисунок 3).

Таблица 1 – Количество меристематических клеток Allium cepa в фазах клеточного цикла, M ± m

№	Место отбора проб	Количество делящихся клеток	Количество клеток			
			профаза	метафаза	анафаза	телофаза
1	Отрицательный контроль (водопроводная вода)	568 ± 78	550 ± 34	12 ± 1,2	4 ± 0,3	2 ± 0,5
2	Водный раствор цитостатика	395 ± 34	387 ± 11*	6 ± 1,2*	2 ± 0,4*	2 ± 0,2
3	Водный раствор разрабатываемого комбинированного лекарственного средства	487 ± 43	473 ± 45	9 ± 1,0	2 ± 0,6	3 ± 0,2
Примечание: * p≤0.5, по сравнению с контролем						



Множественный анафазный мостик, слипание. Ув.: ×1000

Отстающие хромосомы (бродячие). Слипание хромосом. Ув.: ×1000

Слипание. Ув.: ×1000

Диагональная анафаза. Ув.: ×1000

Ядерные поражения. Ув.: ×1000

С-митоз. Ув.: ×1000

Микроядра. Ув.: ×1000

Рисунок 3 – Хромосомные аберрации в меристаматических клетках Allium cepa

Как известно, снижение значения митотического индекса ниже 50 % свидетельствует о сублетальном эффекте, а ниже 22 % – может вызывать летальные эффекты [22]. Определение всех типов суммарных аберраций, хромосомного (CAI) и относительного индексов (RCAI) в меристематических клетках Allium cepa представлено в таблицах 3 и 4.

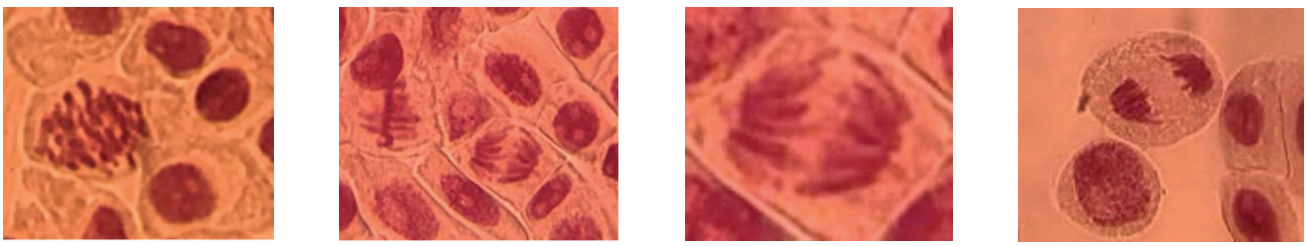
Таблица 3 – Количество суммарных аберраций, хромосомный и относительный индексы аберраций в меристематических клетках Allium cepa, M±m

№	Место отбора проб	Аберрации	CAI, %	RCAI
1	Контроль (водопроводная вода)	1,9 ± 0,4	0,25 ± 0,03	-
2	Водный раствор цитостатика	5,6 ± 0,7*	0,70 ± 0,06*	2,40
3	Водный раствор разрабатываемого комбинированного лекарственного средства	2,1 ± 0,4	0,37 ± 0,07	1,80
*Примечание: * при p≤0,5 по сравнению с контролем.*				

Таблица 4 – Индексы митотических фаз меристематических клеток Allium cepa, M±m

Место отбора проб	Индекс митотических фаз				Относительный митотический индекс, RMI
	PI, %	MI, %	AI, %	TI, %	
Контроль (водопроводная вода)	97,6 ± 3,6	1,9 ± 0,3	0,7 ± 0,04	0,5 ± 0,03	-
Водный раствор цитостатика	99,6 ± 3,2	0,6 ± 0,08*	0,27 ± 0,03*	0*	0,32
Водный раствор разрабатываемого комбинированного лекарственного средства	97,0 ± 9,4	1,8 ± 0,5	0,4 ± 0,05	0,6 ± 0,03	0,86
*Примечание: * при p≤0,5 по сравнению с контролем.*					

Водный раствор с эффективной концентрацией разрабатываемого комбинированного лекарственного средства не приводит к изменениям уровня мутаций в меристематических клетках Allium cepa (рисунок 4 и таблицы 1-3).



Профаза Метафаза Анафаза Телофаза

Рисунок 4 – Фазы клеточного цикла в меристематических клетках корней Allium cepa водных растворах разрабатываемого лекарственного средства

В результате проведённых исследований показано, что при разработке новых лекарственных средств ещё на стадии доклинических испытаний необходимо предусматривать определение прогнозируемой концентрации фармакологических соединений, поступающих в окружающую среду для оценки возможного биоэкологического риска.

Согласно мировой практике, если прогнозируемая концентрация разрабатываемых препаратов в окружающей среде превышает 0,01 мкг/л (ЕС) или 0,1 мкг/л (США), то они подлежат обязательной экологической оценке во время проведения II или III фазы клинических испытаний [23, 24].

Прогнозируемая концентрация лекарственного вещества в окружающей среде (PEC) рассчитывается из того, что ежедневно 1 % населения принимает препарат в максимальной дозе. Коэффициент риска (HQ) рассчитывается по формуле:

$$HQ = HWWmax / PNEC \quad (3),$$

где: HWWmax – наивысшая концентрация, обнаруживаемая в сточных водах, мкг/л-1;

PNEC – прогнозируемая безвредная концентрация, мкг/л-1.

Если HQ < 100 нг/л, то соединение не проявляет экотоксикологическую опасность. Если HQ будет выше 100 нг/л и меньше 100 мкг/л, то необходимы дальнейшие исследования по его поведению в окружающей среде, что включает маркировку о возможных экологических рисках. Если HQ >100 мкг/л, то это наиболее экотоксичные соединения [25].

В оценке экологического риска может быть использована наименьшая концентрация лекарственного препарата (NOEC) для видов, включающих три трофических уровня по оценке роста, смертности и размножения.

Если препарат обладает высокой липофильностью (logD ≥ 4,5), то он может вызывать потенциальные эндокринные нарушения и влиять на репродуктивную функцию, и тогда разрабатываемое лекарственное средство подлежит обязательной экологической оценке.

Для прогнозирования содержания фармацевтических препаратов в воде с целью оценки экологического риска можно использовать рекомендации Европейского агентства по оценке лекарственных средств (EMEA):

$$U = ((Cinfluent \times Q \times 10\text{-}6) / (Rabc \times Rexcrted - Rabc)) \times PT/PS \quad (4),$$

где: U – оценка потребления лекарственных средств (gd-1), Cinfluent – концентрация лекарственного средства, Q (м3 d-1) – скорость потока сточных вод, Rabs и Rexcreted –процентные доли лекарственного средства – биодоступность и элиминация, соответственно, PT и PS – отношение общей численности населения к населению, обслуживаемого изучаемыми очистными сооружениями [26].

$$PEC = A \times (100 - R) \times (100 - M) \times (100 - W) / 365 \times P \times V \times D \times 106 \quad (5),$$

где: PEC – прогнозируемая концентрация в воде (мг/л); A – количество фармацевтического препарата, обнаруживаемого в воде (мг/год); R – коэффициент удаления фармацевтического препарата при очистке сточных вод; M – доля фармацевтического препарата, метаболизируемого в организме человека; W – скорость удаления очистными сооружениями; P – численность населения; V – объем сточных вод, производимых на душу населения в день; D – фактор разбавления в окружающей среде [27, 28].

Заключение. В настоящее время остаточные продукты фармакологических препаратов не входят в перечень обязательных определяемых показателей загрязнения и соответственно – не нормированы или нормированы частично. Казахстан, являясь аграрно-индустриальной страной и активным участником интеграционных союзов на Евразийском пространстве, стремясь войти на рынок органической продукции, неизбежно столкнется с вопросом поступления остатков лекарственных веществ в сельхозпродукцию, почву и воду, с проблемой загрязнения окружающей биотопы и возникновением лекарственной устойчивости бактерий-комменсалов. Поэтому необходимо разработать национальную стратегию, связанную с вопросами систематизации, управления и оптимизации применения лекарственных препаратов, программу контроля пищевой безопасности, нормативы содержания остаточных продуктов лекарственных препаратов в соответствии с международными стандартами, план по борьбе с резистентностью микроорганизмов. Институциональное управление рисками поступления в объекты окружающей среды лекарственных препаратов позволит решить вопросы по сохранению биологического разнообразия экосистем, провести нормирование качества сельхозпродукции, почвы и воды на содержание продуктов биотрансформации лекарственных средств.

Итак, остаточные количества фармацевтических препаратов в окружающей среде даже в достаточно низких концентрациях могут оказывать острое и хроническое воздействие на все живые организмы экосистемы от нарушения метаболизма до гормонального дисбаланса организма. Кроме того, неизвестно влияние фармакологической смеси лекарственных препаратов в окружающей среде.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 World Preview 2022. Report – Evaluate Pharma.
2 Study on the environmental risks of medicinal products. Final Report. Executive Agency for Health and Consumers. 12 December 2013.
3 Jorgensen S.E., B. Halling-Sorensen Drugs in the environment. Chemosphere. 2000; 40 (7): 691-699.
4 Evans S., Davies R. Case control study of multiple-resistant Salmonella typhimurium DT104 infection of cattle in Great Britain. Vet Rec. 1996; 139: P. 557-558.
5 Cresencio C., Jr., Abelada J.J.Z., Apostado R.R.Q., Hernando B.J.H., Lador J.E.C., Obenza O.L.P., Presilda C.J.R.; Havana H.C. Allium cepa test: An evaluation of genotoxicity. Proc. Int. Acad. Ecol. Environ. Sci. 2017; 7: 12-19.
6 Haq I., Kumari V., Kumar S., Raj A., Lohani M., Bhargava R. N. Evaluation of the phytotoxic and genotoxic potential of pulp and paper mill effluent using Vigna radiate and Allium cepa. Advances in Biology. 2016; 10.
7 Salam A.Z.A., Hussein E.H.A., el Itriby H.A., Anwar W.A., Mansour S.A. The mutagenicity of gramoxone (paraquat) on different eukaryotic systems. Mutation Research. 1993; 319 (2): P. 89-101.
8 Pandey H., Kumar V., Roy B.K. Assessment of genotoxicity of some common food preservatives using Allium cepa L. as a test plant. Toxicol. Rep. 2014; 1: 300-308.
9 Morais D., Aparecida L.M., Morales M. Allium cepa test in environmental monitoring: A review on its application. Mutation Research/Reviews in Mutation Research. 2009; 682: 71-81.
10 Cavuşoğlu K., Kaya A., Yılmaz F., Yalçın E. Effects of Cypermethrin on Allium cepa. Environ. Toxicol. 2012;. 27: 583-589.
11 Collembolan reproduction test in soil. Organisation for economic co-operation and development (OECD) Guidelines for the testing of chemicals. 2009; No. 232, Paris.
12 Princz J.I., Behan-Pelletier V.M., Scroggins R.P., Siciliano S.D. Oribatid mites in soil toxicity testing – the use of Oppia nitens (C. L. Koch) as a new test species. Environ Toxicol Chem. 2010; 29: 971-979.
13 Likke H., Van Gestel. Handbook of soil in vertebrate toxicity tests. CAM (Ed.). 1998; Wiley, West Sussex.
14 Earthworm Reproduction Test (Eisenia fetida / Eisenia Andrei. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). 2004; Guidelines for the testing of Chemicals; No. 222 a, Paris.
15 Enchytraeid reproduction test. Organisation for economic co-operationanddevelopment (OECD). 2004; Guidelines for the testing of Chemicals; No. 220 b, Paris.
16 Chahardehi A.M., Arsad H., Lim V. Zebrafish as a Successful Animal Model for Screening Toxicity of Medicinal Plants // Plants (Basel). - 2020 Oct; 9(10). - P.1345.
17 Wu X., Zhang J., Hu S., Zhang G., Lan H., Peng J., Liu H. Evaluation of degradation performance toward antiviral drug ribavirin using advanced oxidation process and its relations to ecotoxicity evolution // Sci Total Environ. - 2022. Dec 1. - P. 850: 157851.
18 Haq I., Kumari V., Kumar S., Raj A., Lohani M., Bhargava R. N. Evaluation of the phytotoxic and genotoxic potential of pulp and paper mill effluent using Vigna radiate and Allium cepa // Advances in Biology. – 2016. – 10. doi: 10.1155/2016/8065736.8065736.
19 Salam A.Z.A., Hussein E.H.A., el Itriby H.A., Anwar W.A., Mansour S.A. The mutagenicity of gramoxone (paraquat) on different eukaryotic systems // Mutation Research. – 1993. – Vol. 319 (2). – P. 89-101.
20 Pandey H., Kumar V., Roy B.K. Assessment of genotoxicity of some common food preservatives using Allium cepa L. as a test plant // Toxicol. Rep. – 2014. – 1. – P. 300-308.
21 Morais D., Aparecida L.M., Morales M. Allium cepa test in environmental monitoring: A review on its application // Mutation Research/Reviews in Mutation Research. – 2009. – Vol. 682. – P. 71-81.
22 Cavuşoğlu K., Kaya A., Yılmaz F., Yalçın E. Effects of Cypermethrin on Allium cepa // Environ. Toxicol. – 2012. – 27. – P. 583-589.
23 European Medicines Agency Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use. Ref EMEA/CHMP/SWP/4447/00 corr 2, 2006.
24 Food and Drug Administration Guidance for industry Environmental Assessment of Human Drug and Biologics Applications CMC-6, Rev. 1, 1998.
25 Frédéric O., Yves P. Pharmaceuticals in Hospital Wastewater: Their Ecotoxicity and Contribution to the Environmental Hazard of the Effluent. Chemosphere. 2014; 115: 31-39.

26 Thomaidis N. S. Gago-Ferrero P. Ort C.; Maragou, N. C., Alygizakis N. A., Borova V. L., Dasenaki M. E. Reflection of Socioeconomic Changes in Wastewater: Licit and Illicit Drug Use Patterns. Environ. Sci. Technol. 2016; 50: 10065-10072.
27 Desk based review of current knowledge on pharmaceuticals in drinking water and estimation of potential levels (Defra Project Code: CSA 7184/WT02046/DWI70/2/213), November 2007.
28 Osińska A., Korzeniewska E., Harnisz M., Niestępski S. Quantitative occurrence of antibiotic resistance genes among bacterial populations from wastewater treatment plants using activated sludge. Appl. Sci. 2019; 9 (3): 387.

REFERENCES

1 World Preview 2022. Report – Evaluate Pharma.
2 Study on the environmental risks of medicinal products. Final Report. Executive Agency for Health and Consumers. 12 December 2013.
3 Jorgensen S.E., B. Halling-Sorensen Drugs in the environment. Chemosphere. 2000; 40 (7): 691-699.
4 Evans S., Davies R. Case control study of multiple-resistant Salmonella typhimurium DT104 infection of cattle in Great Britain. Vet Rec. 1996; 139: P. 557-558.
5 Cresencio C., Jr., Abelada J.J.Z., Apostado R.R.Q., Hernando B.J.H., Lador J.E.C., Obenza O.L.P., Presilda C.J.R.; Havana H.C. Allium cepa test: An evaluation of genotoxicity. Proc. Int. Acad. Ecol. Environ. Sci. 2017; 7: 12-19.
6 Haq I., Kumari V., Kumar S., Raj A., Lohani M., Bhargava R. N. Evaluation of the phytotoxic and genotoxic potential of pulp and paper mill effluent using Vigna radiate and Allium cepa. Advances in Biology. 2016; 10.
7 Salam A.Z.A., Hussein E.H.A., el Itriby H.A., Anwar W.A., Mansour S.A. The mutagenicity of gramoxone (paraquat) on different eukaryotic systems. Mutation Research. 1993; 319 (2): P. 89-101.
8 Pandey H., Kumar V., Roy B.K. Assessment of genotoxicity of some common food preservatives using Allium cepa L. as a test plant. Toxicol. Rep. 2014; 1: 300-308.
9 Morais D., Aparecida L.M., Morales M. Allium cepa test in environmental monitoring: A review on its application. Mutation Research/Reviews in Mutation Research. 2009; 682: 71-81.
10 Cavuşoğlu K., Kaya A., Yılmaz F., Yalçın E. Effects of Cypermethrin on Allium cepa. Environ. Toxicol. 2012;. 27: 583-589.
11 Collembolan reproduction test in soil. Organisation for economic co-operation and development (OECD) Guidelines for the testing of chemicals. 2009; No. 232, Paris.
12 Princz J.I., Behan-Pelletier V.M., Scroggins R.P., Siciliano S.D. Oribatid mites in soil toxicity testing – the use of Oppia nitens (C. L. Koch) as a new test species. Environ Toxicol Chem. 2010; 29: 971-979.
13 Likke H., Van Gestel. Handbook of soil in vertebrate toxicity tests. CAM (Ed.). 1998; Wiley, West Sussex.
14 Earthworm Reproduction Test (Eisenia fetida / Eisenia Andrei. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). 2004; Guidelines for the testing of Chemicals; No. 222 a, Paris.
15 Enchytraeid reproduction test. Organisation for economic co-operationanddevelopment (OECD). 2004; Guidelines for the testing of Chemicals; No. 220 b, Paris.
16 Chahardehi A.M., Arsad H., Lim V. Zebrafish as a Successful Animal Model for Screening Toxicity of Medicinal Plants // Plants (Basel). - 2020 Oct; 9(10). - P.1345.
17 Wu X., Zhang J., Hu S., Zhang G., Lan H., Peng J., Liu H. Evaluation of degradation performance toward antiviral drug ribavirin using advanced oxidation process and its relations to ecotoxicity evolution // Sci Total Environ. - 2022. Dec 1. - P. 850: 157851.
18 Haq I., Kumari V., Kumar S., Raj A., Lohani M., Bhargava R. N. Evaluation of the phytotoxic and genotoxic potential of pulp and paper mill effluent using Vigna radiate and Allium cepa // Advances in Biology. – 2016. – 10. doi: 10.1155/2016/8065736.8065736.
19 Salam A.Z.A., Hussein E.H.A., el Itriby H.A., Anwar W.A., Mansour S.A. The mutagenicity of gramoxone (paraquat) on different eukaryotic systems // Mutation Research. – 1993. – Vol. 319 (2). – P. 89-101.
20 Pandey H., Kumar V., Roy B.K. Assessment of genotoxicity of some common food preservatives using Allium cepa L. as a test plant // Toxicol. Rep. – 2014. – 1. – P. 300-308.
21 Morais D., Aparecida L.M., Morales M. Allium cepa test in environmental monitoring: A review on its application // Mutation Research/Reviews in Mutation Research. – 2009. – Vol. 682. – P. 71-81.
22 Cavuşoğlu K., Kaya A., Yılmaz F., Yalçın E. Effects of Cypermethrin on Allium cepa // Environ. Toxicol. – 2012. – 27. – P. 583-589.
23 European Medicines Agency Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use. Ref EMEA/CHMP/SWP/4447/00 corr 2, 2006.
24 Food and Drug Administration Guidance for industry Environmental Assessment of Human Drug and Biologics Applications CMC-6, Rev. 1, 1998.
25 Frédéric O., Yves P. Pharmaceuticals in Hospital Wastewater: Their Ecotoxicity and Contribution to the Environmental Hazard of the Effluent. Chemosphere. 2014; 115: 31-39.
26 Thomaidis N. S. Gago-Ferrero P. Ort C.; Maragou, N. C., Alygizakis N. A., Borova V. L., Dasenaki M. E. Reflection of Socioeconomic Changes in Wastewater: Licit and Illicit Drug Use Patterns. Environ. Sci. Technol. 2016; 50: 10065-10072.
27 Desk based review of current knowledge on pharmaceuticals in drinking water and estimation of potential levels (Defra Project Code: CSA 7184/WT02046/DWI70/2/213), November 2007.
28 Osińska A., Korzeniewska E., Harnisz M., Niestępski S. Quantitative occurrence of antibiotic resistance genes among bacterial populations from wastewater treatment plants using activated sludge. Appl. Sci. 2019; 9 (3): 387.

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. Работа проведена при поддержке гранта AP05132269 «Оценка потенциального риска трансформации лекарственных препаратов на формирование резистентности микроорганизмов в объектах окружающей среды урбанизированных территорий» (Министерство науки и высшего образования Республики Казахстан) и програмно-целевого финансирования BR09460548 «Разработка новых противоинфекционных препаратов на 2021-2023 годы» (Министерство здравоохранения Республики Казахстан).

Авторлардың қосқан үлесі. Бұл мақаланы жазуға барлық авторлар бірдей атсалысты.
Мүдделер қақтығысы – жарияланбаған. Бұл материал бұрын басқа басылымдарда жариялауға ұсынылмаған және басқа баспагерлерде қарастырылмаған. Жұмыс AP05132269 «Урбанизацияланған аумақтардың қоршаған орта объектілерінде микроорганизмдердің төзімділігін қалыптастыруға арналған дәрілік заттардың трансформациялануының ықтимал қаупін бағалау» гранты (Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігі) және бағдарламалық-мақсаттық қаржыландыру
BR09460548 «2021-2023 жылдарға арналған жаңа инфекцияға қарсы препараттарды әзірлеу» (Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі).

Contribution of authors. All authors took an equal part in the writing of this article.
Conflict of interest – not declared. This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.
The work was supported by grant AP05132269 «Assessment of the potential risk of transformation of drugs for the formation of resistance of microorganisms in environmental objects of urbanized territories» (Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan) and program-targeted funding BR09460548 «Development of new anti-infective drugs for 2021-2023 years» (Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan).

Сведения об авторах
Ибрагимова Наиля Ахтамовна – кандидат биологических наук, заведующая лабораторией фармакологии и токсикологии, АО «Научный центр противоинфекционных препаратов», nailya.73@mail.ru, моб.тел.: + 7 705 266 16 08.
Лю Марина Борисовна – заместитель заведующей лаборатории фармакологии и токсикологии, АО «Научный центр противоинфекционных препаратов», mlyu@mail.ru, моб.тел.: + 7 701 372 18 18.
Дюсамбаев Канагат Аблакасович, руководитель испытательной базой, АО «Научный центр противоинфекционных препаратов», kanagat - 73@mail.ru, моб.тел.: + 7 702 706 03 73.

Авторлар туралы мәліметтер:
Ибрагимова Наиля Ахтамовна – биология ғылымдарының кандидаты, «Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы» АҚ фармакология және токсикология зертханасының меңгерушісі, nailya.73@mail.ru, mob.tel.: + 7 705 266 16 08.
Лю Марина Борисовна – «Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы» АҚ фармакология және токсикология зертханасы меңгерушісінің орынбасары, mlyu@mail.ru, моб.: + 7 701 372 18 18.
Дюсамбаев Қанағат Аблақасович, «Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы» АҚ сынақ базасының меңгерушісі, kanagat - 73@mail.ru, моб.: + 7 702 706 03 73.

Information about the authors:
Ibragimova Nailya Akhtamovna – Candidate of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Pharmacology and Toxicology, JSC “Scientific Center for Anti-Infectious Drugs”, nailya.73@mail.ru, mob.tel.: + 7 705 266 16 08.
Liu Marina Borisovna - Deputy Head of the Laboratory of Pharmacology and Toxicology, JSC "Scientific Center for Anti-Infectious Drugs", mlyu@mail.ru, mob.: + 7 701 372 18 18.
Dyusambaev Kanagat Ablakasovich, head of the testing base, JSC "Scientific Center for Anti-Infectious Drugs", kanagat - 73@mail.ru, mob.: + 7 702 706 03 73.

Получена: 21.04.2023 / Принята: 24.04.2023 / Опубликована online: 31.08.2023
УДК 615.014
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.52.49.029

[1] А.К. Курманбаева, [1] У.М. Датхаев, [2]Сатмбекова Д.К., [1]Махатова Б.Г.
[1]Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д.Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан
[2]Казахский Национальный Университет имени аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЭКСТРАКТА ГУСТОГО УГЛЕКИСЛОТНОГО НА ОСНОВЕ ХАУТТЮЙНИИ СЕРДЦЕВИДНОЙ ХАМЕЛЕОН HOUTTUYNIA CORDATA THUNB)

АННОТАЦИЯ: Хауттюйния сердцевидная Хамелеон (Houttuynia cordata Thunb) является представителем семейства Савруровых (Saururaceae), ареалом произрастания которого в основном является страны Юго-Восточной Азии, а также встречается на территории Северной Америки [1].
На сегодняшний день на основе Хауттюйнии сердцевидной Хамелеон (Houttuynia cordata Thunb) были получены и исследованы: вытяжки, которые были экстрагированы с помощью растворителей высокой (метанол Р) и средней (спирт Р, вода Р) полярностей.
Однако, по состоянию за 2013-2016 годы были получены только 2 вытяжки на основе низкополярного растворителя (диоксид углерода) с помощью сверхкритического экстрагирования.
По состоянию на 2022 год не были получено и изучено технология получения экстракта на основе углекислотного докритического экстрагирования на лекарственное растительное сырье Хауттюйния сердцевидная Хамелеон (Houttuynia cordata Thunb).
Целью данной статьи является описание технологии получения экстракта густого углекислотного с помощью докритического экстрагирования.
В ходе исследования был получен экстракт густой углекислотный с выходом конечного продукта в 1.28%.
Ключевые слова: лекарственное растительное сырье (ЛРС), Хауттюйния сердцевидная Хамелеон (Houttuynia cordata Thunb), экстракт густой углекислотный, технология докритического экстрагирования, ГХ-МС.
Ключевые слова: Лекарственные вещества, доклинические испытания, биологическая биобезопасность, биологическая угроза, токсичность, экологический риск, окружающая среда.

[1] A.K. Kurmanbayeva, [1] U.M. Datkhayev, [2] D.K. Satmbekova, [1]B.G. Makhatova
[1]Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan
[2]al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Republic of Kazakhstan

TECHNOLOGY FOR OBTAINING A DENSE CARBONIC ACID EXTRACT BASED ON HOUTTUYNIA CORDATA THUNB

Resume: Houttuynia cordata Thunb is a member of the Saururaceae family, with a distribution area mainly in South-East Asia, but also found in North America.
To date, extracts based on Houttuynia cordata Thunb have been obtained and examined using high (methanol) and medium (ethanol, water) polarity solvents.
However, as of 2013-2016, only 2 extracts based on a low-polarity solvent (supercritical carbon dioxide) have been obtained using supercritical extraction.
As of 2022, no carbon dioxide pre-critical extraction technology for

[1] Ә.К. Құрманбаева, [1] У.М. Датхаев, [2] Д.К. Сатмбекова, [1]Б.Г. Махатова
[1]С.Д.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы,
[2]Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық Университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы

ЖҮРЕКШЕТӘРІЗДЕС ХАУТТЮЙНИЯ ХАМЕЛЕОН (HOUTTUYNIA CORDATA THUNB) НЕГІЗІНДЕ КӨМІР ҚЫШҚЫЛДЫ СЫҒЫНДЫСЫ АЛУ ТЕХНОЛОГИЯСЫ

Түйін: Жүрекшетәріздес Хауттюйния Хамелеон (Houttuynia cordata Thunb) - Саурралар (Saururaceae) тұқымдасының өкілі, олардың мекендейтін жері негізінен Оңтүстік-Шығыс Азия елдері, Солтүстік Америкада да кездеседі.
Бүгінгі таңда Жүрекшетәріздес Хауттюйния Хамелеон (Houttuynia cordata Thunb) негізінде сығындылар алынды және зерттелді, олар жоғары (метанол) және орташа (этанол, су) полярлық еріткіштерді қолдану арқылы алынған.

the medicinal plant material Houttuynia cordata Thunb has been obtained and studied.
The purpose of this article is to describe the technology of obtaining a dense carbonic acid extract by means of pre-critical extraction.
In this study, a carbon dense extract was obtained with a final product yield of 1.28%.
Key words: medicinal plant material, Houttuynia cordata Thunb, carbonic acid dense extract, precritical extraction technology, GC-MS.

Алайда, 2013-2016 жылдардағы жағдай бойынша, өте критикалық экстракцияны қолдану арқылы төмен полярлы еріткіш (өте критикалық көмірқышқыл газы) негізіндегі 2 сығынды ғана алынды. 2022 жылдан бастап дәрілік өсімдік шикізаты Жүрекшетәріздес Хауттюйния Хамелеон (Houttuynia cordata Thunb) үшін көмірқышқыл газының субкритикалық экстракциясы негізінде сығынды алу технологиясы алынған және зерттелген жоқ.
Бұл мақаланың мақсаты субкритикалық экстракцияны қолдана отырып, қою көмірқышқыл газының сығындысын алу технологиясын сипаттау болып табылады.
Зерттеу барысында соңғы өнім шығымы 1,28% болатын тығыз көмірқышқыл газының сығындысы алынды.
Түйінді сөздер: дәрілік өсімдік материалы, Жүрекшетәріздес Хауттюйния Хамелеон (Houttuynia cordata Thunb), тығыз көмірқышқыл газының сығындысы, субкритикалық экстракция технологиясы, ГХ-МС.

Введение

Как показывает практика, на сегодняшний день применение фитопрепаратов играет важную роль в терапии большинство хронических и вялотекущих заболеваний человека.

Согласно данным ВОЗ (Global Industry Analysis), 88% потребителей отдают предпочтение лекарственным средствам растительного происхождения, аргументируя это тем, что данная группа лекарственных средств является более лояльной по ценовой категории, менее токсичной, более безопасной и эффективной [2].

Благодаря большому росту спроса на фитопрепараты, ученые всего мира изучают методы получения лекарственных средств растительного происхождения с менее токсичными растворителями и с большим количеством выделенных биологически активных веществ. По данной причине в современном мире используют растворители-экстрагенты, которые имеют способность не только извлекать в большом объеме биологически активные вещества, но и соответствующие современным требованиям качества и гигиены.

Для решения такой задачи относительно недавно был разработан метод экстрагирования с помощью сжиженного диоксида углерода.

Ниже перечислены достоинства экстрактов, полученные с помощью углекислотного экстрагирования [3]:

- в качестве растворителя не используются токсические растворители и примеси (спирт, пропиленгликоль и др.), вместо этого используется сжижений газ, который является абсолютно безопасным растворителем;
- экстракция может проводиться в температурном режиме от 30 до 400 °С,
- окисление активных компонентов растительного сырья не происходит;
- экстракты обладают бактерицидным действием и являются стабильными, в среднем срок хранения – от 2-х до 5 лет, т.к. содержат массу природных консервантов и антиоксидантов;
- спектр извлекаемых веществ намного шире по сравнению с остальными методиками;
- сокращение времени технологического цикла;
- метод позволяет получать экстракты круглый год, так как используется сухое сырье;
- в конечном продукте нет остатков растворителя.

На сегодняшний день существует 2 вида углекислотного экстрагирования: докритическая и сверхкритическая. Однако, в мировой практике все больше оборотов набирает углекислотная экстрактация в условиях докритического экстрагирования за счет того, что данный процесс высокорентабельный и технологичный, более того, полученные с использованием данной методики экстракты обладают большой биологической ценностью и натуральностью готового продукта [4].

Материалы и методы

Материалы. Объект исследования: высушенное лекарственное растительное сырье Хауттюйния сердцевидная Хамелеон (Houttuynia cordata Thunb) семейства Савруровых (Saururaceae), который широко распространён в Азии от Гималаев до Японского архипелага.

Методы. Экстрагирование сырья проводилось в докритических условиях на экстракционной установке УУПЭ 5л, в соответствии со стандартом предприятия ТОО «ПЛП «ЖАНАФАРМ»» согласно ГОСТ 8050-85.

Для увеличения удельной поверхности соприкосновения экстрагируемого сырья с жидким диоксидом углерода лекарственное растительное было измельчено на минидробилке марки КДУ-84МУ2 до размеров частиц не более 0.5 мм. В качестве экстрагента использовалась сжиженный диоксида углерода. Углекислотная экстракция была проведена при соблюдении слдеюущих параметров: при диапазоне температуры от 18 0С до 23 0С и атм. давлении 57-65 кгс/см2 с продолжительностью 8 часов.

Проведение экстрагирования в данном диапазоне па-

раметров позволяет получить экстракт густой углекислотный, который будет содержать природные биологически активные вещества, не подвергавшиеся температурному и химическому воздействию, и будет использоваться для разработки фармацевтической субстанции.

Углекислотная экстракция была проведена при различных физических параметрах экстрагента, результаты которых приведен в таблице 1.

Результаты и обсуждение

Фитохимическое изучение экстракта густого углекислотног на основе Хауттюйния сердцевидная Хамелеон (Houttuynia cordata Thunb). Методом газовой хроматографии с применением масс-спектроскопии был изучен фитохимический состав экстракта густого углекислотного на основе Хауттюйния сердцевидная Хамелеон (Houttuynia cordata Thunb).

Условия хроматографирования на приборе Agilent 7890A с масс-спектрофотометром Agilent 5975C:

- капиллярная колонка (60 м х 0,25 мм i.d.) была покрыта пленкой из 100% диметилполисилоксана (Agilent DB-1 MS) (0,25 ąm).
- в качестве газа-носителя использовался гелий при постоянной скорости потока 1 мл/мин.

Масс-спектрометр Agilent 5975C работал при энергии электронов 70 эВ. Температура источника, квадруполя и линии переноса составляла 230 °C, 150 °C и 280 °C, соответственно во время эксперимента. Все данные масс-спектров регистрировались от 40 до 500 m/z после 7-минутной задержки растворителя. Для предварительной идентификации соединений использовалась база данных NIST (версия 2.3).

В результате анализа были идентифицированы 61 соединений, из них наибольшим содержанием оказались: eudesmene, benzo[b]pyran-8-ol, 2,3,5,5,8a-pentamethyl-6,7,8,8a-tetrahydro-ester, arteannuin b и др. (см. табл. 2)

По результатам проведенного анализа очевидно, что в экстракте густом углекислотном преобладают биологически активные вещества преимущественно из групп алкалоидов, сесквитерпенов, витаминов и др., которые обладают противовирусными, противоинфекционными, антинеопластическими свойствами.

Заключение

Исследования экстракта густого углекислотного показали, что они не содержат балластных веществ и остатков органических растворителей.

В предлагаемом способе получения экстракта густого углекислотного давление в экстракционных аппаратах может значительно превышать атмосферное, однако процесс экстрагирования происходит при температу-

Таблица 1 - Параметры экстрагирования лекарственного растительного Хауттюйнии сердцевидной Хамелеон (Houttuynia cordata Thunb) в условиях докритического экстрагирования

Порядок экстракции	Параметры экстракции			
	Экстракционная масса и выход экстрагента (в г и %)	Рабочее давление (атм.)	Температура экстракции (°C)	Время экстракции (ч)
1-я экстракция	780 (7.8/1)	42-46	21-22	9
2-я экстракция	780 (8.5/1.1)	47-51	23-24	7
3-я экстракция	780 (10/1.82)	57-65	18-23	8
4-я экстракция	780 (5.6/0.72)	52-56	19-20	10

Таблица 2 - Результаты хроматографического анализа экстракта густого углекислотного Хауттюйнии сердцевидной Хамелеон (Houttuynia cordata Thunb)

№	Время удерживания, мин	Соединение	Вероятность идентификации, %	Процентное содержание, %
1	27.9	Eudesmene	98.4	17.98
2	42.1	Benzo[b]pyran-8-ol, 2,3,5,5,8a-pentamethyl-6,7,8,8a-tetrahydro- ester	82.7	8.13
3	39.5	Arteannuin b	96.1	7.88
4	16.2	1,5-Heptadien-4-ol, 3,3,6-trimethyl	97.8	6.31
5	39.9	Durohydroquinone	76.5	5.74
6	46.9	apha-Tocopherol	89.5	5.26
7	17.9	2-Bornanone	98.9	3.75
8	36.9	Acetic acid, (1,2,3,4 ,5,6,7,8-octahydro-3,8,8-trImethylnaphth-2-yl) methyl ester	86.8	3.45
9	30.1	Caryophyllene oxide	97.7	3.24
10	55.6131	Pentacosane	83.7	2.54

ре окружающей среды, что обеспечивает сохранение термолабильных компонентов и получение экстракта высокого качества.

Для получения экстракта густого углекислотного из лекарственного растительного сырья было взято 780 г высушенного сырья, из которого получено 10 г экстракта густого углекислотного, выход составил 1,28%. По внешнему виду экстракт густой углекислотный из Хауттюйнии сердцевидной Хамелеон (Houttuynia cordata Thunb) имеет светло-коричневый цвет и специфический запах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1 https://ru.wikipedia.org/wiki/Хауттюйния (дата обращения: 01.05.2022г.)
2 Бойко Н.Н. [и др.]. Фитопрепараты, анализ фармацевтического рынка Российской Федерации. Научный результат. 2017; т.3; №4; с. 30-38.
3 https://www.who.int/initiatives/who-global-centre-for-traditional-medicine (дата обращения: 03.05.2022г.)
4 Díaz-Maroto, M.C.; Pérez-Coello, M.S.; Cabezudo, M.D. Supercritical Carbon Dioxide Extraction of Volatiles from Spices: Comparison with Simultaneous Distillation-Extraction. J. Chromatogr. A 2002, 947, 23–29.

REFERENCES:

1 https://ru.wikipedia.org/wiki/Hauttyujniya (data obrashcheniya: 01.05.2022g.)
2 Bojko N.N. [i dr.]. Fitopreparaty, analiz farmacevticheskogo rynka Rossijskoj Federacii. Nauchnyj rezul'tat. 2017; t.3; №4; s. 30-38.
3 https://www.who.int/initiatives/who-global-centre-for-traditional-medicine (data obrashcheniya: 03.05.2022g.)
4 Díaz-Maroto, M.C.; Pérez-Coello, M.S.; Cabezudo, M.D. Supercritical Carbon Dioxide Extraction of Volatiles from Spices: Comparison with Simultaneous Distillation-Extraction. J. Chromatogr. A 2002, 947, 23–29.

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
Курманбаева Айгерим Кенжетаевна – PhD-докторант 3-го года обучения по специальности 8D10102 – «Фармация» Казахского Национального Медицинского Университета имени С.Д.Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан; тел.: 8-707-844-10-84, почта: aigerimkurmanbaeva14@gmail.com
Датхаев Убайдилла Махамбетович – д.фарм.н., профессор, проректор по корпоративному развитию Казахского Национального Медицинского Университета имени С.Д.Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан; почта: u.datxaev@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2322-220X
Сатмбекова Динара Канатовна – PhD, и. о. доцента кафедры фундаментальной медицины, факультета медицины и здравоохранения Казахского Национального Университета имени аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан; почта: satmbekova.dinara@med-kaznu.com , https://orcid.org/0000-0003-1087-3932
Махатова Балжан Галымжановна - PhD, доцент кафедры инженерных дисциплин и надлежащих практик Казахского Национального Медицинского Университета имени С.Д.Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан, https://orcid.org/0000-0002-0206-0416

Авторлар туралы мәліметтер:
Құрманбаева Әйгерім Кенжетайқызы - С. Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университетінің 8D10102-"Фармация" мамандығы бойынша 3 – ші оқу жылының PhD докторанты, Алматы, Қазақстан Республикасы; тел.: 8-707-844-10-84, пошта: aigerimkurmanbaeva14@gmail.com
Датхаев Убайдилла Махамбетович - д.фарм.Н., профессор, С. Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университетінің Корпоративтік даму жөніндегі проректоры, Алматы, Қазақстан Республикасы; пошта: u.datxaev@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2322-220X
Сатмбекова Динара Қанатқызы - PhD, әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университетінің фундаменталды медицина, медицина және денсаулық факультеті кафедрасының доцентінің м. а., Алматы, Қазақстан Республикасы; пошта: satmbekova.dinara@med-kaznu.com, https://orcid.org/0000-0003-1087-3932
Махатова Балжан Ғалымжанқызы - PhD, С. Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университетінің инженерлік пәндер және тиісті практика кафедрасының доценті, Алматы, Қазақстан Республикасы, https://orcid.org/0000-0002-0206-0416.

Authors' information:
Kurmanbayeva Aigerim Kenzhetaykyzy - PhD doctoral student of the 3rd year of study on specialty 8D10102 - "Pharmacy" of Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan; tel: 8-707-844-10-84, mail: aigerimkurmanbaeva14@gmail.com
Ubaidilla Makhambetovich Datkhayev - Doctor of Pharmacy, professor, vice-rector for corporate development of Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan; mail: u.datxaev@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2322-220X.
Satmbekova Dinara Kanatovna - PhD, acting associate professor of the Department of Fundamental Medicine, Faculty of Medicine and Public Health, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, the Republic of Kazakhstan; mail: satmbekova.dinara@med-kaznu.com, https://orcid.org/0000-0003-1087-3932,
Makhatova Balzhan Galymzhanovna - PhD, Associate Professor, Department of Engineering Disciplines and Proper Practice, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan, https://orcid.org/0000-0002-0206-0416

Алынды: 24.03.2023 / Қабылданды: 18.05.2023 / Онлайн жарияланды: 31.08.2023
ӘОК: 615.356(574)
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.52.61.030

Н.Т. Әмір, У.М. Датхаев, М.И. Тлеубаева, А.А. Егизбаева
С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ НАРЫҒЫНДАҒЫ ВИТАМИНДІК ДӘРІЛІК ЗАТТАРҒА ШОЛУ

Түйін: Дүниежүзілік Денсаулық Сақтау Ұйымының мәліметі бойынша витаминдер, минералдар мен микроэлементтер кешені бар препараттарды тұтыну көрсеткіші артып отыр. Осыған байланысты мақалада Қазақстан Республикасының фармацевтикалық нарығына шолу жасалып, ассортиментік зерттеу жүргізілді. Қазақстан Республикасы дәрілік заттардың мемлекеттік тізілімінде тіркелген дәрілік заттарға кешенді талдау нәтижелері төрт негізгі критерий бойынша жүргізілді: халықаралық патенттелмеген атауы, сауда атауы, өндіріс орны, өндіруші ел. Зерттеу барысында Қазақстан Республикасы дәрілік заттардың мемлекеттік тізілімінде витаминдік дәрілік заттардың 104 сауда атауы, 79 халықаралық патенттелмеген атауы ұсынылған. Өндіруші елдер бойынша витаминдік дәрілік заттардың тек 11 (10,6%) сауда атауы отандық өндірушілерге тиесілі. Бұл өз кезегінде витаминдік дәрілік заттар ассортиментін құрылымдық талдаудың өзектілігін көрсетеді. Қазақстан Республикасы фармацевтикалық нарығына витаминдік дәрілік заттардың 89,4% шетелдік өндірушілермен тасымалданады. Алматы қаласы бойынша поливитаминдік препараттардың баға сегменті анықталды. Алынған нәтижелер витаминдік дәрілік заттар нарығын тереңірек зерттеуге және оның болашақ даму перспективаларын анықтауға мүмкіндік береді.
Түйінді сөздер: Қазақстан Республикасы фармацевтикалық нарығы, витаминдік дәрілік заттар, поливитамин, мемлекеттік тізілім, сауда атауы, маркетингтік талдау.

Н.Т. Амир, У.М. Датхаев, М.И. Тлеубаева, А.А. Егизбаева
Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова, Алматы, Казахстан

ОБЗОР ВИТАМИННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА РЫНКЕ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Резюме: По данным Всемирной организации здравоохранения, увеличивается потребление препаратов, содержащих комплекс витаминов, минералов и микроэлементов. В данной статье представлены результаты обзора и ассортимента фармацевтического рынка витаминных лекарственных средств Республики Казахстан. Результаты комплексного анализа лекарственных средств, зарегистрированных в Государственном реестре лекарственных средств Республики Казахстан, проводили по четырем основным критериям: международное непатентованное наименование, торговое наименование, место производство, страна производитель. В ходе исследования в Государственный реестр лекарственных средств Республики Казахстан внесено 104 торговых наименования и 79 международных непатентованных наименований витаминных лекарственных средств. По странам-производителям только 11 (10,6%) торговых наименований витамин-

N.T. Amir, U.M. Datkhaev, M.I. Tleubayeva, A.A. Egizbayeva
Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

OVERVIEW OF VITAMIN MEDICINES ON THE MARKET OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

Resume: According to the World Health Organization, the consumption of drugs containing a complex of vitamins, minerals and trace elements is increasing. In this regard, the article reviewed the pharmaceutical market of the Republic of Kazakhstan and analyzed the range. The results of a comprehensive analysis of medicines registered in the State Register of Medicines of the Republic of Kazakhstan were carried out according to four main criteria: international non-proprietary name, trade name, place of manufacture, country of manufacture. During the study, 104 trade names and 79 international non-proprietary names of vitamin medicines were entered into the State Register of Medicines of the Republic of Kazakhstan. According to producing countries, only 11 (10,6%) trade names of vitamin preparations belong to domestic manufacturers. This shows the relevance of the structural analysis of the range of vitamin preparations. 89,4% of vitamin preparations are supplied to the pharma-

ных лекарственных средств принадлежат отечественным производителям. Это показывает актуальность структурного анализа ассортимента витаминных лекарственных средств. 89,4% витаминных лекарственных средств на фармацевтический рынок Республики Казахстан поставляет иностранные производители. По результатам анализа установлен ценовой сегмент поливитаминных препаратов по городу Алматы. Полученные результаты позволяют более глубоко изучить фармацевтический рынок витаминных препаратов и определить перспективы его дальнейшего развития.

Ключевые слова: фармацевтический рынок Республики Казахстан, витаминные лекарственные средства, поливитамины, государственный реестр, торговое наименование, маркетинговый анализ.

ceutical market of the Republic of Kazakhstan by foreign manufacturers. The price segment of multivitamin preparations in the city of Almaty has been determined. The obtained results allow us to study the market of vitamin preparations in more depth and determine the prospects for its further development.

Keywords: Pharmaceutical market of the Republic of Kazakhstan, vitamin preparations, multivitamins, state register, trade name, marketing analysis.

Кіріспе. Витаминдер адам ағзасында болатын кез - келген биохимиялық процестің ажырамас бөлігі болып табылады. Адам ағзасы витаминдердің шектеулі мөлшерін ғана өздігінен синтездей алады (A, D, K, B7, PP). Бұл қосылыстардың қалған бөлігі адам ағзасына тағаммен бірге сіңіріледі. Бірақ, ас мәзірі адам ағзасының белгілі бір витаминдерге деген қажеттілігін қанағаттандырмауы мүмкін, бұл метаболизмнің әртүрлі бұзылуларына, ағзаның қорғаныс функцияларының төмендеуіне және патологиялық өзгерістердің пайда болуына әкеледі. Витаминдердің жетіспеушілігін бірнеше витаминдер мен минералдар, микроэлементтер кешені бар дәрілік заттарды қабылдау арқылы қамтамасыз етуге болады [1]. Құрамы витаминдер мен бейорганикалық заттардан тұратын дәрілік заттар тобын «витаминді - минералды кешендер» деп атайды. Осы дәрілік заттар тобы гиповитаминоздың, жүктілік кезінде (босанғанға дейін және босанғаннан кейін), балалардың өсуі мен дамуында пайда болуы мүмкін минералдар мен микроэлементтердің жетіспеушілігінің алдын - алу және емдеу үшін жиі қолданылады [2]. Витаминдердің адам рационында жетіспеушілігі немесе болмауы гиповитаминозға әкелуі мүмкін. Гиповитаминозға шалдығу тек қана витаминдері аз тағам тұтынудан ғана емес, сонымен қатар жас ерекшеліктеріне (балалардағы, жасөспірімдердегі, қарт адамдардағы) байланысты өзгерістер, әйелдердегі жүктілік кезеңі, асқазан-ішек жолдарының аурулары, диеталар, күйзеліс және т.б. жағдайлардың әсерінен туындауы мүмкін. Витаминді - минералды кешендер иммундық жүйенің қызметін қалпына келтіру үшін, сонымен қатар, үнемі физикалық белсенді жұмыс жасайтын, кәсіби спортпен айналысатын адамдарға, оңалту кезеңінен өткен науқастарға жиі тағайындалады [1-3]. Соңғы онжылдықта витаминдік дәрілік заттарды тұтыну көрсеткішінің жоғарылауы [4], соның ішінде денсаулықтарын нығайту мақсатында егде жастағы адамдардың көп тұтынатындығы анықталған [5-6].

Қазақстан Республикасы фармацевтикалық нарығы витаминдердің бөлшек сауда сегменті бойынша VI-ORTIS аналитикалық деректер базасы негізінде 2020 жылдың I жартыжылдығында витаминдер нарығының көлемі 12,0 млн АҚШ долларын және 15,0 млн қаптаманы, витаминдер нарығының сатылым динамикасы 10,7% АҚШ долларын құрағандығы туралы хабарлаған [7]. Фармацевтикалық нарықта витаминдік дәрілік заттардың сатылымының артуы, тұтыну көрсеткішінің жоғарылағандығы туралы қорытынды жасауға мүмкіндік береді, сондықтан витаминдік дәрілік заттардың фармацевтикалық нарығын талдау өзекті болып табылады.

Зерттеудің мақсаты. Қазақстан Республикасы фармацевтикалық нарығы витаминдік дәрілік заттар сегментіне патенттелмеген сауда атауы, дәрілік формасы, өндіруші елдер бойынша сапалық және сандық талдау жүргізу және ассортиментін зерттеу.

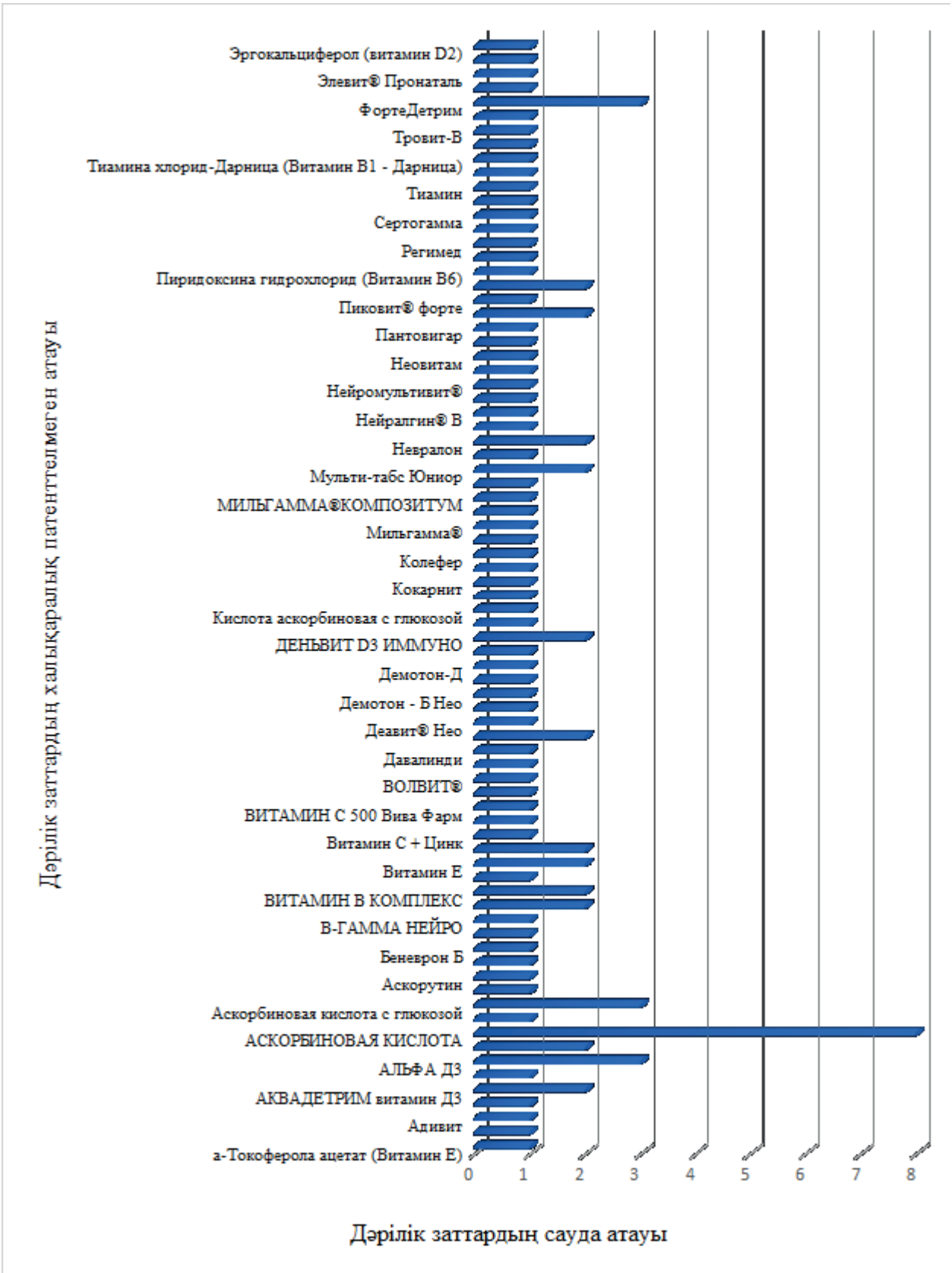
Материалдар мен әдістер. Қазақстан Республикасы дәрілік заттардың мемлекеттік тізілімі деректері негізінде витаминдік дәрілік заттар бойынша фармацевтикалық нарыққа зертеу жүргізілді.

Маркетингтік, контент - талдау, статистикалық, графикалық талдау әдістері қолданылды.

Нәтижелер мен талқылаулар

Қазақстан Республикасы дәрілік заттардың мемлекеттік тізілімі (26.01.2023ж. www.dari.kz) [8] деректері бойынша отандық фармацевтикалық нарықта тіркелген 7439 дәрілік заттардың ішінде витаминдік дәрілік заттар 104 (1,4%) сауда атауымен берілген. Отандық нарықта витаминдік дәрілік заттардың 79 халықаралық патенттелмеген атауы ұсынылған. Витаминдік дәрілік заттар ассортиментіндегі халықаралық патенттелмеген атауына сәйкес келетін сауда атауының үлесі 1 - суретте көрсетілген.

Витаминдік дәрілік заттардың ассортиментін өндіруші елдер бойынша талдау нәтижесі отандық нарықта виаминдік дәрілік заттардың 21 мемлекеттен жеткізілетіндігін көрсетті. Оның ішінде отандық өндірушілер 11 сауда атауы (10,6%), алыс және жақын шетелдік өндірушілер 93 сауда атауымен (89,4%), олар: Ук-



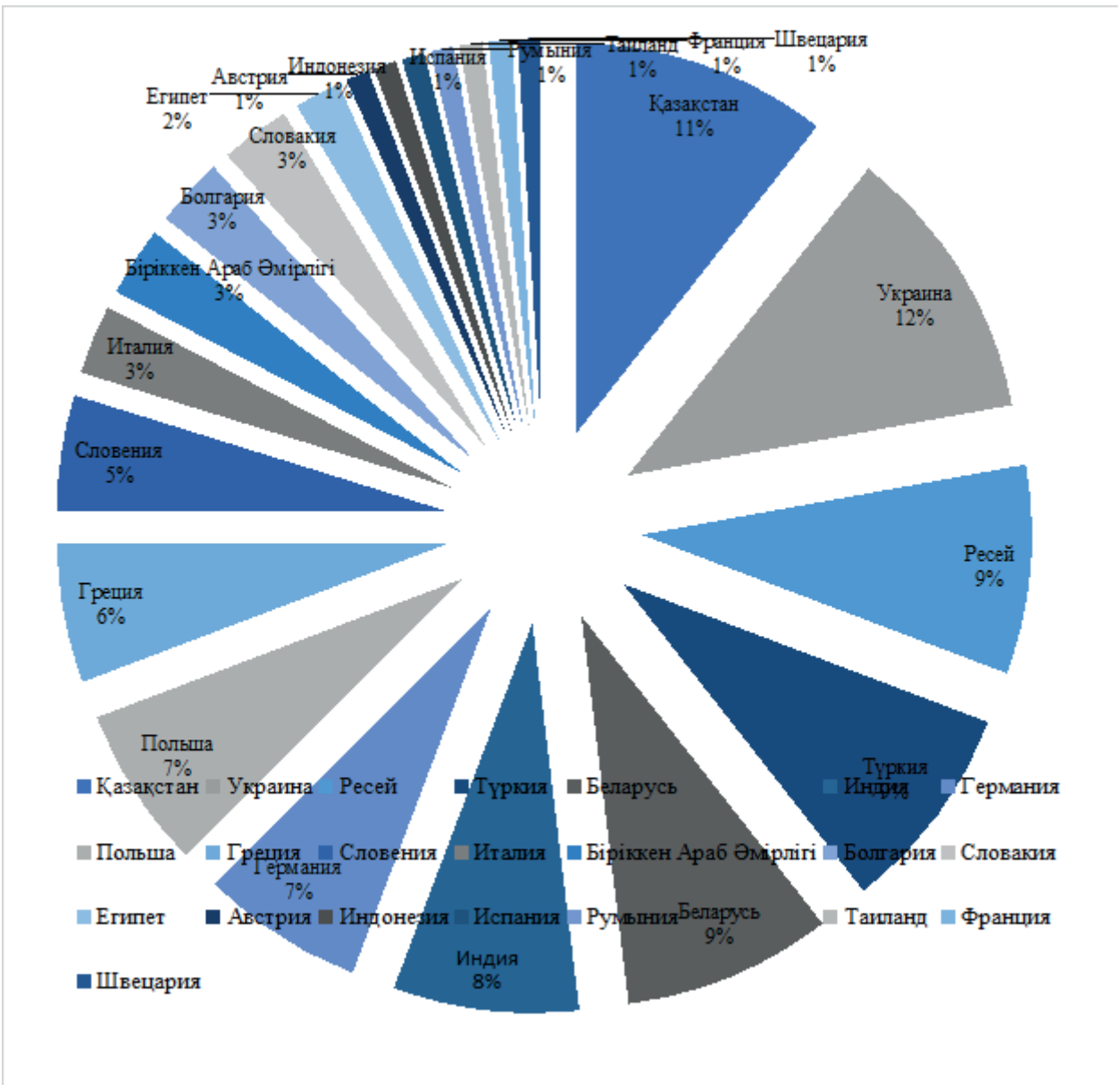
Сурет 1 – Витаминдік дәрілік заттар ассортиментіндегі халықаралық патенттелмеген атауына сәйкес келетін сауда атауының үлесі

раина - 12 (11,5%), Ресей - 9 (8,6%), Түркия - 9 (8,6%), Беларусь - 9 (8,6%), Үндістан - 8 (7,7%), Германия - 7 (6,7%), Польша - 7 (6,7%), Греция - 6 (5,7%), Словения - 5 (4,8%), Италия - 3 (2,9%), Болгария - 3 (2,9%), Словакия - 3 (2,9%), Біріккен Араб Әмірлігі - 3 (2,9%), Египет - 2 (1,9%), Австрия - 1 (6,3%), Индонезия - 1 (6,3%), Испания - 1 (1%), Румыния - 1 (1%), Тайланд - 1 (1%), Франция - 1 (1%), Швецария - 1 (1%) тіркелген, (2 - сурет).

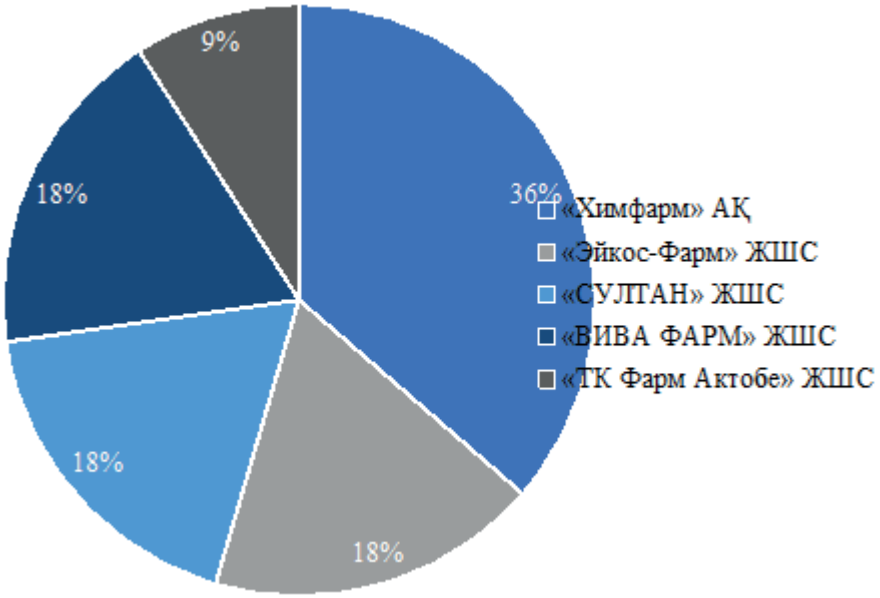
Витаминдік дәрілік заттарды өндіретін отандық фармацевтикалық өндірушілер: «Химфарм» АҚ 4 сауда атауымен (3,8%), «Эйкос-Фарм» ЖШС 2 сауда атауымен (2%), «СУЛТАН» ЖШС 2 сауда атауымен (2%), «ВИВА ФАРМ» ЖШС 2 сауда атауымен (2%) және «ТК Фарм Актобе» ЖШС 1 сауда атауымен (1%) тіркелген. Талдау нәтижелері 4 - суретте көрсетілген.

Дәрілік заттардың мемлекеттік тізіліміндегі деректерге сәйкес, тіркелген 104 витаминдік дәрілік заттардың агрегаттық күйі бойынша дәрілік формалары: инъекцияға арналған ерітінділер – 37 (35,6%), таблеткалар – 27 (26%), драже - 3 (3%), тамшылар – 9 (9%), шәрбат – 2 (2%) ішуге арналған ерітінділер – 3 (3%) және капсула 20 (19,2%), өзге дәрілік формалар – 3 (2,2%), (5 – суретте).

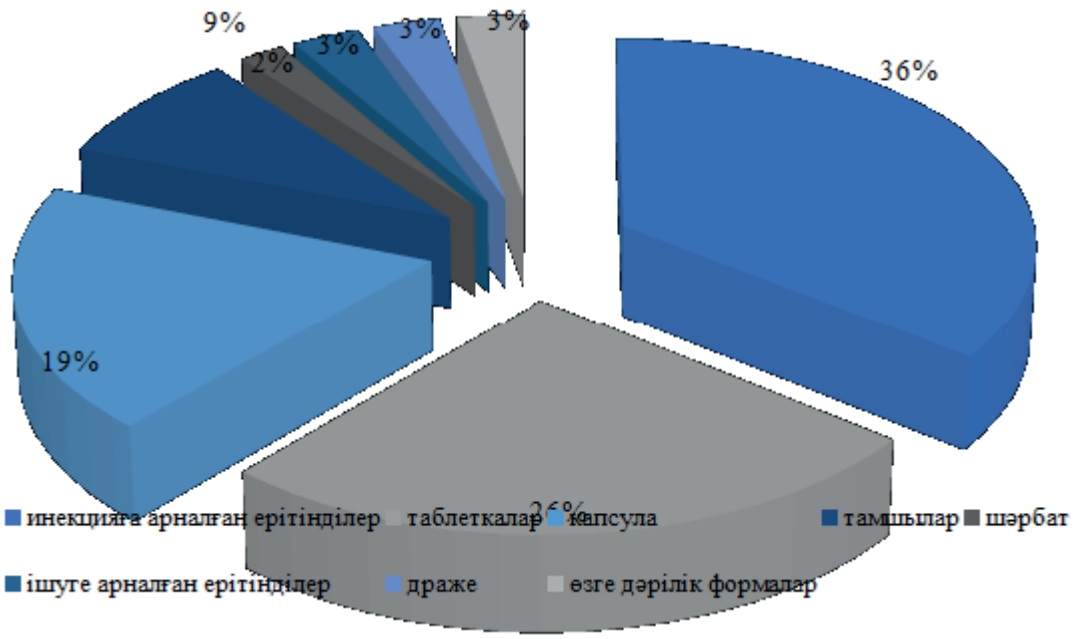
Қазақстан Республикасы дәрілік заттардың мемлекеттік тізілімінде тіркелген 104 витаминдік дәрілік заттар-



Сурет 2 – Қазақстан Республикасы дәрілік заттардың мемлекеттік тізілімінде витаминдік дәрілік заттарды тасымалдайтын өндіруші елдер үлесі



Сурет 3 – Витаминдік дәрілік заттар сегментіндегі отандық өндірушілер үлесі



Сурет 4 –Витаминдік дәрілік заттардың агрегаттық күйі бойынша дәрілік формалары

дың 13 (12,5%) поливитаминдік препараттар. Поливитаминдік препараттар сауда атуымен және АТХ классификациясы бойынша 1 - кестеде көрсетілген. Өндіруші елдердің пайыздық үлесі: Словения - 4 сауда атауымен (31%), Италия – 3 сауда атауымен (23%), Ресей – 2 сауда атауымен (15%), Греция – 2 сауда атауымен (15%), Түркия – 1 сауда атауымен (8%), Германия – 1 сауда атауымен (8%) (кесте 1). Зерттеу жүргізілген уақыт аралығында отандық өндірушілер өндірген поливитаминдік препараттар тізілімде болмады .

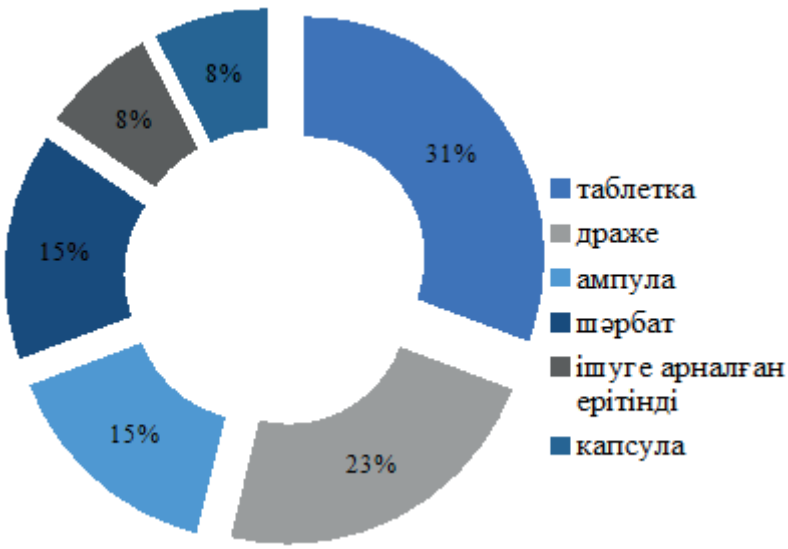
Қазақстан Республикасы дәрілік заттардың мемлекеттік тізіліміндегі деректерге сәйкес, тіркелген 13 поливитаминдік препараттардың ішінде таблеткалар - 4 (23%), драже - 3 (23%), ампула – 2 (15%) , шәрбат – 2 (15%), ішуге арналған ерітінді -1 (8%), капсула – 1 (8%). Дәрілік форма бойынша зерттеу нәтижесі 5 – суретте көрсетілген.

Поливитаминдік препараттардың баға сегменті Алматы қаласындағы дәріхана желілері (i-teka.kz сайты) бойынша жүргізілді, фармацевтикалық нарықтағы орташа бағалары 2 – кестеде көрсетілді.

Зерттеу нәтижесінде поливитаминдік препараттардың сауда атауы бойынша (Алматы қаласы) баға сегменті анықталды, поливитаминдік препараттардың ішін-

Кесте 1 - Поливитаминдік препараттардың сауда атауы және АТХ классификациясы

№	ДЗ сауда атауы	АТХ	Өндіруші	Өндіруші ел
1	Адивит	(A11BA) Поливитамин	Abdi İbrahim	Түркия
2	Дуовит	(A11AA03) Поливитаминдер және минералдар	КРКА	Словения
3	Демотон-Т	(A11BA) Поливитамин	ДЕМО С.А. Фармасьютикал Индастри	Греция
4	Демотон-Д	(A11BA) Поливитамин	ДЕМО С.А. Фармасьютикал Индастри	Греция
5	Мульти-табс Бэби	(A11AA04) Поливитаминдер және микроэлементтер	Pfizer consumer manufacturing Italy s.r.l.	Италия
6	Мульти-табс Юниор	(A11AA04) Поливитаминдер және микроэлементтер	Pfizer consumer manufacturing Italy s.r.l.	Италия
7	Мульти-табс Малыш	(A11AA04) Поливитаминдер және микроэлементтер	Pfizer consumer manufacturing Italy s.r.l.	Италия
8	Пиковит	(A11BA) Поливитамин	КРКА	Словения
9	Пиковит форте	(A11BA) Поливитамин	КРКА	Словения
10	Ревит-МБФ	(A11BA) Поливитамин	Марбиофарм	Ресей
11	Триовит	(A11AA03) Поливитаминдер және минералдар	КРКА	Словения
12	Ундевит	(A11BA) Поливитамин	Марбиофарм	Ресей
13	Элевит Пронаталь	(A11AA03) Поливитаминдер және минералдар	Драгенофарм Апотекер Пюшль ГмбХ	Германия



Сурет 5 – Поливитаминдік препараттардың агрегаттық күйі бойынша дәрілік формалары

де Элевит Пронаталь (Германия) таблеткасы жоғарғы баға көрсеткішін 4878 теңге, Ревит-МБФ (Ресей) дражжесі төменгі баға көрсеткішін 264 теңге көрсетті.
Қорытынды. Қазақстан Республикасы фармацевтикалық нарығы витаминдік дәрілік заттар сегментіне жүргізілген маркетингтік талдау нәтижесі ассортименттің салыстырмалы әртүрлілігін көрсетті.
Витаминдік дәрілік заттардың ассортиментін өндіруші елдер бойынша талдау барысында, Қазақстандық және шетелдік өндірушілер арақатынасы біркелкі емес екендігі анықталды. Келтірілген мәліметтерден Қазақстан Республикасы дәрілік заттардың мемлекеттік тізілімінде тіркелген витаминдік дәрілік заттардың тек 10,6% отандық өндірушілерге, алыс және жақын шетелдік өндірушілерге 89,4% тиесілі болып отыр.
Витаминдік дәрілік заттарды агрегаттық күйі бойынша талдау нәтижесі қатты дәрілік формалардың 49,6%, сұйық дәрілік формалардың 48,2%, өзге дәрілік формалардың 2,2% екенін көрсетті.
Поливитаминдік препараттардың сауда атауы бойынша (Алматы қаласы) баға сегменті анықталды.
Қазақстан Республикасы витаминдік дәрілік заттардың фармацевтикалық нарығына жүргізілген талдау мен ассортиментік зерттеу нәтижелерінен тұтыну көрсет-

Кесте 2 - Поливитаминдік препараттардың орташа баға сегменті (Алматы қаласы)

№	Дәрілік заттың сауда атауы	Өндіруші ел	Фармацевтикалық нарықтағы орташа бағасы, теңге
1	Адивит - 100 мл, шәрбат	Түркия	1270 тенге
2	Дуовит - №40 драже	Словения	2088 тенге
3	Демотон-Т - 10 мл, №1 ампула	Греция	2663 тенге
4	Демотон-Д - 10 мл, №1 ампула	Греция	3618 тенге
5	Мульти-табс Бэби – 30 мл, ішуге арналған ерітінді	Италия	2320 тенге
6	Мульти-табс Юниор - №30 таблетка	Италия	3180 тенге
7	Мульти-табс Малыш - №30 таблетка	Италия	3067 тенге
8	Пиковит - 150 мл, шәрбат	Словения	1835 тенге
9	Пиковит форте - №30 таблетка	Словения	2400 тенге
10	Ревит-МБФ - №100 драже	Ресей	264 тенге
11	Триовит - №30 капсула	Словения	1530 тенге
12	Ундевит - №50 драже	Ресей	425 тенге
13	Элевит Пронаталь - №30 таблетка	Германия	4878 тенге

кішінің артып отырғандығын көруге болады. Сондықтан, отандық фармацевтикалық өндірісті дамыту, бәсекеге қабілетті отандық витаминдік дәрілік заттарды өндіру, халықты дәрілік заттармен қамтамасыз етудегі өзекті мәселелердің бірі екендігін айқындайды.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1 Савченко А.А. Витамины как основа иммунометаболической терапии // А.А. Савченко, Е.Н. Анисимова, А.Г. Борисов, А.Е. Кондаков. — Красноярск. : КрасГМУ, 2011. — 213 с.
2 Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Исаков Д.С., Леоненко С.Н., Макарова С.Г. Обоснование приема витаминно-минерального комплекса детьми-вегетарианцами. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2019; 64:(1): 81-87.
3 Никитюк Д.Б., Клочкова С.В., Рожкова Е.А. Спортивное питание: требования и современные подходы // Вопросы диетологии. 2014. Т. 4. № 1. С. 40-43.
4 Bailey R.L, Gahche J.J, Lentino C.V, Dwyer J.T, Engel J.S, Thomas P.R, Sempos C.T, Picciano M.F. Dietary supplement use in the United States, 2003–2006. J Nutr 2011;141:261–6. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21178089/
5 Nahin R.L, Fitzpatrick A.L, Williamson J.D, Burke G.L, DeKosky S.T, Furberg C. Use of herbal medicine and other dietary supplements in community-dwelling older people: Baseline data from the Ginkgo Evaluation of Memory study. J Am Geriatr Soc 2006;54:1725–35. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17087700/
6 Goh L.Y, Vitry A.I, Semple S.J, Esterman A, Luszcz M.A. Self-medication with over-the-counter drugs and complementary medications in South Australia's elderly population. BMC Complement Altern Med 2009;9:42. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21987193/
7 Батыров Д.С. «Казахстанский фармацевтический вестник» №20 (596) октябрь 2020 г. https://pharmnewskz.com/ru/analytic/roznichnyy-rynok-vitaminov-kazahstana-za-i-polugodie-2020-goda_17350
8 Қазақстан Республикасы дәрілік заттардың мемлекеттік тізілімі (26.01.2023ж), URL: www.dari.kz

REFERENCES

1 Savchenko A.A. Vitamins as the basis of immunometabolic therapy // A.A. Savchenko, E.N. Anisimova, A.G. Borisov, A.E. Kondakov. — Krasnoyarsk. : KrasSMU, 2011. — 213 p.
2 Vrzhesinskaya O.A., Kodentsova V.M., Isakov D.S., Leonenko S.N., Makarova S.G. Rationale for intake of vitamin-mineral complex by children vegetarians. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2019; 64:(1): 81–87.
3 Nikityuk D.B., Klochkova S.V., Rozhkova E.A. Sports nutrition: requirements and modern approaches // Questions of dietetics. 2014. Vol. 4. No. 1. pp. 40-43.
4 Bailey R.L, Gahche J.J, Lentino C.V, Dwyer J.T, Engel J.S, Thomas P.R, Sempos C.T, Picciano M.F. Dietary supplement use in the United States, 2003–2006. J Nutr 2011;141:261–6. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21178089/
5 Nahin R.L, Fitzpatrick A.L, Williamson J.D, Burke G.L, DeKosky S.T, Furberg C. Use of herbal medicine and other dietary supplements in community-dwelling older people: Baseline data from the Ginkgo Evaluation of Memory study. J Am Geriatr Soc 2006;54:1725–35. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17087700/
6 Goh L.Y, Vitry A.I, Semple S.J, Esterman A, Luszcz M.A. Self-medication with over-the-counter drugs and complementary medications in South Australia's elderly population. BMC Complement Altern Med 2009;9:42. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21987193/
7 Batyrov D.S. "Kazakhstan Pharmaceutical Bulletin" No. 20 (596) October 2020 https://pharmnewskz.com/ru/analytic/roznichnyy-rynok-vitaminov-kazahstana-za-i-polugodie-2020-goda_17350
8 Kazakhstan Republics darilik zattardyn memlekettik tizilimi (01/26/2023), URL: www.dari.kz

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 жайлы мәлімет
Әмір Нұржамал Тойлыбайқызы - С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, 7М10111 «Фармация» мамандығының 2 курс магистранты, Алматы, Қазақстан, https://orcid.org/0000-0001-9560-6061, amirovannn@mail.ru
Датхаев Убайдилла Махамбетович - С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Фармацевтика ғылымдарының докторы, профессор, Алматы, Қазақстан, https://orcid.org/0000-0022-2322-220X, u.datxaev@mail.ru
Тлеубаева Меруерт Ильясовна - С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, «Фармацияның ұйымдастырылуы, басқарылуы және экономикасы және клиникалық фармация» кафедрасының доценті, PhD, Алматы, Қазақстан, https://orcid.org/0000-0003-0002-4494, meruert_iliasovna@mail.ru, tleubayeva.m@kaznmu.kz
Егизбаева Акдидар Айдархановна - С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, «Фармацияның ұйымдастырылуы, басқарылуы және экономикасы және клиникалық фармация» кафедрасының лекторы, магистр, Алматы, Қазақстан, aidarhankizi@inbox.ru

Сведения об авторах:
Амир Нуржамал Тойлыбаевна - С.Ж. Казахский национальный медицинский университет имени Асфендиярова, 7М10111, магистрант 2 курса специальности «Фармация», Алматы, Казахстан, https://orcid.org/0000-0001-9560-6061, amirovannn@mail.ru
Датхаев Убайдилла Махамбетович - С.Ж. Казахский национальный медицинский университет имени Асфендиярова, доктор фармацевтических наук, профессор, Алматы, Казахстан, https://orcid.org/0000-0022-2322-220X, u.datxaev@mail.ru
Тлеубаева Меруерт Ильясовна - С.Ж. Казахский национальный медицинский университет имени Асфендиярова, доцент кафедры «Организация, управление и экономика фармации и клинической фармации», к.м.н., Алматы, Казахстан, https://orcid.org/0000-0003-0002-4494, meruert_iliasovna@mail.ru, тлеубаева .m@kaznmu.kz
Егизбаева Акдидар Айдархановна - С.Ж. Казахский национальный медицинский университет имени Асфендиярова, преподаватель кафедры «Организация, управление и экономика фармации и клинической фармации», магистр, Алматы, Казахстан, aidarhankizi@inbox.ru

Author's information:
Amir Nurzhamal Toylybaykyzy - S.Zh. Asfendiyarov atyndagy Kazak ulttyk medicine university, 7M10111 "Pharmacy" mamandygynyn 2nd year undergraduate, Almaty, Kazakhstan, https://orcid.org/0000-0001-9560-6061, amirovannn@mail.ru
Datkhayev Ubaidilla Makhambetovich - S.Zh. Asfendiyarov atyndagy Kazak Ulttyk Medicine University, Pharmaceutics Gylymdarynyn Doctors, Professor, Almaty, Kazakhstan, https://orcid.org/0000-0022-2322-220X, u.datxaev@mail.ru
Tleubaeva Meruert Ilyasovna - S.Zh. Asfendiyarov atyndagy Kazak ulttyk medicine university, "Pharmacyanyn uyimdastyryluy, baskaryluy zhane ekonomikasy zhane klinikalyk pharmacy" Department of the son of associate professor, PhD, Almaty, Kazakhstan, https://orcid.org/0000-0003-000 2-4494, meruert_iliasovna@mail.ru, tleubayeva .m@kaznmu.kz
Egizbayeva Akdidar Aidarkhanovna - S.Zh. Asfendiyarov atyndagy Kazak ulttyk medicine university, "Pharmacyanyn uyimdastyryluy, baskaryluy zhane ekonomikasy zhane klinikalyk pharmacia" Department of son lecturers, master, Almaty, Kazakhstan, aidarhankizi@inbox.ru

Алынды: 05.04.2023 / Қабылданды: 04.07.2023 / Онлайн жарияланды: 31.08.2023
ӘОЖ 615.32:582.711
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.18.74.031

Н.Н. Жумабаев [1], К.С. Жакипбеков [1], Н.Ж. Жумабаев [2], О.В. Посылкина [3], Н.Е. Конаш [1], А.Ж. Мухамедсадыкова [1]
[1]«С.Д.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Алматы қ., Қазақстан
[2] «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ, Шымкент қ., Қазақстан
[3] «Ұлттық фармацевтикалық университеті», Харьков қ., Украина

MORACEAE ТҰҚЫМДАСЫ MORUS ТУЫСЫНА ЖАТАТЫН ӨСІМДІКТЕРДІҢ ҚҰРАМЫ ЖӘНЕ МЕДИЦИНАДА ҚОЛДАНЫЛУЫ

Түйіндеме: Бұл мақалада Moraceae тұқымдасы Morus туысына жататын өсімдіктердің құрамы және медицинада қолданылуы жайлы әдеби шолу көрсетілген.
Өзектілігі. Еліміздің фармацевтика нарығында табиғи дәрілік өсімдік шикізаттарынан алынатын дәрілік заттар үлесін көбейту үлкен қызығушылықты тудырып жатыр. Қазақстанның табиғаты дәрілік өсімдіктерге өте бай, бірақ олар толық зерттеуді қажет етеді. Синтетикалық дәрілермен салыстырғанда дәрілік өсімдік шикізатынан алынатын дәрілік препараттардың жанама әсерлері барынша төмен болып келеді. Сондықтан, емдік қасиеті бар өсімдіктердегі биологиялық белсенді заттарды зерттеу қазіргі фармация саласының негізгі бағыты болып табылады. Биологиялық белсенді заттарға бай Moraceae тұқымдасы Morus туысына жататын өсімдіктердің Қазақстанның оңтүстігінде кең таралған түрлері – ақ және қара тұт болып табылады. Қабынуға қарсы, антисептикалық және антиоксиданттық қасиеттер көрсетеді, асқазан-ішек жолдары аурулары, қан тамырлары ауралары, көз аурулары және иммундық жүйені көтеруге таптырмас құрал.
Қорытынды. MORACEAE тұқымдасы MORUS туысына жататын өсімдіктердің ішінде Қазақстанда кең таралған түрлері ақ және қара тұт болып табылады. Негізінен Қазақстанның оңтүстік аумағында өседі.
Түйінді сөздер. Moraceae тұқымдасы, тұт өсімдігі, Morus туысы, биологиялық белсенділік, химиялық құрамы, медицинада қолданылуы.

Н.Н. Жумабаев [1], К.С. Жакипбеков [1], Н.Ж. Жумабаев [2], О.В. Посылкина [3], Н.Е. Конаш [1], А.Ж. Мухамедсадыкова [1]
[1]НАО «Казахский национальный медицинский университет им.С.Д.Асфендиярова», г.Алматы, Казахстан
[2]АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», г. Шымкент, Казахстан
[3] «Национальный фармацевтический университет», г.Харьков, Украина

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ И ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ РАСТЕНИЙ, ПРИНАДЛЕЖАЩИХ К СЕМЕЙСТВУ MORUS РОДА MORACEAE

Резюме: В этой статье представлен литературный обзор состава и использования в медицине растений, принадлежащих к роду Morus семейства Moraceae. Актуальность. Увеличение доли лекарственных средств, полученных из природного лекарственного растительного сырья, на фармацевтическом рынке страны вызывает большой интерес. Природа Казахстана очень богата лекарственными растениями, но они требуют всестороннего изучения. По сравнению с синтетическими препаратами побочные действия препаратов, полученных из лекарственного раститель-

N.N. Zhumabayev [1], K.S. Zhakipkekov [1], N.Zh. Zhumabayev [2], O.V. Posylkina [3], N.E. Konash [1], A.Zh. Muhamedsadykova [1]
[1]NJSC " S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University ", Almaty, Kazakhstan
[2] SC "South Kazakhstan Medical Academy", Shymkent, Kazakhstan
[3] «National Pharmaceutical University», Kharkiv, Ukraine

CHEMICAL COMPOSITION AND APPLICATION IN MEDICINE OF PLANTS BELONGING TO THE MORUS FAMILY OF THE GENUS MORACEAE

Resume: This article presents a literary review of the composition and use in medicine of plants belonging to the genus Morus of the family Moraceae. Relevance. The increase in the share of medicines obtained from natural medicinal plant materials in the pharmaceutical market of the country is of great interest. The nature of Kazakhstan is very rich in medicinal plants, but they require a comprehensive study. Compared with synthetic drugs, the side effects of drugs derived from medicinal plant materials are the lowest. Therefore, the study of biologically active substances of plants with medicinal properties is the main direction of the modern field of pharmacy. In this regard,

ного сырья, самые низкие. Поэтому изучение биологически активных веществ растений, обладающих лечебными свойствами, является основным направлением современной области фармации. Связи с этим, основные виды растения- шелковица белая и черная, принадлежащая к семейству Morus рода Moraceae, с богатой биологически активными веществами широко распространены на юге Казахстана. Проявляет противовоспалительные, антисептические и антиоксидантные свойства, является незаменимым средством при заболеваниях ЖКТ, сердечно-сосудистых заболеваниях, заболеваниях глаз и повышения иммунитета. Выводы. Среди растений семейства MORACEAE, относящихся к роду MORUS, наиболее распространенными видами в Казахстане являются белая и черная шелковица. Произрастает в основном на южной территории Казахстана.

Ключевые слова. Род Moraceae, тутовое растение, семейство Morus, биологическая активность, химический состав, применение в медицине.

the main plant species - white and black mulberry, belonging to the Morus family of the genus Moraceae, with rich biologically active substances, are widely distributed in the south of Kazakhstan. It exhibits anti-inflammatory, antiseptic and antioxidant properties, is an indispensable tool for diseases of the gastrointestinal tract, cardiovascular diseases, eye diseases and enhance immunity. Conclusions. Among the plants of the MORACEAE family belonging to the genus MALUS, the most common species in Kazakhstan are white and black mulberry. It grows mainly in the southern territory of Kazakhstan.

Keywords. Genus Moraceae, mulberry plant, Morus family, biological activity, chemical composition, application in medicine.

Өзектілігі. Moraceae тұқымдастарының жіктелуі күрделі және анық емес болып келеді. Жалпы бұл өсімдіктің 200-ден астам түрі сипаттамалары бар, бірақ әртүрлі классификациялар бойынша тек 17 түрі кеңірек танылған [1]:

Morus alba L., M.australis Poir., M.cathayana Hemsl., M.celtidifolia Kunth, M.indica, M.insignis Bureau, M.japonica Audib., M.liboensis S.S.Chang, M.macroura Miq., M.mesozygia Stapf — Оңтүстік және Орталық Африка, M.mongolica (Bureau) C.K.Schneid, M.nigra L.typus — қара тұт — Оңтүстік-Батыс Азия, M.notabilis C.K.Schneid, M.rubra L. — қызыл тұт — Шығыс Солтүстік Америка, M.serrata Roxb, M.trilobata (S.S.Chang) Z.Y.Cao, M.wittiorum Hand.-Mazz.

Солардың арасынан жалпыға бірдей танылған түрлері қызыл тұт солтүстік Америкада пайда болған және қара тұт оңтүстік-батыс Азияда пайда болған, жағымды хош иіске ие. Ақ тұт жидектері (Шығыс Азияға елдерінде) басқа иіске ие, көбінесе "дәмсіз" деп сипатталады. Піскен жеміс құрамында ресвератрол бар, ол күшті антиоксиданты қасиетке ие.

Тұт ағашының биіктігі 15 – 18 метрге дейін жететін, сфералық тәжі бар ағаш, бұтақтары сұрғылт-қоңыр, жас бұтақтары үлпілдеп тұрады.

Жапырақтары 2-5 қалақшалы тарамдалған, негізі біркелкі емес, петиолат, жиегі бойымен пальма тәрізді, ұзындығы 5-15 см, ені 4-10 см. Екі түрдің қашуында орналасқан: ұзартылған вегетативті аналық сырғалары сопақша болып келеді және қысқартылған жемісті [1,2]. Бүршіктері кең жұмыртқа тәріздес (ұзындығы 6 мм-дей). Гүлдер бір жыныстысы, жеміс-жидектердегі соцветия осі өсіп келе жатқан майлы және шырынды перикарптарға салынған көптеген жаңғақтардан жеміс қалыптастырады.

Жеміс ұзындығы 4 см-ге дейін, цилиндрлік, ақ немесе қызғылт немесе қызыл түске боялған, өсіп келе жатқан перианты бар тұқымдардан тұрады. Дәмі тәтті. Олар жеуге жарамды (ақ, жұмсақ және бұтақтардың сәл шайқалуынан жерге түседі), оларды кептіруге және шарапқа ашытуға болады. Сәуір-мамыр айларында гүлдейді, жемістер мамыр-маусым айларында піседі [3,4]. Жиналғаннан кейін олар қайта өңдеуге жіберіледі. Егер уақытылы жиналмаса, онда шамамен бір күннен кейін жидектер бетінде тұратын ашытқы ашыту үрдістерін бастайды. Егер жақсы піспеген жемістерді жиналса, 2-3 күн ішінде тұтты тоңазытқышта сақтауға болады.

Тұт ағашы өте жоғары бағаланады. Орта Азия елдерінде музыкалық аспаптар жасау үшін қолданылады. Құрылыс және ұсақ-түйек материал ағаш және бондарн өндірістерде тығыз, серпімді, ауыр қасиеттеріне байланысты қолданыста өз орнын тапқан. Сондай-ақ, Орталық Азияда жемістер кептіріліп, құймақ, толокна үшін ұнға ұсақталады, дәмі қантты жемістерге ұқсайтын торттар пісіріледі. Кавказда бекмес жеміс шырынынан дайындалады. Сірке суы, шарап, сироп шырыннан дайындалады. Кавказда пита наны тұттан жасалады немесе оны жеке пита нанына қосады [1,4].

Жемістердің құрамындағы қанты 20% - ға дейін, қышқылдар 2% - ға дейін жетеді, олардан джем, сироптар жасайды. Ақ тұт бірқатар Еуропа елдерінде, Орталық Азия елдерінде кең таралған, жібек құртының личинкаларын қоректендірудің негізгі көзі болып табылады, жібек жасау үшін қолданады.

Тұт ағашының жемістері оңай мыжылады. Солтүстік Американың кейбір қалаларында олар шығаратын тозаңның көп болуына байланысты тұт отырғызуға тыйым салынған, бұл кейбір тозаң аллергиясымен ауыратындардың денсаулығына қауіп төндіреді [5]. Шын мәнінде, тек еркек тұт ағаштары тозаң шығарады; бұл жеңіл тозаң өкпеге терең дем алып, кейде астма тудырады [4,5]. Керісінше, әйел тұт ағаштары тек тозаң мен шаңды ауадан шығаратын әйел гүлдерін шығарады. Тозаңды сіңіру қабілетіне байланысты, барлық әйел тұт ағаштарында OPALS (Ogren Plant Allergy Scale) аллергиясының шкаласы бар-жоғы 1 (аллергиялық по-

тенциалдың ең төменгі деңгейі), ал кейбіреулер оны "аллергиясыз"деп саналады [6]. Оңтүстік Кавказда, Жапонияда және Қытайда өсіріледі.

Материалдар мен тәсілдер. Тұттың екі түрі -ақ тұт (Morus alba) және қара тұт (Morus nigra) (Сурет 1) — Ресейдің оңтүстігінде де кеңінен өсіріледі. Ақ шырын теріні қара тұт шырынынан жақсы тазартады. Оңтүстік Қазақстанда (Түркістан және Алматы, Жамбыл облыстарында) өседі. «Қазақ орман оналастыру кәсіпорны» РМКҚ ақпараты бойынша, мемлекеттік орман қорының есебіне сәйкес, Ақ тұт (Mórus álba L.) ағашының орман екпелерінің жалпы ауданы Жамбыл (Қарақоңыз және Жуалы орман шаруашылық мекемесі) және Алматы (Жаркент орман шаруашылық мекемесі) облыстарында 10,3 га құрайды. Ақ тұт ағашы Қазақстанның оңтүстік аумақтарының елді мекендерінде кең таралуына байланысты Байдібек, Төле би, Түлкібас, Сайрам аудандарының аланқайларында кездестіруге болады [7,8,9].

Ақ тұттың жас ағаштары тез өседі. Күн сәулесінің жарығын ұнатады. Ыстыққа, құрғақшылыққа төзімді, топыраққа үлкен талаптар қоймай өсе береді, бірақ құнарлы терең құмды және сазды топырақты, әсіресе әк болған кезде жақсы жетіледі. Тұқымдармен және вегетативті жолмен таралады [1].

Жидектерді кептіру технологиясы өте ауыр. Қаптама ауа өткізбейтін болуы тиіс. Қыста тұттың дәмін кептірілген жидектер немесе болашақта джем түрінде дайындауға болады.

Нәтижелер мен талқылау. Жапырақтарда ақуыздың (протеин) көп мөлшері бар, олар жоғарғы жапырақтарда 36% - ға, экстрактивті заттар 40% - ға дейін, талшықтың мөлшері өте төмен 10 %-ға дейін [1,4].

Ақ тұттың жапырақтарында таниндер (3,2-3,7%), флавоноидтар (1% дейін), кумариндер, органикалық қышқылдар, шайырлар, эфир майы (0,03-0,04), стеролдар (β-ситостерол, капестерин) бар.

Жемістерде негізінен моносахаридтер, шамамен 1,5% азотты заттар, 0,1% фосфор қышқылы, флавоноидтар, каротин, пектин, органикалық қышқылдар (алма және лимон қышқылы), С дәрумені және таниндер бар 12% дейін қант бар (кейде 23% дейін) болады [5,6]. Мұның бәрі биологиялық белсенді заттарға, соның ішінде өсімдіктегі микро- және макроэлементтерге байланысты.

Үш тұт түрлердің жеміс-жидектерінің сапалық элементтік құрамы әр түрлі емес. Зерттелген шикізат түрлерінде: мышьяк, висмут, сурьма, қалайы, вольфрам, кадмий, индий, таллий, германий, литий, кобальт, уран, торий, тантал, алтын, гафний, платина табылған жоқ. Қорғасын, кадмий және сынап сияқты улы элементтер табылған жоқ [10]. Жеміс құрамындағы басым микроэлементтер- бұл калий. Оның мазмұны зерттелген барлық үш объектіде бірдей. Жеміс-жидектің барлық үш түрі фосфор, кальций және магний сияқты маңызды элементтердің айтарлықтай құрамымен сипатталады. Ең бастысы тұт жеміс - жидектерде адам ағзасы үшін маңызды макро-және микроэлементтер кешені бар [10,11].

Тұт - құнды дәрумендер мен минералдардың, эфир майлары мен органикалық қышқылдардың көзі [12].

100 г өнімнің тағамдық құндылығы және химиялық құрамы (Кесте 1).

Тұттың әртүрлі сорттарының гликемиялық индексі әртүрлі. Ақ тұт үшін ол 25-32, ал қара тұт үшін 24-27 аралығында болады [12].

Тұт ежелден әртүрлі елдердің халықтық медицинасында тоник, қабынуға қарсы, сондай-ақ қан қысымын төмендету үшін қолданылады. Тұт құнарлылығы ағзадағы қанның көбеюіне ықпал етеді, тері ауруларына байланысты бұзылған метаболизмді өзгертеді (қан тазартатын қасиеті бар), тер мен зәрдің шығарылуын күшейтеді, экспекторацияны тудырады және антисептикалық және жақсы қабынуға қарсы әсерге ие. Піспеген жидектер тұтқыр қасиетке ие, ал қара тұттың піскен жемістері шөлді жақсы басады [10,13].

Ақ тұт ағашының тамырларының қабығы жөтел, бронхит, бронх демікпесі, экспекторант, диуретикалық, сондай-ақ эпилепсия мен гипертония үшін қолданылады. Тамыр қабығының шырыны аш қарынға антигельминтикалық агент ретінде көмек көрсетеді.

Жапырақтарын тұндырып суық тию кезінде температураны басу үшін антипиретик ретінде қолданылады.

Сурет 1 – Қара тұт және ақ тұт

Жаңа жапырақтардың шырыны тіс ауруын тыныштандырады. Жаңа піскен жемістерін асқазан мен он екі елі ішектің жарасына қолданылады. Тұт жемістерінен дайындалған сироп жүрек-қантамыр аурулары, анемия, босанғаннан кейінгі, жатырдан қан кету, есекжем және скарлатина үшін гемостатикалық ретінде қолданылады [12].

Ақ, қара және қызыл тұттың жаңа және кептірілген жемістері, жұмсақ іш айдағыш ретінде және диуретикалық әсерге ие және қанның сауығуына ықпал етеді. Олар мұрын қуысындағы құрғақтықты жояды, бауыр мен көкбауырға пайдалы, физикалық жағдайды жақсартады және жыныстық потенциалды арттырады. Қара тұт жемісі- күшті холеретикалық агент. Олардың құрамында С дәрумені мен каротин көп, сондықтан олар жұлдыру аурулары мен шырышты қабықтың қабынуы үшін пайдалы [2,11,12].

Асқазан-ішек жолдары ауруларында қолдану. Тұт жидектеріндегі талшықтың құрамына байланысты бір бөлік оған күнделікті қажеттіліктің шамамен 10% қамтамасыз ете алады. Тұт құрамындағы талшық асқазан-ішек жолдарының жұмысын қалыпқа келтіре алады, соның ішінде ас қорыту жүйесі арқылы тамақтың қозғалысын тездетеді, іш қату, ентігу және құрысулар қаупін азайтады, сонымен қатар организмнен улы заттардың шығарылуын жақсартады. Талшық қандағы холестерин деңгейін реттеуге көмектеседі және осылайша күнделікті диетаға қосылған кезде жүрек денсаулығын сақтайды [2,14].

Қан тамырлары ауруларында. Тұттың құрамында темір көп. Темір адам ағзасының жұмысында маңызды рөл атқаратыны белгілі, атап айтқанда оның қатысуы қандағы оттегін тасымалдау кезінде қажет, бұл металдың төмен деңгейі анемияның пайда болуына әкеле-

Кесте 1 - Қара тұт, ақ тұт және қызыл тұт жемістерінің элементтік құрамы

Элемент	Құрғақ 40% спирт сығындыларындағы құрамы, %			Анықтау шектері, %
	Қара тұт жемісі	Ақ тұт жемісі	Қызыл тұт жемісі	
Калий	1,50	1,47	1,40	0,60
Натрий	0,03	0,03	0,02	0,01
Кальций	0,50	0,52	0,14	0,01
Магний	0,20	0,18	0,21	0,001
Фосфор	0,30	0,30	0,24	0,03
Мыс	0,0006	0,0005	0,0003	0,0003
Мырыш	0,003	0,003	0,003	0,002
Молибден	0,0002	0,0002	0,00015	0,00003
Марганец	0,003	0,0032	0,0024	0,0003
Титан	0,01	0,01	0,009	0,001
Темір	0,05	0,05	0,048	0,001
Алюминий	0,02	0,02	0,02	0,001
Кремний	0,06	0,006	0,002	0,001
Никель	0,0003	0,00028	0,00017	0,0002
Стронций	0,01	0,01	0,01	0,01

Кесте 2 – Тұттың химиялық құрамы

Қоректік заттар		Витаминдер		Минералдар	
Су	87,68 г	Ретинол (А)	1 мкг	Кальций, Ca	39 мг
Ақуыздар	1,44 г	Тиамин (В1)	0,029 мг	Темір, Fe	1,85 мг
Майлар: Қаныққан қанықпаған полиқанықпаған	0,39 г 0,027 г 0,041 г 0,207 г	Рибофлавин (В2)	0,101 мг	Магний, Mg	18 мг
Көмірсулар: моно және дисахаридтер	9,8 г 8,1 г	Ниацин (В3)	0,620 мг	Фосфор, P	38 мг
диеталық талшық	1,7 г	Пиридоксин (В6)	0,050 мг	Калий, K	194 мг
Органикалық қышқылдар	1,2 г	Фолацин (В9)	6 мкг	Натрий, Na	10 мг
Күл	0,9 г	К Дәрумені	7,8 мкг	Мырыш, Zn	0,12 мг
Энергетикалық құндылығы	43 кКал	С Дәрумені Е дәрумені	36,4 мг 0,087 мг	Селен, Se Мыс, Cu	0.6 мкг 60 мкг

ді. Темір бұлшықетке оттегінің түсуіне ықпал етеді, бұл олардың жұмысын жақсартады [14].

Қан қысымы және жүрек денсаулығы. Тұтта анықталған антиоксидант - ресвератрол қан тамырларының күйіне тікелей әсер етеді, ең алдымен оларды зақымдануға бейім етеді, бұл олардың тарылуына әкелуі мүмкін. Сонымен қатар, ресвератрол азот оксидінің өндірісін арттырады, сонымен қатар қан ұйығыштарының пайда болу ықтималдығын және инсульт немесе инфаркт сияқты жүрек-тамыр ауруларының дамуын азайтады [14,15].

Онкологиялық ауруларды емдеуде. Тұттың құрамында антиоксиданттар (С және А дәрумендері) және полифенолдар бар, олар бос радикалдарды бейтараптандыруға, дененің жалпы жағдайын жақсартуға және сол арқылы қатерлі ісік ауруының қаупін азайтуға көмектеседі. [14,15].

Көз денсаулығы. Тұтта анықталған каротиноид - зеаксантин антиоксидантты, антиканцерогенді және қабынуға қарсы қасиеттерге ие. Зеаксантин бос оттегі радикалдарының түзілуін басуға, тор қабығындағы полиқанықпаған май қышқылдарының жеңіл бұзылуын болдырмауға қабілетті. Сонымен қатар, күнделікті диетаға тұт қосу көз тіндерін күн сәулесінің зиянды әсерінен, катаракта пайда болуынан және макулярлы дегенерациядан қорғауға көмектеседі [14,15].

Иммундық жүйе. Тұт құрамындағы С дәрумені, сондай-ақ еркін радикалдармен күресуге қатысатын басқа антиоксиданттар мен минералдар иммундық жүйені ынталандыруға көмектеседі [16].

Сүйек тіні. К дәрумені, кальций мен темір, сондай-ақ тұтта анықталған фосфор мен магнийдің іздері сүйек тінін құруға және сақтауға пайдалы болуы мүмкін. Мұндай жидекті сүйек тінінің қалыпты минералдануы, ерте қартаюдың алдын алу және остеопороздың немесе жасқа байланысты басқа сүйек ауруларының қаупін азайту үшін егде жастағы адамдарға тамақ өнімі ретінде қосу жөн. Күнделікті диетаға тұт қоспас бұрын кейбір ескертулерді ескерген жөн. Мысалы, тұттың кейбір түрлерін қант диабеті бар адамдарға сақтықпен қолдану керек. Сонымен қатар, тұт жегеннен кейін аллергияның сирек кездесетін жағдайлары байқалады, сондықтан оны қалыпты мөлшерде жеп, дененің реакциясын бақылау керек, әсіресе егер жидектерді алғаш рет сынап көретін жағдайда [14,17].

Қорытынды. MORACEAE тұқымдасы MORUS туысына жататын өсімдіктердің ішінде Қазақстанда кең таралған түрлері ақ және қара тұт болып табылады. Негізінен Қазақстанның оңтүстік аумағында өседі.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1 Работнов Т. А. Кормовые растения сенокосов и пастбищ СССР : в 3 т. / под ред. И. В. Ларина. -М. Л. Сельхозгиз. -1951. -Т. 2:Двудольные (Хлорантовые — Бобовые). -С. 63-64. -948 с.
2 Абдуллаев И. К., Мустафаев А.С. Изучение продуктивности новых тетраплоидных сортов шелковицы при весенней эксплуатации. Тр. Ин-та генетики и селекции АН АзССР. - Баку: Элм. .1985. - №10. – С. 47-52.
3 Қазақстан Республикасының табиғаты туралы энциклопедия, V- том
4 Morus // Ботанический словарь / сост. Н. И. Анненков. — СПб.: Тип. Имп. АН, 1878. — XXI + 645 с.
5 Шелковичное дерево // Энциклопедический словарь Брокгауза и Ефрона : в 86 т. (82 т. и 4 доп.). -СПб., 1890-1907.
6 Morus // Flora of China : [англ.] = in 25 vol. / ed. by Z. Wu, P. H. Raven, D. Hong[d]. — Beijing : Science Press ; St. Louis : Missouri Botanical Garden Press, 2003. — Vol. 5 : Ulmaceae through Basellaceae. - P. 22. - 506 p. - ISBN 978-0-915279-34-0. — ISBN 978-1-930723-27-6 (Vol. 5).
7 South Western Journal of Vol.8, No.2, 2017 Horticulture, Biology and Environment pp.79-88 P-Issn: 2067- 9874, E-Issn: 2068-7958 Art.no. e17106 Bioactive compounds and antioxidant capacity of some Morus SPECIES Mira-Elena IONICA1,*, Violeta NOUR1 and Ion TRANDAFIR2
8 Электрондық үкімет, ҚР Экология, геология және табиғи ресурстар министріне өтініш, 24.02.2022, № 728575, https://dialog.egov.kz/blogs/all-questions/728575
9 Gundogdu, M.; Muradoglu, F.; Sensoy, R.I.G.; Yilmaz, H. Determination of fruit chemical properties of Morus nigra L., Morus alba L. and Morus rubra L. by HPLC. Sci. Hortic. 2011, 132, 37–41. [CrossRef]
10 Дроздова И.Л. Аминокислотный и микроэлементный состав листьев лопуха // Фармация. – 2004.– № 3. – С. 18–19.
11 Flora of North America: Morus Архивная копия от 26 февраля 2007 на Wayback Machine
12 Исаев Ю.А. Лечение микроэлементами, металлами и минералами. – Киев: Здоровье, 1992. – 118 с.
13 Ибрагимов Ф.И., Ибрагимова В.С. Основные лекарственные средства народной медицины. - М.: 1960. - 411 с.
14 Оберлис, А.П. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных / Д. Оберлис, Б. Харланд, А. Скальный. – СПб.: Наука, 2008. – 544 с.
15 Айнштейн, В.Г.Процессы и аппараты химической технологии.Общий курс: учебник:в 2 книгах. Книга1 [Текст] / В.Г. Айнштейн, М.К. Захаров, Г.А. Носов, В.В. Захаренко, Т.В. Зиновкина, А.Л, Таран, А.Е. Ко-станян. - Санкт-Петербург: Лань, 2019. - 916 с.
16 Алексанян И.Ю.Интенсификация процессов сушки продуктов микробиологического синтеза Теория и практика сушки в диспергированном состоянии: монография [Текст] /И.Ю. Алексанян, Ю.А. Макси-менко.//Germany, Saarbrucken: Lambert Academic Publishing, 2011. - 273 с.
17 Алексанян, И.Ю. Массообменные процессы в химической и пищевой технологии: учебное пособие /И.Ю. Алексанян, Ю.А. Максименко и др. - СПб: Лань, 2014. - 222 с.

REFERENCES:

1. Rabotnov T. A. Kormovye rastenija senokosov i pastbishh SSSR : v 3 t. / pod red. I. V. Larina. -M. L. Sel'hozgiz. -1951. -T. 2:Dvudol'nye (Hlorantovye — Bobovye). -S. 63-64. -948 s.
2. Abdullaev I. K., Mustafaev A.C. Izuchenie produktivnosti novyh tetraploidnyh sortov shelkovicy pri vesennej jekspluatacii. Tr. In-ta genetiki i selekcii AN AzSSR. Baku: Jelm. 1985.10.S. 47-52.
3. Қазақстан Respublikasynyң tabiғaty turaly jenciklopedija, V- tom
4. Morus // Botanicheskij slovar' / sost. N. I. Annenkov. — SPb.: Tip. Imp. AN, 1878. — XXI + 645 s.
5. Shelkovichnoe derevo // Jenciklopedicheskij slovar' Brokgauza i Efrona : v 86 t. (82 t. i 4 dop.). -SPb., 1890-1907.
6. Morus // Flora of China : [angl.] = in 25 vol. / ed. by Z. Wu, P. H. Raven, D. Hong[d]. — Beijing : Science Press ; St. Louis : Missouri Botanical Garden Press, 2003. — Vol. 5 : Ulmaceae through Basellaceae. - P. 22. -506 p. -ISBN 978-0-915279-34-0. — ISBN 978-1-930723-27-6 (vol. 5).
7. South Western Journal of Vol.8, No.2, 2017 Horticulture, Biology and Environment pp.79-88 P-Issn: 2067- 9874, E-Issn: 2068-7958 Art.no. e17106 Bioactive compounds and antioxidant capacity of some Morus SPECIES Mira-Elena IONICA1,*, Violeta NOUR1 and Ion TRANDAFIR2

8. Jelektorndyқ ykimet, ҚR Jekologija, geologija zhəne tabiғi resurstar ministrine etinish, 24.02.2022, № 728575, https://dialog.egov.kz/blogs/all-questions/728575
9. Gundogdu, M.; Muradoglu, F.; Sensoy, R.I.G.; Yilmaz, H. Determination of fruit chemical properties of Morus nigra L., Morus alba L. and Morus rubra L. by HPLC. Sci. Hortic. 2011, 132, 37–41. [CrossRef]
10. Drozdova I.L. Aminokislotnyj i mikrojelementnyj sostav list'ev lopuha // Farmacija. – 2004.– № 3. – S. 18–19.
11. Flora of North America: Morus Arhivnaja kopija ot 26 fevralja 2007 na Wayback Machine
12. Isaev Ju.A. Lechenie mikrojelementami, metallami i mineralami. – Kiev: Zdorov'e, 1992. – 118 s.
13. Ibragimov F.I., Ibragimova V.S. Osnovnye lekarstvennye sredstva narodnoj mediciny. M., 1960. 411 s.
14. Oberlis, A.P. Biologicheskaja rol' makro- i mikrojelementov u cheloveka i zhivotnyh / D. Oberlis, B. Harland, A. Skal'nyj. – SPb.: Nauka, 2008 – 544 s.
15. Ajnshtejn, V.G.Processy i apparaty himicheskoj tehnologii.Obshhij kurs: uchebnik:v 2 knigah. Kniga1 [Tekst] / V.G. Ajnshtejn, M.K. Zaharov, G.A. Nosov, V.V. Zaharenko, T.V. Zinovkina, A.L, Taran, A.E. Ko-stanjan. - Sankt-Peterburg: Lan', 2019. - 916 s.
16. Aleksanjan I.Ju.Intensifikacija processov sushki produktov mikrobiologicheskogo sinteza Teorija i praktika sushki v dispergirovannom sostojanii: monografija [Tekst] /I.Ju. Aleksanjan, Ju.A. Maksi-menko // Germany, Saarbrucken: Lambert Academic Publishing, 2011. - 273 s.
17. Aleksanjan, I.Ju. Massoobmennye processy v himicheskoj i pishhevoj tehnologii: uchebnoe posobie /I.Ju. Aleksanjan, Ju.A. Maksimenko i dr. - SPb: Lan', 2014. - 222 s.

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:
Жумабаев Нұрдаулет Нарбекұлы – магистр мед.наук, преподаватель кафедры организации, управления и экономики фармации и клинической фармации, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендияров», nurdaulet_phd@mail.ru, г.Алматы, 87767100096, https://orcid.org/0000-0002-0182-260X
Жакипбеков Кайрат Сапарханович – заведующий кафедрой организации, управления и экономики фармации и клинической фармации, д.PhD, асс. профессор, НАО «Казахский национальный медицинский университет
им. С.Д. Асфендияров», г.Алматы, 87479224950. https://orcid.org/0000-0003-3179-9460
Жумабаев Нарбек Жумабаевич – к.фарм.наук, профессор кафедры организации и управления фармацевтического дела, Южно-Казахстанская медицинская академия, г.Шымкент, 87767100096
Посылкина Ольга Викторовна – д.фарм.н., профессор Национального фармацевтического университета, Украина, o.posilkina@gmail.com
Конаш Нышанбай Ермекұлы – магистр мед.наук, преподаватель кафедры организации, управления и экономики фармации и клинической фармации, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендияров», г.Алматы, 87754288343, https://orcid.org/0000-0002-3609-1464
Мухамедсадыкова Айгерим Жумагазиевна – магистр тех.наук, преподаватель кафедры инженерных дисциплин и надлежащих практик, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендияров», г.Алматы, mukhamedsadykovaa.zh@mail.ru

Авторлар туралы мәліметтер:
Жұмабаев Нұрдәулет Нарбекұлы - магистр мед.фармация және клиникалық фармацияны ұйымдастыру, басқару және экономика кафедрасының оқытушысы, "С.Ж. Асфендияров Қазақ ұлттық медицина университеті" КЕАҚ, nurdaulet_phd@mail.ru, Алматы қ., 87767100096, https://orcid.org/0000-0002-0182-260X
Қайрат Сапарханұлы Жақыпбеков - фармация және клиникалық фармацияны ұйымдастыру, басқару және экономика кафедрасының меңгерушісі, PhD д., асс.профессор, "С.Ж. Асфендияров Қазақ ұлттық медицина университеті" КЕАҚ ", Алматы қ., 87479224950. https://orcid.org/0000-0003-3179-9460
Жұмабаев Нарбек Жұмабайұлы - фарм.фармацевтикалық істі ұйымдастыру және басқару кафедрасының профессоры, фармацевтикалық ғылымдарының кандидаты, Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Шымкент қ., 87767100096
Посылкина Ольга Викторовна – фармацевтикалық ғылымдарыны докторы, Ұлттық фармацевтика университетінің профессоры, Украина, o.posilkina@gmail.com
Конаш Нышанбай Ермекұлы – магистр, мед.фармация және клиникалық фармацияны ұйымдастыру, басқару және экономика кафедрасының оқытушысы, "С.Ж. Асфендияров Қазақ ұлттық медицина университеті" КЕАҚ, Алматы қ., 87754288343, https://orcid.org/0000-0002-3609-1464
Мұхамедсадықова Әйгерім Жұмағазықызы – техника ғылымдарының магистрі, инженерлік пәндер және тиісті практика кафедрасының оқытушысы, "С.Ж. Асфендияров Қазақ ұлттық медицина университеті" КЕАҚ, Алматы қ., mukhamedsadykovaa.zh@mail.ru

Information about the authors:
Zhumabayev Nurdaulet Narbekuly - Master of Medical Sciences, lecturer of the Department of Organisation, Management and Economics of Pharmacy and Clinical Pharmacy, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, nurdaulet_phd@mail.ru, Almaty, 87767100096, https://orcid.org/0000-0002-0182-260X
Zhakipbekov Kairat Saparkhanovich - Head of the Department of Organisation, Management and Economics of Pharmacy and Clinical Pharmacy, PhD, Ass. Professor, Asfendiyarov Kazakh National Medical University , Almaty, 8776767100096, .
named after. S.D. Asfendiyarov", Almaty, 87479224950. https://orcid.org/0000-0003-3179-9460
Zhumabayev Narbek Zhumabaevich - Candidate of Pharmacy Sciences, Professor of the Department of Organisation and Management of Pharmaceutical Business, South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, 87767100096
Posylina Olga Viktorovna - Doctor of Pharmacy, professor, National Pharmaceutical University, Ukraine, o.posilkina@gmail.com
Konash Nyshanbai Ermekuly - Master of Medical Sciences, lecturer of the Department of organisation, management and economics of pharmacy and clinical pharmacy, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, 87754288343, https://orcid.org/0000-0002-3609-1464
Mukhamedsadykova Aigerim Zhumagazievna - Master of Technical Sciences, Lecturer, Department of Engineering Disciplines and Good Practices, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, 8775423434, mukhamedsadykovaa.zh@mail.ru

Received: 24.03.2023 / Accepted: 11.08.2023 / Published online: 31.08.2023
UDC 615.32:582.929
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.52.38.032

[1]B.S. Zhumakanova , [1]G.T. Zhumashova , [1]Z.B. Sakipova , [2]A.A. Kessikova, [3]R.A. Kalelova
[1]S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University
[2]Abbott Kazakhstan LLP
[3]National Center for Expertise of Medicines and Medical Products

IDENTIFICATION CHARACTERISTICS OF THE MEDICAL PLANT THYME SERAVSHAN (THYMUS SERAVSCHANICUS KLOKOV.)

Resume. Macroscopic and microscopic analyses are the main methods of identification of the medicinal plant materials. Macroscopic analysis consist of the studying the appearance of medicinal plant materials at low magnification (10x) and determination the size of individual parts, organoleptic indicators, morphological diagnostic features, and is also used to identify morphological features - specific, special, inherent in the object under study, distinguishing it from others. Microscopic analysis is based on the study of the anatomical structure of the medicinal plants and in determining anatomical characteristic diagnostic features of various organs and tissues by which the object under study can be distinguished from similar parts of another plant. The object of the study is fresh and dried medicinal plant Thymus Seravschanicus Klokov, collected on the territory of the Republic of Kazakhstan.
The morphological features of the Thymus Seravschanicus Klokov were determined for the first time. A comparative analysis of the main morphological features of Thymus Seravschanicus Klokov and two other thyme species: pharmacopoeial species - Thymus serpilium L. and Thymus marschallianus Willd was conducted Thymus Seravschanicus Klokov possesses distinctive morphological features of the Lamiaceae family. Thymus Seravschanicus Klokov is a low shrub with relatively large leaves.
Microscopic analysis of the leaf cross-section revealed that both sides of the leaf surface are covered by linear unicellular trichomes. All trichomes are almost the equal length, but short ones prevail than other lengths. Pubescence and thickening of the outer cell membrane belong to xeromorphic features of the leaf epidermis structure are. The stem has a clearly differentiated quadrangular shape. It consists of a primary cortex and a central cylinder in its cross-section. The stem is covered with a single layer of epidermis containing glands with essential oils.
On a cross-section of the rhizomes of Thymus Seravschanicus Klokov, a loose two-layered periderm forming rows of medium-sized peripheral cells was determined. Polygonal rounded cells are weakly connected and elongated in the radial direction. There are the cells of the accumulative parenchyma of the primary cerebral cortex, located in more or less concentric layers below polygonal cells.
The results obtained will be used to develop identification features for quality control purposes.
Key words: Thymus Seravschanicus Klokov, morphological features, anatomical features, identification.

Б.С. Жұмақанова , [1]Г.Т. Жумашова , [1]З.Б. Сакипова , [2]А.А. Кесикова, [3]Р.А. Калелова
[1]С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медициналық университеті
[2]«Абботт Казахстан» ЖШС,
[3]«Дәрілік заттар мен медициналық мақсаттағы бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы»

ЗЕРАВШАН ЖЕБІРІ (THYMAN SERAVSCHANICUS KLOKOV.) ШИКІЗАТЫНЫҢ ИДЕНТИФИКАЦИЯЛЫҚ СИПАТТАМАСЫ

Түйін: Макроскопиялық және микроскопиялық талдаулар дәрілік өсімдік шикізатын анықтаудың негізгі әдістері болып табылады. Макро- және микроскопиялық талдаулар зерттелетін объек-

Б.С. Жұмақанова , [1]Г.Т. Жумашова , [1]З.Б. Сакипова , [2]А.А. Кесикова, [3]Р.А. Калелова
[1]Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова
[2]ТОО «Абботт Казахстан»
[3]Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий

ИДЕНТИФИКАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СЫРЬЯ ТИМЬЯНА ЗЕРАВШАНСКОГО (THYMUS SERAVSCHANICUS KLOKOV.)

Резюме. Макроскопический и микроскопический анализы являются основными методами идентификации лекарственного

тінің морфологиялық және анатомиялық құрылымының жалпы көрінісінде басқа түрлерден ерекшеленетін тән диагностикалық белгілерді табудан тұрады.
Талдау үшін біз Қазақстан Республикасының аумағында жиналған Зеравшан жебірі дәрілік өсімдігін қолдандық. Жаңа және кептірілген материал макро- және микроскопиялық талдау үшін пайдаланылды.
Талдау нәтижесінде Зеравшан жебірінің морфологиялық ерекшеліктері алғаш рет анықталды. Зеравшан жебірінен және тимьянның басқа екі түрінен алынған шикізаттың негізгі морфологиялық белгілеріне салыстырмалы талдау жүргізілді: фармакопеялық түрлер - Thymus serpilium және Thymus marschallianus.
Зеравшан жебірінің ерекше диагностикалық ерекшелігі - бұл салыстырмалы түрде үлкен жапырақтары бар аласа бұта.
Жапырақтың көлденең қимасының микроскопиялық талдауы беттің екі жағында сызықты бір жасушалы трихомаларды жабатындығын көрсетті. Барлық трихомалардың ұзындығы бірдей, бірақ көбінесе қысқа трихомалар басым. Жапырақ эпидермисінің құрылымында ксероморфты ерекшеліктер сыртқы жасуша мембранасының түкті және қалыңдауы болып табылады. Сабақтың айқын сараланған төртбұрышты пішіні бар. Көлденең қимада ол бастапқы қабықтан және орталық цилиндрден тұрады. Сабағы эфир майлары бар эпидермистің бір қабатымен жабылған. T. seravschanicus тамырының көлденең қимасында орташа өлшемді перифериялық жасушалар қатарын құрайтын борпылдақ, екі қабатты перидерма белгіленді. Көпбұрышты дөңгелек жасушалар әлсіз жалғанған және радиалды бағытта созылған. Олардың астында көп немесе аз концентрлі қабаттарда орналасқан бастапқы қыртысының кумулятивті паренхималық жасушалары орналасқан.
Алынған нәтижелер сәйкестендіру мен сапа сипаттамасын әзірлеу үшін пайдаланылады.
Түйінді сөздер: Thymus seravschanicus, морфологиялық белгілері, анатомиялық белгілері,идентификациялау.

растительного сырья. Макро- и микроскопический анализы заключается в нахождении характерных диагностических признаков в общей картине морфологического и анатомического строения исследуемого объекта отличить от других видов.
Для анализа мы использовали лекарственное растение зеравшанский тимьян, собранное на территории Республики Казахстан. Свежий и высушенный материал использовали для макро- и микроскопического анализа.
В результате проведенного анализа впервые были определены морфологические особенности тимьяна зеравшанского. Проведен сравнительный анализ установленных основных морфологических признаков сырья из тимьяна зеравшанского и двух других видов тимьяна: фармакопейных видов - Thymus serpilium и Thymus marschallianus.
Отличительной диагностической особенностью тимьяна зеравшанского является то, что он представляет собой невысокий кустарник с относительно крупными листьями.
Микроскопический анализ поперечного сечения листа показал, что с обеих сторон поверхности имеются покрывающие линейные одноклеточные трихомы. Все трихомы почти одинаковой длины, но в основном преобладают короткие. В структуре эпидермиса листа ксероморфными особенностями являются опущение и утолщение наружной клеточной мембраны. Стебель имеет четко дифференцированную четырехугольную форму. В поперечном сечении он состоит из первичной коры и центрального цилиндра. Стебель покрыт одним слоем эпидермиса, содержащего железы с эфирными маслами.
На поперечном срезе корневищ T. seravschanicus была отмечена рыхлая двухслойная перидерма, образующая ряды периферических клеток среднего размера. Многоугольные округлые клетки слабо соединены и вытянуты в радиальном направлении. Под ними находятся клетки накопительной паренхимы первичной коры, расположенные более или менее концентрическими слоями.
Полученные результаты будут использованы для разработки идентификации и спецификации качества.
Ключевые слова: Thymus seravschanicus, морфологические признаки, анатомические признаки, идентификация.

Introduction. Poorly-studied medicinal plants of the Kazakhstan flora are an promising object for scientific research and contribute to the formation of a vector for the pharmaceutical development of new potential drugs from domestic raw materials. The development of drugs from natural raw materials is one of the ways to enhance pharmaceutical industry.
Thymus genus medicinal plants are have diverse chemical composition, and represented by 27 species on the territory of Kazakhstan. One of these species is Thymus seravschanicus Klokov. from the Lamiacea family. Thymus seravschanicus Klokov was famous in the folk ethnomedicine as an expectorant, anti-inflammatory, antimicrobial and sedative agent [1, 2]. In order to expand pharmacopoeial types of Thyme, it is necessary to conduct a full-scale study of the properties of the raw material, including its identification parameters.
The purpose of this research work is to study the morphological and anatomical structure of Thymus seravschanicus Klokov and to establish its distinctive diagnostic features.
Materials and methods. The material for the study was herbarium specimens and fresh plants collected in a natural environment on the territory of Kazakhstan. The raw materials were dried by means of natural-drying under awnings in a shadow.
Fresh and dried materials were used for macro- and microscopic analysis. For microscopic analysis, longitudinal and transverse sections of leaves, roots and stems of Thymus seravschanicus Klokov were prepared in accordance with the article of the Kazakh State Pharmacopoeia "Technique of microscopic analysis" [3, 4].

Pieces of rhizomes were previously placed in a mixture of 96% ethanol: glycerin (R): purified water in a ratio of 1:1:1 in a test tube, 5% sodium hydroxide solution R was added and mixture was boiled for 5-10 minutes. Then the pieces of raw material were thoroughly washed with water and placed on a glass slide in a drop of glycerin solution. The microscopy material was covered with a cover slip, slightly heated to remove air bubbles, and after cooling, it was examined under a microscope, first at low magnification, then at high magnification.

Cross-sections were made using a microtome with an OL-ZSO freezing device (Inmedprom, Russia). The thickness of the anatomical sections was 10-15 μm. For quantitative analysis, morphometric parameters were measured using a MOV-1-15 eyepiece micrometre. Microscopic photos of anatomical sections were taken on an MC 300 microscope (Micros, Austria) with a CAM V400/1.3M video camera (jProbe, Japan).

Officially accepted anatomy terms and approaches were used for the preparation and description of micro preparations. The description of the morphological features of MMR was carried out in accordance with the requirements of the Kazakh State Pharmacopoeian [5, 6].

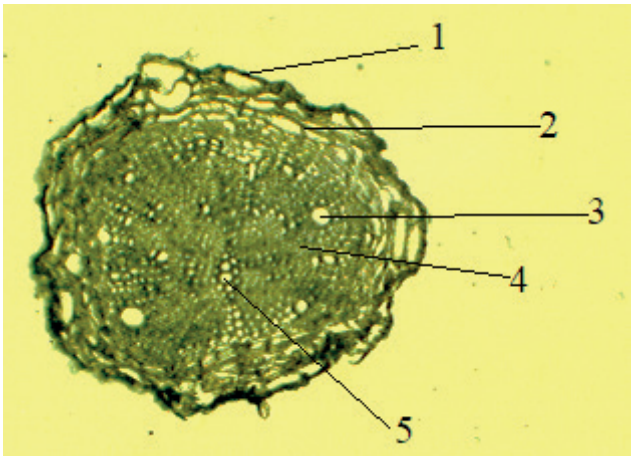
Results. The main morphological diagnostic features of the aerial part of Thymus seravschanicus Klokov were determined in comparison with the pharmacopoeial species of Thymus serpilium L. and Thymus marschallianus Willd. The results of the determinations are shown in Table 1.

As a result of the research, it was found that Thymus seravschanicus has morphological features characteristic to representatives of the family. A distinctive diagnostic feature of this species is its being a low shrub from 4 cm to

Table 1 - Comparative characteristics of the morphological features Thymus Genus plants

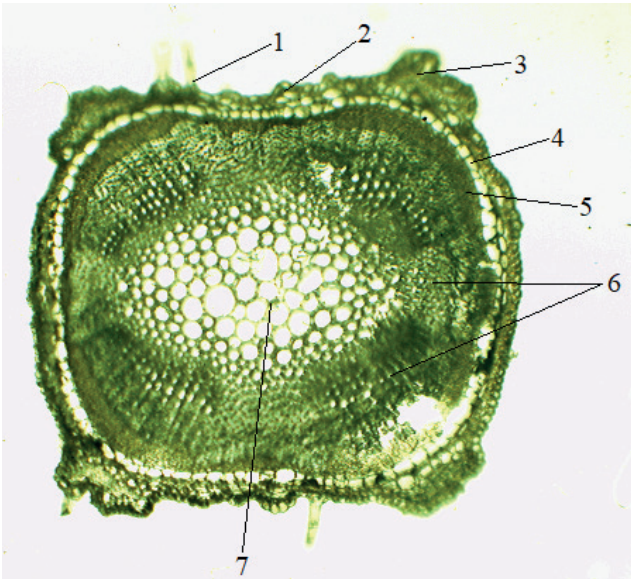
Morphological features	Species		
	Thymus serpilium L.	Thymus marschallianus Willd	Thymus seravschanicus Klokov
Life form	Semi-shrub 10-13 cm high	Semi-shrub12-15 cm high	Semi-shrub 4-8 cm high
Flower (corollas)	Purplish-violet or red, two-lipped, inner surface densely drooping.	Pale purple, with a short tube, funnel.	Corolla about 7mm, pinkish-violet.
Flower (calyx)	Calyx drooping externally, calyx teeth along the margin with ciliated hairs	Campanulate about 2.5 mm long, with five almost identical acute-angled teeth, long-ciliated along the edge	Narrowly bell-shaped, 4-5 mm long, shortly hairy purple below, denticles of upper lip lanceolate, sharp, with small bristles along the edge, but without cilia
Inflorescence	Quite densely capitate	Elongated from 4 to 20 cm long., pushed aside by 2-7 lower whorls, upper contiguous, sometimes almost capitate	Capitate, dense
Leaves	Opposite leaves 3 to 12 mm long and up to 4 mm wide, elliptical or oval lanceolate, shortly petiolate, entire margins with edges not wrapped inward (unlike thyme) at the base with several long bristly hairs	Sedentary, oblong - elliptical, 12.5 - 30 mm long, 2.5 - 5 mm wide, with a wedge-shaped end, green, thin, at the base along the edge with sparse cilia, on the surface with indistinctly punctate - glandular, glabrous or rough setae, lateral veins indistinct	Leaves are petiolate, thin, unequal, mostly oblong-elliptical, along the edge in the lower part of the plate with a few short cilia, otherwise glabrous, lateral veins including 3-4 pairs, thin, slightly protruding, inconspicuous, punctate glands scattered, but more or less conspicuous, lower leaves crowded at the base of the branches, falling early, oblong-elliptical, short-petiolate, 2-3 mm long and about 1 mm wide, ovoid, widened below the middle.
Stem	Strongly branched stems up to 1.5 mm thick, cylindrical or indistinctly tetrahedral, green, reddish or purple, pubescent, old stems lignified, brown.	Pubescent relatively evenly (pubescence with erect hairs is especially noticeable under the inflorescence).	With thin stems ending in barren, decumbent shoots, flowering branches are ascending, lowered under the inflorescence with short, bent-down hairs.

8 cm high with relatively large leaves.
On a cross-section of the root of Thymus seravschanicus at low magnification (10 ×), a loose two-layer periderm forming rows of loosely closed peripheral cells of medium size is visible on the root surface, Figure 1.
The anatomical structure of the root: polygonal, rounded cells are loosely connected and elongated in the radial direction from the figures. Beneath them, in more or less concentric layers, there are cells of the storage parenchyma of the primary cortex. The thickness of the primary bark is on average 5.116 microns. Cells are oblong, tabular in shape, with slightly thickened walls without intercellular spaces. The inner layer is represented by the cells of the central cylinder, its diameter is 10.437 microns. The pericycle is represented by a single layer of cells. Phloem is located in a small areas between the vessels of the secondary and primary xylem. The primary xylem is represented by radial chains of narrowly lumen small vessels converging to one wider metaxylem vessel. The secondary xylem consists of larger vessels. The diameter of secondary xylem vessels averaged as 0.340 μm. Single cells of mechanical tissue are found in the central cylinder.



1-periderm, 2 - primary cortex, 3 - vessels of secondary xylem, 4 - phloem, 5 - vessels of primary xylem
Figure 1 - Anatomical features of the Thymus seravschanicus root (10 ×)

Based on the results of studying the anatomical and diagnostic features of the Thymus seravschanicus root, biometric data were calculated. Results are presented in Table 2.
According to the Table 2, it should be noted that the average thickness of the primary cortex is 5.116 μm, and the diameter of the vessels of the secondary xylem is 0.340 μm, while the diameter of the central cylinder is 10.437 μm.
The stem of Thymus seravschanicus has a structure characteristic of the species of the Lamiaceae family, a clearly different quadrangular shape (Figure 5).



1 - epidermis, 2 - parenchyma of the primary cortex, 3 - corner collenchyma, 4 - endoderm, 5 - phloem, 6 - xylem vessels, 7 - core
Figure 5 - Anatomical structure of the stem of Thymus seravschanicus (70 ×)

Discussion
Anatomical features of the stem. On the transverse section, the stem consists of standard bark (the thickness of the standard bark is on average 7.254 microns) and the central cylinder (the diameter of the central cylinder is 20.764 microns). The stem is covered with one layer of

Table 2 - Biometric indicators of the Thymus seravschanicus root

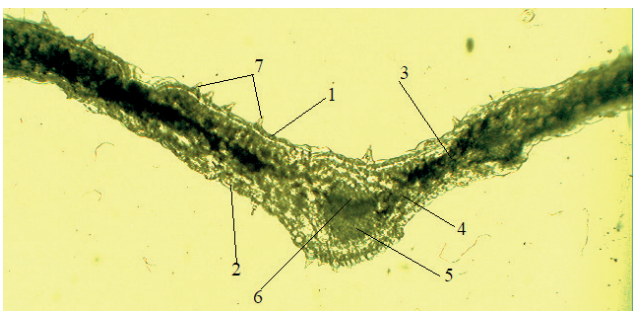
Thickness of the primary crust, μm	Diameter of the central cylinder, μm	Diameter of the secondary xylem vessels, μm
5.209	**10.437**	0.346
4.664		0.402
4.201		0.202
5.387		0.327
6.118		0.421
5.116		**0.340**

the epidermis. The epidermis is single-layered and probably contains a large amount of essential oils. Linear trichomes are found on the ribs. The content of trichomes is reduced on the edges. Under the epidermis there are bundles of angular collenchyma distributed in four directions the parenchyma cells are concentrated along the edges by one or two layers. Corner collenchyma completely fills the ribs. The thickness of the collenchyma layer are on average 3670 μm. The cells of the main parenchyma are small, rounded, and loosely arranged. The primary cortex ends with a single layer of endoderm. The endoderm layer is represented by single cells that do not interrupt the layer. The central cylinder consists of endoderm cells and a conduction zone with radially arranged bundles. In the center, large rounded cells of the core can be traced. The central cylinder is represented by differentiated xylem vessels and phloem sieve tubes., the vascular bundles are larger in the ribs. When studying the elements of the xylem, one can come to the conclusion that the creation of a conductive rib bundle occurs by merging two ones of small sizes. The interfascicular cambium consists of 4-5 layers of cells, laying down a strand of sclerenchyma. Based on the results of studying the anatomical - diagnostic features of the stem Thymus seravschanicus, biometric data were calculated and presented in Table 3.

Based on the data in Table 3, it should be noted that the average thickness of the primary cortex is 7.254 μm, the thickness of the collenchyma layer is 3.670 μm, and the diameter of the central cylinder is 20.746 μm.

The anatomical structure of the leaf. The leaves of Thymus seravschanicus have covering, linear, unicellular trichomes on the surface on both sides. All trichomes are almost the same length, but short ones are predominant. In the structure of the leaf epidermis, xeromorphic features are pubescence and thickening of the outer cell membrane.

The following features are characteristic for the epidermis of the leaves of Thymus seravschanicus: in the transverse section the cells of both the upper and lower epidermis are elongated in the horizontal plane; the outer walls of the upper epidermis are slightly thickened. The cuticle is more pronounced on the upper side of the leaf, which shows the greater thickness of the leaf of the upper epidermis. The leaf type is amphistomatic. There are stomata on both sides, and on the lower epidermis, there are much more of them. The stomata are arranged randomly. On the upper epidermis, the shape of the stomata is oval. In the field of view of the microscope at a magnification of 7×40, there are on average 8 stomata, and the shape of the stomata cells is round-oval. According to the nature of the location of the parotid cells, the type of stomata apparatus is anomocytic (randomly cellular): the stomata are surrounded by three to four cells that do not differ from other cells of the epidermis. Trichomes on both epidermis are represented by simple single hairs. Simple solitary hairs are short, two- or three-celled. At the base of the hairs, there are two or three epidermal cells, which differ in shape from other cells of the epidermis - they have a rounded shape. The mesophyll occupies the entire space between the upper and lower epidermis. The cells of the columnar mesophyll are represented by 1-2 rows, have a uniform oblong shape, and the cells of the spongy mesophyll are round and loosely arranged. Spongy parenchyma is represented by 2-3 rows of cells. The central conducting bundle, located directly at the border of the spongy and columnar mesophyll, has a sclerenchyma sheath, the cells of which are elongated along the bundle. Smaller conductive bundles are located in the thickness of the leaf blade along the perimeter. The bundles are collaterally closed, represented by phloem sieve tubes and xylem vessels.



1 - upper epidermis, 2 - lower epidermis,
3 - columnar mesophyll, 4 - spongy mesophyll,
5 - sclerenchyma, 6 - vascular bundle, 7 - simple hairs
Figure 6 - The anatomical structure of the
Thymus seravschanicus leaf blade (80 ×)

Based on the results of studying the anatomical and diagnostic features of the leaves of Thymus seravschanicus, biometric data were calculated, which are presented in Table 4.

Table 3 - Biometric indicators of the stem Thymus seravschanicus

Primary bark thickness, μm	Collenchyma layer thickness, μm	Diameter of the central cylinder, μm
9.255	3.019	20.764
8.623	3.591	
5.081	2.784	
7.234	4.008	
6.075	3.446	
7.254	**3.670**	

Table 4 - Biometric indicators of leaves Thymus seravschanicus

Leaf thickness, μm	Thickness of cells of the upper epidermis, μm	Thickness of cells of the lower epidermis, μm	Thickness of columnar mesophyll, μm	Thickness of spongy mesophyll, μm	Area of conductive bundles, x10^3mm^2
18.887	0.340	0.311	6.229	9.824	0,031
20.128	0.622	0.464	8.224	7.968	0,025
19.793	0.440	0.208	9.788	5.030	0,024
17.012	0.695	0.380	6.352	8.693	0,027
18.460	0.514	0.409	7.786	9.005	0,035
18.856	**0.522**	**0.354**	**7.676**	**8.104**	**0.028**

The data in Table 4 shows that the thickness of the sheet of Thymus seravschanicus averages 18.856 μm, the thickness of the cells of the upper epidermis is 0.522 μm, the thickness of the lower epidermis is 0.354 μm, the thickness of the columnar mesophyll is 7.676 μm and that of the spongy mesophyll is 8.104 μm. The average value of the area of conducting beams is 0.028 ×103mm2.

Results. As a result of the study the morphological and anatomical diagnostic features of the leaves, stems and roots of the Thymus seravschanicus, were established. This makes it possible to distinguish the Thymus seravschanicus from other representatives of this genus:

1) the life form differs from the other two species with its small height, which is 4-8 cm, and relatively large leaves;

2) the leaves are petiolate, thin, unequal, mostly oblong-elliptical, along the edge in the lower part of the plate with a few short cilia, otherwise glabrous; lateral veins in the amount of 3-4 pairs are thin, slightly protruding, inconspicuous; punctate glands scattered, but more or less visible; lower leaves crowded at the base of the branches, falling early, oblong-elliptic, short-petiolate, 2-3 mm long and about 1 mm wide, ovate, widened below the middle;

3) the stalks with thin stems ending in a barren, decumbent shoot; flower-bearing branches ascending, lowered under the inflorescence with short, bent-down hairs;

4) the roots with an average thickness of the primary cortex of - 5.116 μm, with a diameter of secondary xylem vessels of - 0.340 μm and a diameter of the central cylinder - 10.437 μm.

These studies have been performed for the first time. They make it possible to specifically distinguish Thymus seravschanicus and subsequently use data to develop a pharmacopoeial monograph on the quality specification of raw materials.

REFERENCES

1 Fedorov A.A. Plant resources of the USSR. - L .: Nauka, P.1985. – 290.
2 Grudzinskaya L.M., Gemedzhieva N.G., Nelina N.V., Karzhaubekova Zh. Zh. Annotated list of medicinal plants of Kazakhstan: Reference book. - Almaty. - 2014. – P. 200.
3 State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan. Volume III. 1st ed. - Almaty: Zhibek Zholy Publishing House, 2008. - V.3. – P.872.
4 State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan. Volume II. 1st ed. - Almaty: Zhibek Zholy Publishing House, 2009. - V.2.– P. 804.
5 State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan. Volume I. 1st ed. - Almaty: Zhibek Zholy Publishing House, 2008. – P. 592.
6 Zhumashova G.T., Sakipova Z.B., Kislichenko V.S., Novosel E.N., Kurbatova N.V., Aldasugurova Ch. Zh. Pharmacognostic analysis of rhubarb roots (Rheum cordatum Losinsk.), Bulletin KazNMU, No. 1, 2020 – P. 521-524.

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 the authors:
Б. S. Zhumakanova, Master, Assistant of the Department of Engineering Disciplines and Good Practices, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, 94, Tole bi str., Almaty, Republic of Kazakhstan; Corresponding author.
З. В. Sakipova, Professor, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Dean of the School of Pharmacy, Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, 94, Tole bi str., Almaty, Republic of Kazakhstan;
Г. Т. Zhumashova, PhD, Associate Professor, Head of Department, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, 94, Tole bi str., Almaty, Republic of Kazakhstan;
А. А. Kesikova, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Registration Manager, Abbott Kazakhstan LLP, 92 Khodjanova St., Almaty, Republic of Kazakhstan;
Р. А. Kalelova, candidate of pharmaceutical sciences, expert of 1 category of the Department for improvement of GF RK and Pharmacopoeia of the EAEU, RSE on PCV "National Centre for Expertise of Medicinal Products and MI" Committee for Medical and Pharmaceutical Control of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Abylai Khan. Almaty, Abylai Khan, 63, Republic of Kazakhstan.

Авторлар туралы мәліметтер:
Б. С. Жұмақанова, магистр, инженерлік пәндер және тиісті практика кафедрасының ассистенті, С. Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Төле би көшесі, 94, Алматы қ., Қазақстан Республикасы; корреспонденция авторы.
З. б. Сақыпова, профессор, фармацевтика ғылымдарының докторы, Фармация мектебінің деканы, С. Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Төле би көшесі 94, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;
Г. Т. Жұмашова, PhD, доцент, кафедра меңгерушісі, С. Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Төле би көшесі 94, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;
А. А. Кесикова, фармацевтика ғылымдарының кандидаты, тіркеу жөніндегі менеджер, Абботт Қазақстан ЖШС, Ходжанов көшесі 92, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;
Р. А. Калелова, фармацевтика ғылымдарының кандидаты, ҚР МФ және ЕАЭО фармакопеясын жетілдіру басқармасының 1 санатты сарапшысы, ҚР ДСМ Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитетінің "ДЗ және МИ Ұлттық сараптама орталығы" ШЖҚ РМК, Алматы қ., Абылай хан, 63, Қазақстан Республикасы.

Сведения об авторах:
Б. С. Жұмақанова, магистр, ассистент кафедры инженерных дисциплин и надлежащих практик, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова, ул. Толе би 94, г. Алматы, Республика Казахстан; Автор для коррреспонденции.
З. Б. Сакипова, профессор, доктор фармацевтических наук, декан Школы фармации, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова, ул. Толе би 94, г. Алматы, Республика Казахстан;
Г. Т. Жумашова, PhD, доцент, заведующий кафедры, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова, ул. Толе би 94, г. Алматы, Республика Казахстан;
А. А. Кесикова, кандидат фармацевтических наук, менеджер по регистрации, ТОО Абботт Казахстан, ул. Ходжанова 92, г. Алматы, Республика Казахстан;
Р. А. Калелова, кандидат фармацевчиских наук, эксперт 1 категории Управления по совершенствованию ГФ РК и Фармакопеи ЕАЭС, РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы ЛС и МИ» Комитета медицинского и фармацевтического контроля МЗ РК, г. Алматы, Абылай Хана, 63, Республика Казахстан.

Получена: 13.04.2023 / Принята: 10.08.2023 / Опубликована online: 31.08.2023
УДК 615.32
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.41.59.033

К.С. Жакипбеков , К.К. Каканова, К.Е.Таирова, Н.А. Рахымбаев
Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Казахстан

ОБЗОР АССОРТИМЕНТА ИММУНОСТИМУЛЯТОРОВ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

Резюме: Иммуностимулирующее лечение в настоящее время – необходимое звено современной медицины, обладающий большим потенциалом и направленностью действия. В связи с этим актуальным является исследование тенденций формирования казахстанского фармацевтического рынка иммуностимуляторов путем проведения маркетинговых исследований ассортимента препаратов.
Материалы и методы: контент-анализ, сравнительный анализ, ранжирование, группировка; Государственный реестр лекарственных средств и медицинских изделий Республики Казахстан, электронные сайты аптечных сетей города Алматы.
Результаты. Проведен обзор лекарственных препаратов из группы иммуностимуляторов на основе Государственного реестра лекарственных средств и медицинских изделий Республики Казахстан (далее Реестр). Результаты анализа показали, что в Республике Казахстан было зарегистрировано 82 иммуностимулирующих лекарственных препаратов. Был проведен обзор Реестра из группы иммуностимуляторов по странам, производителям и лекарственным формам. Также был проведен анализ ценового сегмента иммуностимулирующих лекарственных препаратов, представленные на фармацевтическом рынке города Алматы.
Выводы. Для снижения импортозависимости казахстанского фармацевтического рынка предлагается развивать отечественное производство жидких иммуностимулирующих лекарственных препаратов (растворов) в ценовом диапазоне от 2000-5000 тенге, а также увеличить ассортимент данной группы в аптечных сетях города Алматы.
Ключевые слова: лекарственные препараты, иммуностимуляторы, анализ, ассортимент, фармацевтический рынок, Государственный реестр, Алматы, Республика Казахстан.

К.С. Жакипбеков , К.К. Каканова, К.Е.Таирова, Н.А. Рахымбаев
С. Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДАҒЫ ИММУНОСТИМУЛЯТОРЛАР АССОРТИМЕНТІНЕ ШОЛУ

Түйін: Қазіргі уақытта иммуностимуляциялық емдеу заманауи медицинаның қажетті буыны болып табылады, ол үлкен әлеуетке және әрекет ету бағытына ие. Осыған байланысты препараттар ассортиментіне маркетингтік зерттеулер жүргізу арқылы иммуностимуляторлардың қазақстандық фармацевтикалық нарығын қалыптастыру үрдістерін зерттеу өзекті болып табылады.
Материалдар мен әдістер: контент-талдау, салыстырмалы талдау, саралау, топтастыру; Қазақстан Республикасының дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың мемлекеттік тізілімі, Алматы қаласының дәріхана желілерінің электрондық сайттары.
Нәтижелер. Қазақстан Республикасының дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың мемлекеттік тізілімі негізінде иммуностимуляторлар тобына кіретін дәрілік препараттарға шолу жүргізілді. Талдау нәтижелері Қазақстан Республикасында иммунос-

K.S. Zhakipbekov, K.K. Kakanova, K.E.Tairova, N.A. Rakhymbayev
Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

OVERVIEW OF THE RANGE OF IMMUNOSTIMULANTS IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

Resume: Immunostimulating treatment is currently a necessary link of modern medicine, which has great potential and direction of action. In this regard, it is relevant to study the trends in the formation of the Kazakh pharmaceutical market of immunostimulants by conducting marketing research of the range of drugs.
Materials and methods: content-analysis, comparative analysis, ranking, grouping; State Register of Medicines and Medical Devices of the Republic of Kazakhstan, electronic websites of pharmacy chains in Almaty.
Results. A review of medicines from the group of immunostimulants based on the State Register of Medicines and Medical Devices of the Republic of Kazakhstan was conducted. The results of the analysis showed that 82 immunostimulating drugs were registered in

тимуляциялайтын 82 дәрілік препараттың тіркелгенін көрсетті. Қазақстан Республикасының дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың мемлекеттік тізіліміне елдер, өндірушілер және дәрілік қалыптар бойынша иммуностимуляторларға шолу жүргізілді. Сондай-ақ Алматы қаласының фармацевтикалық нарығында ұсынылған иммуностимуляциялаушы дәрілік препараттардың баға сегментіне талдау жүргізілді.

Қорытындылар. Қазақстандық фармацевтикалық нарықтың импортқа тәуелділігін төмендету үшін 2000-5000 теңгедегі баға диапазонында сұйық иммуностимуляциялаушы дәрілік препараттардың (ерітінділердің) отандық өндірісін дамыту, сондай-ақ Алматы қаласының дәріхана желілерінде осы топтың ассортиментін ұлғайту ұсынылады.

Түйінді сөздер: дәрілік препараттар, иммуностимуляторлар, талдау, ассортимент, фармацевтикалық нарық, Мемлекеттік тізілім, Алматы, Қазақстан Республикасы.

the Republic of Kazakhstan. A review of the State Register of Medicines and Medical Devices of the Republic of Kazakhstan from the group of immunostimulants by countries, manufacturers and dosage forms was conducted. The analysis of the price segment of immunostimulating drugs presented on the pharmaceutical market of Almaty was also carried out.

Conclusions. To reduce the import dependence of the Kazakh pharmaceutical market, it is proposed to develop domestic production of liquid immunostimulating drugs (solutions) in the price range from 2000-5000 tenge, as well as to increase the assortment of this group in pharmacy chains in Almaty.

Keywords: medicines, immunostimulants, analysis, range, pharmaceutical market, State Register, Almaty, Republic of Kazakhstan.

Введение. На основании результатов исследований, полученных в последние годы в различных странах мира, были разработаны и внедрены в клиническую практику новые комплексные подходы к лечению и профилактике многих нозологических форм заболеваний с использованием иммуностимулирующих препаратов с учетом уровня и степени имеющихся нарушений в иммунной системе [1].

Иммуностимуляторы представляют собой соединения, которые усиливают функцию иммунной системы, потенциально приводя к повышению устойчивости к инфекционным заболеваниям и улучшению ответа на вакцинацию [2]. Использование иммуностимуляторов становится все более важным в контексте лечения рака, когда иммунная система играет решающую роль в выявлении и уничтожении опухолевых клеток. В дополнение к лечению рака иммуностимуляторы применяются в профилактике и лечении инфекционных заболеваний, лечении аутоиммунных заболеваний и улучшении реакции на вакцинацию. Иммуностимуляторы также могут быть использованы для повышения активности иммунных клеток у лиц, страдающих хроническими заболеваниями [3]. Поэтому, иммуностимулирующее лечение в настоящее время – необходимое звено современной медицины, обладающее большим потенциалом и направленностью действия. Несмотря на то, что перечень иммуностимулирующих, включая иммуностимуляторов, представленных на мировом фармацевтическом рынке, насчитывает более 100 международных непатентованных наименований и около 400 торговых наименований, рынок иммуномодуляторов продолжает расти [4], которые в соседней России по объемам продаж вышли на 3 место, уступая только антибиотикам и витаминам [5]. Следовательно, от адекватного насыщения фармацевтического рынка иммуностимулирующими препаратами, во многом зависит своевременность и успех лечения многих заболеваний, связанных с нарушениями функции иммунной системы.

Целью данного исследования является обзор реестра лекарственных средств и медицинский изделий Республики Казахстан из группы иммуностимуляторов, а также их ценовая сегментация.

Материалы и методы. Для проведения анализа были использованы методы контент-анализа, сравнительного анализа, ранжирования и группировки. Материалами исследования являлись официальный источник о зарегистрированных лекарственных препаратов в Республике Казахстан – Реестр (дата посещения 11.11.2022 г.), электронные сайты сетей аптек города Алматы: Товарищества с ограниченной ответственностью (далее ТОО) «Садыхан», «Europharma», «Рауза-АДЕ» и «Биосфера» (дата посещения сайтов 18.11.2022 г.).

Результаты исследования. Современный спектр лекарственных препаратов как отечественного, так и зарубежного производства, которые применяются для лечения иммунодефицитных состояний, достаточно широкий [5]. По состоянию на 11.11.2022 года количество зарегистрированных лекарственных средств в Реестре составляет 7498 лекарственных препаратов, из них 82 лекарственные препараты входят в группу иммуностимуляторов, который составляет 1% [6] (Таблица 1).

Сегментационный анализ по странам-производителям, показал, что доля лекарственных препаратов отечественного производства на рынке составляет лишь 1,2%, остальные препараты являются зарубежного производства – 98,8% (Рисунок 1). Среди зарубежных производителей лекарственных препаратов преобладает российское производство.

Сегментирование ассортимента лекарственных препаратов из группы иммуностимуляторов в Реестре по лекарственным формам (далее ЛФ), выявило, что твердые ЛФ составляет 33,40%, жидкие – 47,57%, мягкие – 2,3% (Рисунок 2).

Таблица 1 - Обзор Государственного реестра лекарственных препаратов и медицинских изделий из группы иммуностимуляторов

№	МНН (международное непатентованное название)	Группа по АТХ (анатомо-терапевтическо-химической)-классификаций	Торговые названия
1	Азоксимера бромид	(L03) Иммуностимуляторы	Россия: Полиоксидоний, раствор, 6 мг/мл; Полиоксидоний, суппозитории, 6мг; Полиоксидоний, раствор, 3 мг/мл; Полиоксидоний, суппозитории, 12мг; Полиоксидоний, таблетки, 12 мг
2	Интерферон альфа	(L03AB05) Интерферон альфа-2b	Россия:Виферон, мазь; Виферон, гель
3	Интерферон альфа-2b	(L03AB05) Интерферон альфа-2b	Россия: Гриппферон, капли назальные; Виферон, суппозитории, 10000000 МЕ; Виферон, суппозитории, 3000000 МЕ; Виферон, суппозитории, 150000 МЕ; Виферон, суппозитории, 500000 МЕ; Украина: Назоферон, спрей; Назоферон, капли
4	Интерферон бета-1а	(L03AB07) Интерферон бета-1а	Иран: Ресиджен, раствор; СинноВекс, лиофилизат; Германия: Авонекс, раствор; Италия: Ребиф, раствор
5	Интерферон бета-1b	(L03AB08) Интерферон бета-1b	Казахстан: Интербетин, лиофилизат
6	Пэгинтерферон бета-1а	(L03AB13) Пэгинтерферон бета-1а	Германия:Плегриди, раствор
7	Пэгинтерферон альфа-2а	(L03AB11) Пэгинтерферон альфа-2а	Швейцария: Пегасис, раствор
8	Филграстим	(L03AA02) Филграстим	Индия: Аккофил, раствор; Германия: Зарсио, раствор; Австрия: Зарсио, раствор; Израиль: ТеваГрастим, раствор, 0,8 мл; ТеваГрастим, раствор, 0,5 мл
9	Дезоксирибонуклеат натрия	(L03AX) Иммуностимуляторы другие	Россия: Деринат, раствор, 5 мл; Деринат, раствор, 10 мл
10	Ленограстим	(L03AA10) Ленограстим	Франция: Граноцит 34, лифоилизат, 33,6 миллион МЕ
11	Не имеющие МНН	(L03) Иммуностимуляторы (L03A) Иммуностимуляторы (L03AX) Иммуностимуляторы другие (L03AC) Интерлейкины (L03AB) Интерфероны (L03AX13) Глатирамера ацетат (L03AB05) Интерферон альфа-2b (L03AX03) Вакцина БЦЖ (L03AX18) Криданимод	Россия: Тимоген, спрей; Генферон лайт, раствор; Генферон лайт, суппозитории; Генферон лайт,спрей; Тимексон, раствор; Глутоксим, раствор; Галавит, порошок, 100 мг; Галавит, суппозитории, 100мг; Глатират, раствор; Галавит, порошок, 50 мг; Галавит, таблетки, 25 мг; Ронколейкин, раствор; Генферон, суппозитории, 500000 МЕ; Генферон,суппозитории,1000000 МЕ; Цитовир-3, сироп; Цитовир-3, порошок; Метилурацил, суппозитории; Циклоферон, раствор; Циклоферон, таблетки; Ликопид, таблетки; Украина: Тималин, лиофилизат; Израиль: Копаксон-Тева, раствор; Великобритания:

			Копаксон-Тева, раствор; Нидерланды: Уро-БЦЖ медак, лиофилизат; Иран: Синномер, раствор, 40 мг/мл; Швейцария:Уро-Ваксом, капсулы; Бронхо-Мунал, капсулы; Бронхо-Мунал П, капсулы; Румыния: Акридоферон,раствор; Финляндия: Цитофир-3; Италия: Исмижен, таблетки, 7 мг; Германия: Доктор Тайсс Эхинацеи настойка; Иммунорм-Тева, таблетки; Иммунорм-Тева, раствор; Симбиофлор-1, суспензия; Индия: Септилин, сироп; Септилин, таблетки; Испания: Виусид, порошок.

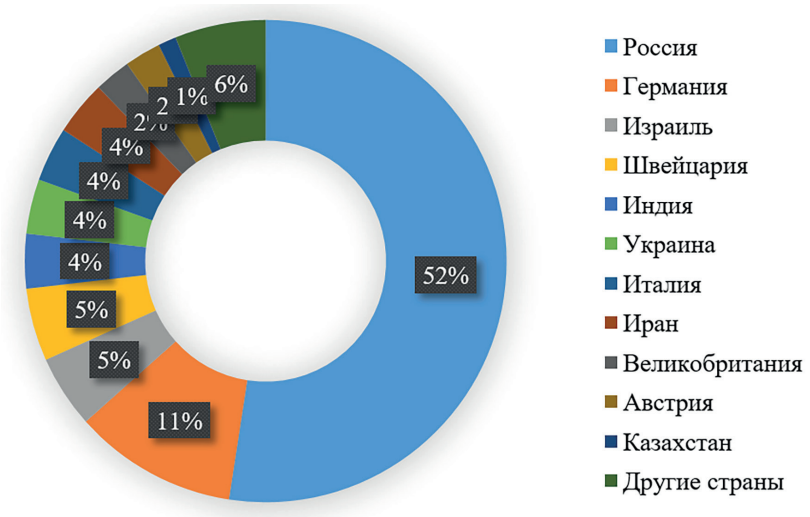


Рисунок 1 - Сегментирование иммуностимулирующих лекарственных препаратов в Реестре странами-производителями.

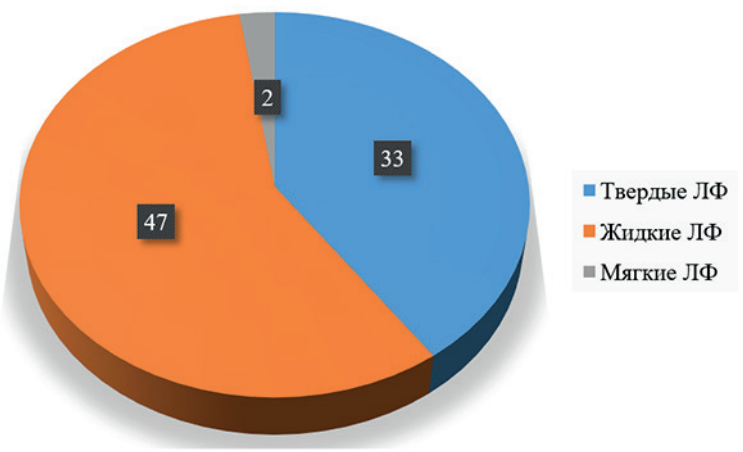


Рисунок 2 - Количество лекарственных форм иммуностимуляторов в Реестре.

Далее был проведен анализ цен иммуностимулирующих препаратов, представленных фармацевтическими организациями города Алматы, такие как: аптеки ТОО «Садыхан», «Europharma», «Рауза-АДЕ» и «Биосфера» (Таблица 2).

Для определения наилучшего диапазона цен ценовой сегмент лекарственных препаратов был разделен на 5 групп. В группу А вошли лекарственные препараты стоимостью от 0 тенге до 500 тенге, группу В – от 500 тенге до 2000 тенге, в группу С – от 2000 тенге до 5000 тенге, в группу D – от 5000 тенге до 10000 тенге, и в группу Е – от 10000 тенге и выше (Рисунок 3).

Обсуждение результатов: В результате анализа выявлено, что ассортимент иммуностимуляторов весьма насыщен и представлен производителями из различных стран дальнего и ближнего зарубежья, особенно российского производства, в различных ценовых категориях. Определено, что отечественная доля производства иммуностимуляторов очень низок, и составляет всего лишь 1,2%. Также установлено, что наибольший удельный вес составляют жидкие лекарственные формы, а именно растворы. Определили, что из обще-

Таблица 2 - Цены иммуностимуляторов в аптеках города Алматы.

№	ЛП	Садыхан	Euro-pharma	Рауза АДЕ	Биосфера	Средняя цена
1	Виферон 150 тыс. МЕ, №10 суппозитории ректальные (Россия)	2270	2576	2040	2380	2317
2	Виферон 500 тыс. МЕ, №10 суппозитории ректальные (Россия)	3325	3619	2945	3370	3315
3	Виферон 1 млн. МЕ, №10 суппозитории ректальные (Россия)	4755	5126	4230	4880	4748
4	Виферон 3 млн. МЕ, №10 суппозитории ректальные (Россия)	8270	8701	7610	8530	8278
5	Виферон 40 тыс. МЕ/г 12г, мазь (Россия)	-	1653	1290	1580	1508
6	Генферон лайт 10 тыс. МЕ/мл +0.8мг/мл 10мл, капли (Россия)	2570	2528	1910	2690	2425
7	Генферон лайт 50 тыс. МЕ/доза 100 доз, спрей (Россия)	2365	-	-	2590	2478
8	Полиоксидоний 6 мг, №5, порошок лиофилизат для инъекций (Россия)	9580	10579	9265	10190	9904
9	Деринат 1.5%, 5мл, №5, раствор (Россия)	-	-	-	27265	27265
10	Тималин 10 мг, №10, порошок лиофилизат для инъекций (Украина)	-	-	-	2680	2680
11	Уро-Ваксом 6 мг, №30, капсулы (Швейцария)	8805	-	9210	8820	8945
12	Галавит 100 мг, №5, порошок (Россия)	8860	-	8150	-	8505
13	Галавит 100мг, №10, суппозитории (Россия)	7330	-	-	-	7330
14	Галавит 0,025 мг, №20, таблетки (Россия)	3440	-	-	-	3440
15	Генферон 500 тыс. МЕ, №10, суппозитории (Россия)	3670	4044	3250	3680	3661
16	Генферон 1 млн. МЕ, №10, суппозитории (Россия)	4780	5801	4640	5270	5123
17	Акридоферон 125мг/мл, 2мл, №5 раствор (Румыния)	3235	-	2670	-	2953
18	Цитовир-3 №12, капсулы (Финляндия)	3245	-	2920	3290	3152
29	Цитовир-3 порошок для пригтовления раствора (Россия)	3130	-	2840	3550	3173
20	Цитовир-3 50 мл, сироп (Россия)	3755	4070	3295	3890	3753
21	Назоферон 100 тыс. МЕ/мл, 5мл, спрей (Украина)	2685	2730	2460	2870	2386
22	Назоферон 100 тыс. МЕ/мл, 5мл капли (Украина)	2770	2733	2495	2890	2722
23	Интербитен 0,3 мг, №5, лиофилизат для пригтовления раствора (Казахстан)	-	-	-	128150	128150
24	Доктор Тайсс эхинацеи настойка 50мл, настойка (Германия)	-	1913	1560	-	1737
25	Метилурацил 500 мг, №10, суппозитории (Россия)	330	361	290	390	343
26	Циклоферон 12,5%, 2 мл, №5, раствор (Россия)	3780	3588	3775	3620	3691
27	Ликопид 10 мг, №10, таблетки (Россия)	12605	11316	14875	12350	12787
28	Ликопид 1 мг, №10, таблетки (Россия)	-	-	-	1530	1530
39	Бронхо - мунал П 3,5мг, №10, капсулы (Швейцария)	3640	4634	4120	3790	4046
30	Бронхо - мунал 7 мг №10, капсулы (Швейцария)	4800	6174	5385	5160	5380
31	Виусид 4,5 г, № 1, порошок (Испания)	460	494	-	390	448

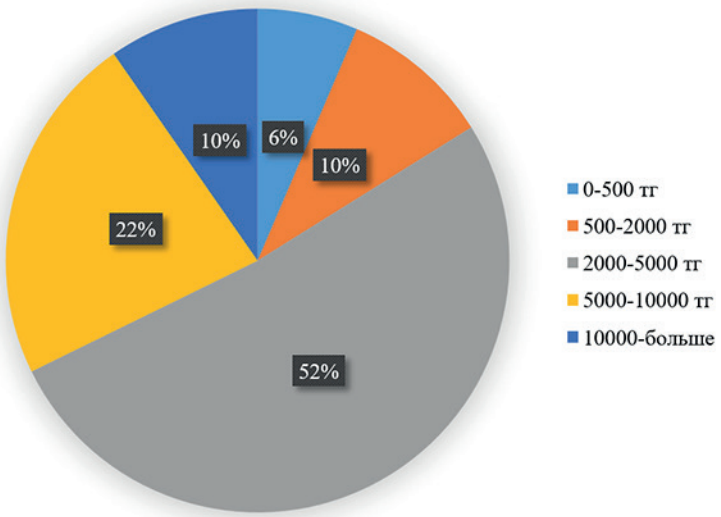


Рисунок 3 - Ценовой сегмент иммуностимулирующих лекарственных препаратов.

го числа зарегистрированных в Реестре иммуностимуляторов, на продаже в аптеках города Алматы находятся меньше половины (31 наименований лекарственных препаратов), что составляет 37,8% от общего количества со средней ценовой категорией от 2000 тенге до 5000 тенге.

Выводы. Таким образом, проанализировав проведенное исследование можно прийти к общему выводу, что в настоящее время для снижения импортозависимости Казахстанского фармацевтического рынка предлагается развивать отечественное производство жидких иммуностимулирующих лекарственных препаратов (растворов) в ценовом диапазоне от 2000-5000 тенге, а также увеличить ассортимент данной группы в аптечных сетях города Алматы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Исмаилов И.З. Маркетинговые исследования лекарственных препаратов группы иммуномодуляторов в Кыргызской республике // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 8-5. – С. 764-766; URL: https://applied-research.ru/ru/article/view?id=10165
2 Каюмов Л.Х., Хакимова С.И. Иммуностимуляторы: сборник статей VII Международной научно-практической конференции «Инновационные технологии в науке и образовании», Ч. 1. – Пенза: МЦНС «Наука и Просвещение». – 2018. – С. 200-203.
3 Khokra Sukhbir Lal, Parashar Bharat, Dhamija Hitesh Kumar, Bala Manju. Immunomodulators: Immune System Modifiers // Research Journal of Pharmacy and Technology. – 2012. - Volume 5, Issue 2. - P. 169-174.
4 Козлов И.Г. Критический взгляд на рынок иммуномодуляторов в России // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – Т. 54, № 4. – С. 94–99.
5 Маркетинговые исследования промышленных рынков Исследование российского рынка иммуномодуляторов. [Электронный ресурс]. – Режим доступа http://subscribe.ru/archive/ marketing.research.industrynews/200801/23023044.html
6 Государственный реестр Республики Казахстан [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://register.ndda.kz/category/Gosudarstvennyi_reesttr.

REFERENCES

1 Ismailov I.Z. Marketingovye issledovanija lekarstvennyh preparatov gruppy immunomoduljatorov v kyrgyzskoj respublike // Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij. – 2016. – № 8-5. – P. 764-766; URL: https://applied-research.ru/ru/article/view?id=10165
2 Kajumov L.H., Hakimova S.I. Immunostimuljatory: sbornik statej VII Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii «Innovacionnye tehnologii v nauke i obrazovanii», Part 1. – Penza: MCNS «Nauka i Prosveshhenie». – 2018. – P. 200-203.
3 Khokra Sukhbir Lal, Parashar Bharat, Dhamija Hitesh Kumar, Bala Manju. Immunomodulators: Immune System Modifiers // Research Journal of Pharmacy and Technology. – 2012. - Volume 5, Issue 2. - P. 169-174.
4 Kozlov I.G. Kriticheskij vzgljad na rynok immunomoduljatorov v Rossii // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. – 2009. – V. 54, № 4. – P. 94–99.
5 Marketingovye issledovanija promyshlennyh rynkov Issledovanie rossijskogo rynka immunomoduljatorov. [Electronic resource]. – Access mode: http://subscribe.ru/archive/ marketing.research.industrynews/200801/23023044.html
6 Gosudarstvennyj reestr Respubliki Kazahstan [Electronic resource] – Access mode: http://register.ndda.kz/category/Gosudarstvennyi_reesttr

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:
Жакипбеков Кайрат Сапарханович – Ph.D., ассоцированный профессор, заведующий кафедрой организации, управления и экономики фармации и клинической фармации НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, ORCID: 0000-0003-3179-9460, e-mail: zhakipbekov.k@kaznmu.kz, номер: +7 747 922 4950
Каканова Куралай Кайраткызы – магистрант 1-го года обучения по образовательной программе 7М10112 «Фармация» отдела магистратуры и PhD НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, ORCID: 0000-0002-9080-1164, e-mail: kakanova_k@mail.ru, номер: +7 775 974 6000
Таирова Карима Ермеккызы – Ph.D., ассистент кафедры организации, управления и экономики фармации и клинической фармации НАО «Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, ORCID: 0000-0001-6009-588X, e-mail: tairova.k@kaznmu.kz, номер: +7 702 669 1592
Рахымбаев Нұрғали Аманбайұлы – магистр мед.н., лектор кафедры организации, управления и экономики фармации и клинической фармации НАО «Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, ORCID: 0000-0003-1183-2083, e-mail: nr_farma@mail.ru, номер: +7 778 656 7826

Авторлар туралы мәліметтер:
Жақыпбеков Қайрат Сапарханұлы – м.ғ.к., доцент, «Фармация мен клиникалық фармацияны ұйымдастыру, басқару және экономикасы» кафедрасының меңгерушісі, «ҚазҰМУ» ҰМУ. С.Д. Асфендияров, Алматы, ORCID: 0000-0003-3179-9460, e-mail: zhakipbekov.k@kaznmu.kz, нөмірі: +7 747 922 4950
Каканова Құралай Қайратқызы – «ҚазҰМУ» ҰМУ магистратура және PhD докторантура кафедрасының 7М10112 «Фармация» білім беру бағдарламасы бойынша 1 курс студенті. С.Д. Асфендияров», Алматы қ., ORCID: 0000-0002-9080-1164, e-mail: kakanova_k@mail.ru, нөмірі: +7 775 974 6000
Таирова Карима Ермекқызы – м.ғ.д., «Фармация және клиникалық фармацияны ұйымдастыру, басқару және экономикасы» кафедрасының ассистенті «Қазақ ұлттық медицина университеті. С.Д. Асфендияров», Алматы, ORCID: 0000-0001-6009-588X, e-mail: tairova.k@kaznmu.kz, нөмірі: +7 702 669 1592
Рахымбаев Нұрғали Аманбайұлы – медицина ғылымдарының магистрі, «Фармация және клиникалық фармацияны ұйымдастыру, басқару және экономикасы» кафедрасының оқытушысы «Қазақ ұлттық медицина университеті. С.Д. Асфендияров, Алматы қ., ORCID: 0000-0003-1183-2083, e-mail: nr_farma@mail.ru, нөмірі: +7 778 656 7826

Information about the authors:
Zhakipbekov Kairat Saparkhanovich - Ph.D., Associate Professor, Head of the Department of Organization, Management and Economics of Pharmacy and Clinical Pharmacy of Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, ORCID:0000-0003-3179-9460, e-mail: zhakipbekov.k@kaznmu.kz, number: +7 747 922 4950
Kakanova Kuralai Kairatkyzy - 1st year undergraduate student in the educational program 7M10112 "Pharmacy" of the Master's and PhD Department of Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, ORCID: 0000-0002-9080-1164, e-mail: kakanova_k@mail.ru, number: +7 775 974 6000
Tairova Karima Ermekkyzy - Ph.D., Assistant of the Department of Organization, Management and Economics of Pharmacy and Clinical Pharmacy of Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, ORCID: 0000-0001-6009-588X, e-mail: tairova.k@kaznmu.kz, number: +7 702 669 1592
Rakhymbaev Nurgali Amanbayuly - Master of Medical Sciences, Lecturer of the Department of Organization, Management and Economics of Pharmacy and Clinical Pharmacy of Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, ORCID:0000-0003-1183-2083, e-mail: nr_farma@mail.ru, number: +7 778 656 7826

Получена: 30.03.2023 / Принята: 19.07.2023 / Опубликована online: 31.08.2023
УДК: 615.32:635.25
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.81.51.034

А.Б. Кусмангазинов[1], М.С. Курманбаева[1], Н.Н. Правин[2], Г.А. Алимтай[2], К.А. Даулет[1], М.Ж. Жумагул[1]
[1]Казахский Национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан
[2]Казахстанско-Российский медицинский университет, Алматы, Казахстан

ОЦЕНКА ФИТОХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА КОРНЕЙ ДВУХ ВИДОВ РОДА HEDYSARUM L. КАЗАХСТАНСКОГО АЛТАЯ

Резюме: Флора Казахстана является большим источником перспективных лекарственных форм растений. Она характеризуется широким разнообразием различных видов лекарственных растений, многие из которых могут быть использованы в промышленных масштабах. Во всем мире на основе биологически активных соединений широко используются продукты растительного происхождения для лечебных и профилактических целей. Известно, что наиболее ценные лекарственные средства из растений полезны для здоровья человека, чем химически синтезированные препараты. Лекарственные препараты из растительного сырья не имеют побочного эффекта на здоровье человека, поэтому население предпочитает употреблять продукцию из лекарственных растений с высоким лечебным свойством. В связи с этим очень важно изучить растения с наиболее высокими лечебными свойствами. Активные исследования, ведущиеся во всем мире в области химии природных соединений, постоянно увеличивают число лекарственных видов. В настоящее время актуальной проблемой является изучение фитохимического состава растений дикой природной флоры. Изучение химических соединении подземной части Hedysarum theinum Krasnob. и Hedysarum neglectum Ledeb. были проведены, в результате которого определены ряд компонентов. Раститительный материал был собран из Восточного Казахстана в 2021 году. Фитохимический анализ проводили в «Центре физико-химических методов исследования и анализа» путем газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (Agilent 7890A/5975C). Результаты исследования показали что виды копеечника содержат большое количество химических компонентов, которые обладают лекарственными свойствами.
Ключевые слова: Hedysarum theinum Krasnob., Hedysarum neglectum Ledeb., экстракт, фитохимический состав, хроматограмма, биологические активные вещества, анализ, лекарственные растения.

Ә.Б. Құсманғазинов[1], М.С. Курманбаева[1], Н.Н. Правин[2], Г.Ә. Әлімтай[2], К.Ә. Дәулет[1], М.Ж. Жумагул[1]
[1]Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан
[2]Қазақстан-Ресей медициналық университеті, Алматы, Қазақстан

ҚАЗАҚСТАНДЫҚ АЛТАЙДЫҢ HEDYSARUM L. ТУЫСЫНЫҢ ЕКІ ТҮРІНІҢ ТАМЫРЛАРЫНЫҢ ФИТОХИМИЯЛЫҚ ҚҰРАМЫН БАҒАЛАУ

Түйін: Қазақстан флорасы өсімдіктердің перспективті дәрілік түрлерінің үлкен көзі болып табылады. Ол дәрілік өсімдіктердің әртүрлі түрлерінің алуан түрлілігімен сипатталады, олардың көпшілігін өнеркәсіптік ауқымда қолдануға болады. Бүкіл әлемде биологиялық белсенді қосылыстар негізінде өсімдік тектес өнімдер емдік және профилактикалық мақсаттарда кеңінен қолданылады. Өсімдіктер құрамындағы құнды дәрілік қасиетке ие қосылыстар химиялық синтезделген препараттарға қарағанда адам денсаулығына пайдалы екені белгілі. Өсімдік шикізатынан алынған дәрі-дәрмектер адам денсаулығына жанама әсер етпейді, сон-

A.B. Kusmangazinov[1], M.S. Kurmanbayeva[1], N.N. Pravin[2], G.A. Alimtay[2], K.A. Daulet[1], M.ZH. Zhumagul[1]
[1]Al - Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan
[2]Kazakh-Russian Medical University, Almaty, Kazakhstan

ASSESSMENT OF THE PHYTOCHEMICAL COMPOSITION OF THE ROOTS OF TWO SPECIES OF THE GENUS HEDYSARUM L. OF THE KAZAKHSTAN ALTAI

Resume: The flora of Kazakhstan is a great source of promising medicinal forms of plants. It is characterized by a wide variety of different species of medicinal plants, many of which can be used on an industrial scale. All over the world, products of plant origin are widely used on the basis of biologically active compounds for therapeutic and preventive purposes. It is known that the most valuable medicines from plants are more useful for human health than chemically synthesized preparations. Medicinal preparations from plant raw materials have no side effects on human health, so the population prefers to use products from medicinal plants with high therapeutic properties. In this regard, it is very important to study the plants with the highest therapeutic properties. Active research

дықтан халық жоғары емдік қасиеті бар дәрілік өсімдіктерден алынған өнімдерді тұтынғанды жөн көреді. Осыған байланысты емдік қасиеттері бар өсімдіктерді зерттеу өте маңызды. Табиғи қосылыстар химиясы саласында бүкіл әлемде жүргізіліп жатқан белсенді зерттеулер дәрілік түрлердің санын үнемі арттырып келеді. Қазіргі уақытта жабайы табиғи флора өсімдіктерінің фитохимиялық құрамын зерттеу өзекті мәселе болып табылады. Hedysarum theinum Krasnob. және Hedysarum neglectum Ledeb. жер асты бөлігінің химиялық қосылыстарын зерттеу нәтижесінде бірқатар компоненттер анықталды. Өсімдік материалы Шығыс Қазақстаннан 2021 жылы жиналған. Фитохимиялық талдау масс-спектрометриялық детекциямен (Agilent 7890A/5975c) газды хроматография жолымен "Зерттеу және талдаудың физика-химиялық әдістері орталығында" жүргізілді. Зерттеу нәтижелері тиынтақ түрлерінің құрамында дәрілік қасиеттері бар көптеген химиялық компоненттер барын көрсетті.

Түйінді сөздер: Hedysarum theinum Krasnob., Hedysarum neglectum Ledeb., сығынды, фитохимиялық құрам, хроматограмма, биологиялық белсенді заттар, талдау, дәрілік өсімдіктер.

carried out worldwide in the field of chemistry of natural compounds is constantly increasing the number of medicinal species. Currently, the current problem is the study of the phytochemical composition of plants of wild natural flora. The study of chemical compounds of the underground part of Hedysarum theinum Krasnob. and Hedysarum neglectum Ledeb. were carried out, as a result of which a number of components were determined. Plant material was collected from East Kazakhstan in 2021. Phytochemical analysis was carried out in the "Center for Physicochemical Methods of Research and Analysis" by gas chromatography with mass spectrometric detection (Agilent 7890A/5975C). The results of the study showed that the species of Hedysarum contain a large number of chemical components that have medicinal properties.

Keywords: Hedysarum theinum Krasnob., Hedysarum neglectum Ledeb., extract, phytochemical composition, chromatogram, biological active substances, analysis, medicinal plants.

Введение. Hedysarum theinum Krasnob. - это многолетнее травянистое растение с толстым красновато-коричневым корнем, из-за которого его в народе называют красным корнем. Красный корень, является эндемичным видом Алтая Саянских гор. Вид распространен в юго-западной части Республики Алтай, Тарбагатае, Джунгарском Алатау и северном Тянь-Шане [1, 2]. Копеечник чайный относится к экологической группе мезопсихрофитов. Он обитает во влажных условиях горных систем, пределы высот которых достигают 1700-2100 м над уровнем моря. Растение предпочитает влажную, богатую гумусом почву. Его естественная среда обитания его естественная среда обитания сильно ограничена влажными высокогорьями на альпийских и субальпийских лугах, склонах скал и берегах ручьев берега [3, 4].

Отвар или настойка красного корня, обладающего целым рядом уникальных биологически активных свойств, используется с давних времен на Алтае как системное, тонизирующее и противовоспалительное средство. Современная народная медицина считает, что красный корень обладает иммуностимулирующими свойствами и активно очищает сосудистую систему, что способствует восстановлению всех функций организма [5, 6]. Последующие биохимические исследования показали, что корни H. theinum содержат изофлавоноиды, известные как фитоэстрогены, а именно, формононетин, гликозид формононетина и другие [7, 8].

Hedysarum neglectum Ledeb. - многолетнее растение, с белым корнем при изломе, в народе известен как «белошный корень, медвежий корень». Копеечник забытый растет на альпийских и субальпийских лугах, на травянистых и каменистых склонах горы в Средней Азии, Северо-западном Китае, в Западной и Восточной Сибири, Северной Монголии. Копеечник забытый также в народной медицине является используется для профилактики и лечении ряд заболеваний. На основании физико-химических констант, продуктов кислотного и ферментативного гидролиза у копеечника забытого были идентифицироаны вещества как полистахозид (кверцетин 3-β-L арабофуранозид), гиперозид и кверцетин 3-α-L-рамнофуранозид [9].

Копеечники слабо изучены в химическом и экологическом плане, особый интерес представляет уникальный фитохимический состав, способный лечить опухолевые заболевания и требующий глубокого изучения этого растения. В настоящее время нет данных о точном химического состава корней H. theinum. Было предполагалось, что, в отличие от других видов Hedysarum, водные и спиртовые экстракты этого растения содержат много фенольных соединений. Имеются также указания на то, что эти компоненты включают олигомерные катехолы и лейкоантоцианы, которые могут объяснять цвет и тонизирующее действие экстрактов, приготовленных из его корней [10, 11].

Методы и объекты исследования. Растительный материал. Свежесобранные образцы достоверно идентифицированного Hedysarum theinum и Hedysarum neglectum были собраны на Ивановском хребте близ города Риддер, Восточного Казахстана, в ходе рекогносцировочно-маршрутной экспедиций в июле 2021 года. Для любого лекарственного растения имеет значение динамика накопления биологически активных веществ, так как она позволяет оценить оптимальные сроки заготовки сырья. Во время экспедиционных исследований отбирались образцы надземных и подземных органов копеечника чайного и забытого, по которым после проводили фитохимический анализ двух видов копеечника. Фитохимический

анализ проводили путем газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (Agilent 7890A/5975C). Количественное определение органических веществ проводили методом гидродистилляции с последующим объемно-весовым анализом полученного продукта [12, 13].

Определение органических соединений в CO_2 экстракте Методы пробоподготовки и анализа: 4 экстракта отбирали и анализировали методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (7890A/5975C).

Условия анализа: объем образца 1,0 мкл, температура ввода пробы 250 °C, без деления потока. Разделение проводили с помощью хроматографической капиллярной колонки DB-35MS длиной 30 м, внутренним диаметром 0,25 мм и толщиной пленки 0,25 мкм при постоянной скорости газа-носителя (гелий) 1 мл/мин. Температуру хроматографирования программируют от 40 °C (выдержка 0 мин) со скоростью нагрева 5 °C/мин до 150 °C (выдержка 3 мин), далее со скоростью нагрева 5 °C/мин до 280 °C (выдержка 1 мин). Детектирование проводили в режиме SCAN m/z 34-850. Для управления системой газовой хроматографии, регистрации и обработки полученных результатов и данных использовали программное обеспечение Agilent MSD ChemStation (версия 1701EA). Обработка данных включала в себя определение времен удерживания, площадей пиков, а также обработку, спектральной информации полученной с помощью масс-спектрометрического детектора. Для расшифровки полученных масс-спектров использовали библиотеки Wiley 7th edition и NIST'02 (общее количество спектров в библиотеках – более 550 тыс.).

Результаты и обсуждение.

Анализ экстракта корней двух видов показал (рисунок 1, 2), что H. theinum имеет 29 соединений из 40 компонентов. Хотя только 15 соединений характерны для обоих видов. В составе копеечника забытого количество метилпирувата в шесть раз больше, чем у копеечника чайного. В H. neglectum преобладает лактон у-оксимасляной кислоты (GHB) - депрессант, используемый в качестве психоактивного агента. Также в этом растении почти в два раза больше дисахаридов, состоящих из двух моносахаридов: глюкозы и фруктозы, чем в H. theinum. В составе копеечника чайного обнаружен фенол бутанон который имеет сладкий, ягодный и цветочный вкус, в то время как у копеечника забытом бутанон не обнаруживается. Также в H. theinum присутствует гликозид этил α-d-глюкозид в количестве 45,23%, а в H. neglectum обнаружено незначительное содержание - всего 0,8%. В H. theinum было обнаружено наибольшее количество витамина E - 11,36% и растительного стероида гамма-ситостерола - 9,2%, но эти компоненты отсутствовали в H. neglectum. Фитол, ациклическое химическое соединение, чья основа которого состоит из остатков изопрена, также входит в состав H. theinum, в других видах не был не обнаружено. В обоих видах обнаружен сквален, участвующий в метаболизме и синтезе стероидов и холестерина, относящийся к группе каротиноидов. Сравнительный фитохимический анализ корней исследуемых видов представлен в таблице 1.

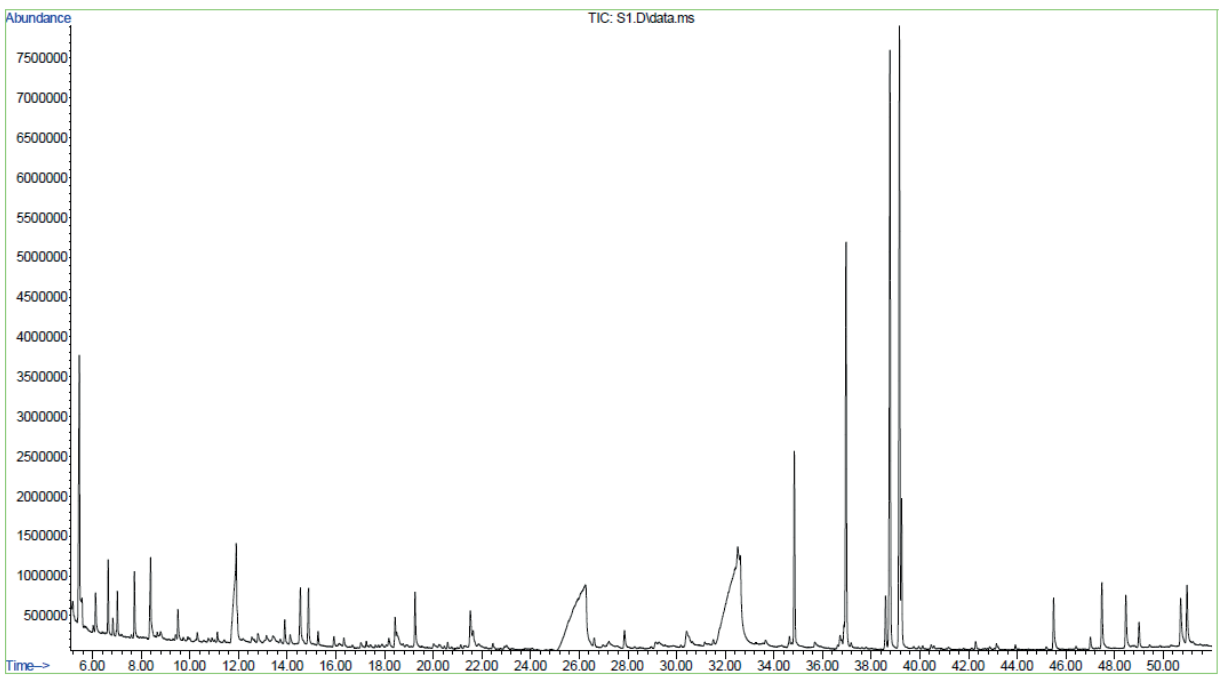


Рисунок – 1 Хроматограмма экстракта корня копеечника забытого (Hedysarum neglectum)

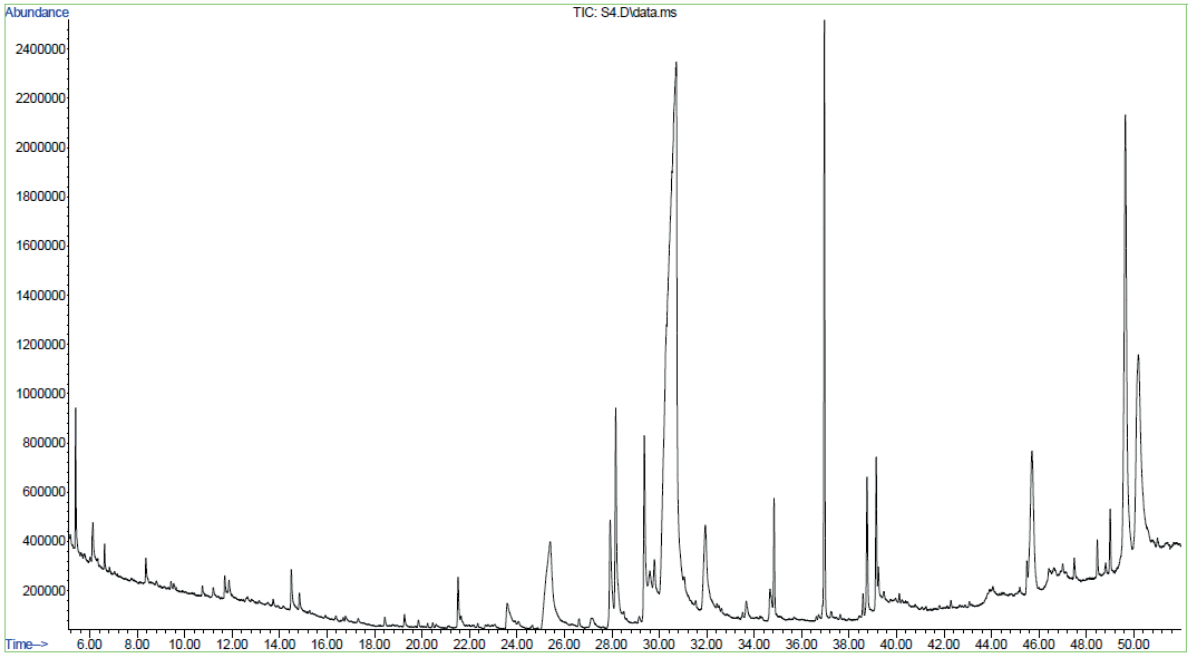


Рисунок – 2 Хроматограмма экстракта корня копеечника чайного *(Hedysarum theinum)*

Таблица 1 - Процентное содержание соединений корня двух видов Hedysarum, %

№	Соединение	Hedysarum theinum	Hedysarum neglectum
	Propanoic acid, 2-oxo-, methyl ester	1,01	6,5
	Formamide, N-methoxy-	-	0,6
	Levoglucosenone	0,49	-
	2-Furanmethanol	-	1
	Methane, trimethoxy-	0,19	-
	2-Propanol, 1,1-dimethoxy-	-	1,3
	2-Cyclopenten-1-one, 2-hydroxy-	0,26	-
	1,2-Cyclopentanedione	-	2,1
	2-Hydroxy-gamma-butyrolactone	0,23	6
	2,5-Dimethyl-4-hydroxy-3(2H)-furanone	0,22	-
	4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-	0,57	1,7
	2-Propanone, 1-(acetyloxy)-	-	0,8
	Cyclopropyl carbinol	0,24	1,4
	Benzeneethanol, 4-hydroxy-	0,54	-
	4-Cyclopentene-1,3-dione	-	1,3
	Sucrose	5,29	9,1
	2-Butanone, 4-(4-hydroxyphenyl)-	3,07	-
	Octadecanoic acid	1,5	-
	Ethyl α-d-glucopyranoside	45,23	0,8
	Benzenepropanol, 4-hydroxy-α-methyl-, (R)-	1,95	-
	3-O-Methyl-d-glucose	2,88	4,5
	2-Methoxy-4-vinylphenol	-	1,4
	Hexadecanoic acid, ethyl ester	1,17	4,5
	Dibutyl phthalate	5,26	9,4
	1-Hexadecanol	-	6
	Ethyl Oleate	0,2	1,3
	2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-6-methyl-3,4-chromanediol	-	0,6
	9,12-Octadecadienoic acid, ethyl ester	1,55	14,2
	9,12,15-Octadecatrienoic acid, ethyl ester, (Z,Z,Z)-	1,4	14,4

	5,9-Dodecadien-2-one, 6,10-dimethyl-, (E,E))-	-	0,3
	2-Propenoic acid, 3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-, methyl ester	0,43	3,3
	3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol	4,5	-
	S-Indacene-1,7-dione, 2,3,5,6-tetrahydro-3,3,4,5,5,8-hexamethyl-	0,19	1,8
	2(5H)-Furanone	-	0,7
	Ethyl tetracosanoate	0,35	1,5
	Squalene	0,68	0,6
	Docosanoic acid, ethyl ester	-	1,4
	Vitamin E	11,36	-
	γ-Sitosterol	9,2	-
	Medicarpin	-	1,7

Выводы. Подземная часть копеечника чайного, то есть корень содержит наибольшее количество этил α-d глюкопиранозида – 45,23%,что у копеечника забытого составил всего 0,8%.

Вероятность идентификации на 90-92% показал, что в копеечнике чайном присутсвует токоферол 11,36% что не встречается в другом виде. Также есть сквален, который угнетает рост раковых клеток, выводит из организма тяжелые металлы, смягчает побочные действия при радио-химио терапии, предотвращает диабет, обладает антиоксидантным действием, нормализует артериальное давление, уменьшает риск инфарктов и инсультов, укрепляет иммунитет. В этом результаты исследования показали, что копеечник чайный действительно является очень ценным лекарственным растением, которого нужно беречь и в размножать для получения биологически активных добавок и лекарств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Красноборов И.М., Азовцев Г.Р., Орлов В.П. 1985. Новый вид рода Hedysarum (Fabaceae) из Южной Сибири. Бот. журнал, 70(7): 968-973.
2 Курбатский В. И. Род Hedysarum L. // Флора Сибири / Под ред. А. В. Положий и др. - Новосибирск: Наука, 1994. - Т. 9. - С. 153-166
3 Свиридова Т. П., Зиннер Н. С., 2011. Перспективы выращивания Hedysarum alpinum L. Hedysarum theinum Krasnob. в условиях Томской области // Вестник Томского государственного университета. Биология, стр 5-16.
4 Федорова Ю.С., Кузнецов П.В.,Черкасова Т.Л. (2013). Особенности развития ботанических исследований растений рода Hedysarum // Медицина в Кузбассе
5 Vdovitchenko M. , Kuzovkina Inna , Paetz Christian, Schneider Bernd. (2007). Formation of phenolic compounds in the roots of Hedysarum theinum cultured in vitro. Russian Journal of Plant Physiology, v.54, 536-544 (2007). 54. 10.1134/S1021443707040164.
6 Федорова Ю.С., Кузнецов П.В., Сухих А.С., Минаев К.М. К феномену сравнительного изучения методом ВЭЖХ некоторых типов биологически активных веществ в фитопрепаратах копеечников H. neglectum, H. theinum, H. alpinum // Ползуновский вестник. – 2010. – №3. – С.215-217.
7 Федорова, Ю.С. Сравнительный фитохимический скрининг некоторых фитопрепаратов рода Hedysarum / Ю.С. Федорова, П.В. Кузнецов // Медицина в Кузбассе, Кемерово. – Вып. 7, 2009. – С. 71.
8 Nechepurenko I., Polovinka N., Salnikova, O., Pokrovskii L., Komarova N., Salakhutdinov N., Nechepurenko S. (2007). Components of the ethylacetate extract of Hedysarum theinum roots. Chemistry of Natural Compounds - Chem nat Compd. 43. 5-9. 10.1007/s10600-007-0052-y.
9 Glyzina, G. S., & Bykov, V. I. (1969). Phenolic compounds of Hedysarum neglectum. Chemistry of Natural Compounds, 5(4), 272. doi:10.1007/BF00683857
10 Volodarskaya, S.B., Vinokurova, E.Yu., and Shul'ts, E.E., Chemical Study of Hedysarum theinum. Physiological and Biochemical Aspects of Medicinal Plants Study, Mater. Int. Conf. Dedicated to Memory of V.G. Minaeva (April 15–18, 1998), Novosibirsk, 1998, pp. 18–19.
11 Agafonova (Dorogina), O.V. and Volodarskaya, S.B., Productivity and contents of oligomer catechins in Hedysarum theinum Krasnob. in Central and South Western Altai, Rastit. Resur., 2000, vol. 4, pp. 47–52.
12 Музычкина Р.А., Корулькин Д.Ю., Абилов Ж.А. Технология производства и анализ фитопрепаратов. - Алматы, Қазақ университеті, 2011. - 120 с.
13 Литвиненко Ю.А. Методическое пособие к лабораторным работам по дисциплине «Химия природных биологически активных веществ и фитопрепаратов». - Алматы, Қазақ университеті, 2012. - 85 с.

REFERENCES:

1Krasnoborov I.M., Azovcev G.R., Orlov V.P. 1985. Novyj vid roda Hedysarum (Fabaceae) iz Yuzhnoj Sibiri. Bot. zhurnal, 70(7): 968-973.
2 Kurbatskij V. I. Rod Hedysarum L. // Flora Sibiri / Pod red. A. V. Polozhij i dr. - Novosibirsk: Nauka, 1994. - T. 9. - S. 153-166
3 Sviridova T. P., Zinner N. S., 2011. Perspektivy vyrashchivaniya Hedysarum alpinum L. Hedysarum theinum Krasnob. v usloviyah Tomskoj oblasti // Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Biologiya, str 5-16.
4 Fedorova Yu.S., Kuznecov P.V.,Cherkasova T.L. (2013). Osobennosti razvitiya botanicheskih issledovanij rastenij roda Hedysarum // Medicina v Kuzbasse
5 Vdovitchenko M. , Kuzovkina Inna , Paetz Christian, Schneider Bernd. (2007). Formation of phenolic compounds in the roots of Hedysarum theinum cultured in vitro. Russian Journal of Plant Physiology, v.54, 536-544 (2007). 54. 10.1134/S1021443707040164.
6 Fedorova Yu.S., Kuznecov P.V., Suhih A.S., Minaev K.M. K fenomenu sravnitel'nogo izucheniya metodom VEZHKH nekotoryh tipov biologicheski aktivnyh veshchestv v fitopreparatah kopeechnikov H. neglectum, H. theinum, H. alpinum // Polzunovskij vestnik. – 2010. – №3. – S.215-217.
7 Fedorova, Yu.S. Sravnitel'nyj fitohimicheskij skrining nekotoryh fitopreparatov roda Hedysarum / Yu.S. Fedorova, P.V. Kuznecov // Medicina v Kuzbasse, Kemerovo. – Vyp. 7, 2009. – S. 71.
8 Nechepurenko I., Polovinka N., Salnikova, O., Pokrovskii L., Komarova N., Salakhutdinov N., Nechepurenko S. (2007). Components of the ethylacetate extract of Hedysarum theinum roots. Chemistry of Natural Compounds - Chem nat Compd. 43. 5-9. 10.1007/s10600-007-0052-y.
9 Glyzina, G. S., & Bykov, V. I. (1969). Phenolic compounds of Hedysarum neglectum. Chemistry of Natural Compounds, 5(4), 272. doi:10.1007/BF00683857
10 Volodarskaya, S.B., Vinokurova, E.Yu., and Shul'ts, E.E., Chemical Study of Hedysarum theinum. Physiological and Biochemical Aspects of Medicinal Plants Study, Mater. Int. Conf. Dedicated to Memory of V.G. Minaeva (April 15–18, 1998), Novosibirsk, 1998, pp. 18–19.
11 Agafonova (Dorogina), O.V. and Volodarskaya, S.B., Productivity and contents of oligomer catechins in Hedysarum theinum Krasnob. in Central and South Western Altai, Rastit. Resur., 2000, vol. 4, pp. 47–52.
12 Muzychkina R.A., Korul'kin D.Yu., Abilov Zh.A. Tekhnologiya proizvodstva i analiz fitopreparatov. - Almaty, Kazak universiteti, 2011. - 120 s.
13 Litvinenko Yu.A. Metodicheskoe posobie k laboratornym rabotam po discipline «Himiya prirodnyh biologicheski aktivnyh veshchestv i fitopreparatov». - Almaty, Kazak universiteti, 2012. - 85 s.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.
Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ. Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.
Қаржыландыру. Зерттеу жұмысы Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігінің Ғылым Комитеті қаржыландырылған «Биоалуантүрлілікті сақтау үшін Hedysarum theinum Krasnob. (Fabaceae Lindl.) өсімдігінің ботаникалық және молекулалық-генетикалық қасиеттерін зерттеу» AP09561631 гранты аясында жүзеге асырылды.

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. Данное исследование финансировалось Комитетом по науке Министерства образования и науки РК грантом AP09561631 "Исследование ботанических и молекулярно-генетических особенностей Hedysarum theinum Krasnob. (Fabaceae Lindl.) для сохранения биоразнообразия".

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.
No conflicts of interest have been declared. This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.
Funding. This research was funded by the Committee on Science of the Ministry of Education and Science Committee of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan grant AP09561631 "Research of botanical and molecular genetic features of Hedysarum theinum Krasnob. (Fabaceae Lindl.) for the conservation of biodiversity".

Сведения об авторах
Құсманғазинов Ә.Б. – PhD докторант, преподаватель кафедры биоразнообразия и биоресурсов, факультет биологии и биотехнологии, Казахский Национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан, e-mail: adil_06.1996@mail.ru
Курманбаева М.С. – д.б.н., профессор, заведующая кафедрой биоразнообразия и биоресурсов, факультет биологии и биотехнологии, Казахский Национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан, e-mail: kurmanbayevakz@gmail.com
Правин Н.Н. - магистр, старший преподаватель, и.о. заведующего курсом гистологии, кафедры анатомии с курсами, факультет фармации, общественное здравоохранение, сестринское дело, Казахстанско-Российский медицинский университет, Алматы, Казахстан, e-mail: n.pravin@medkrmu.kz
Әлімтай Г.Ә. – магистр, преподаватель кафедры анатомии с курсами, факультет фармации, общественное здравоохранение, сестринское дело, Казахстанско-Российский медицинский университет, Алматы, Казахстан, e-mail: gulnur_alimtai@mail.ru
Дәулет К.Ә. – магистр, преподаватель кафедры биоразнообразия и биоресурсов, факультет биологии и биотехнологии, Казахский Национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан, e-mail: dauletova1211@mail.ru
Жумагул М.Ж. – PhD, старший преподаватель кафедры биоразнообразия и биоресурсов, факультет биологии и биотехнологии, Казахский Национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан, e-mail: mzhakypzhan@mail.ru

Авторлар туралы мәліметтер:
Құсманғазинов Ә.Б. - PhD докторант, биоалуантүрлілік және биоресурстар кафедрасының оқытушысы, биология және биотехнология факультеті, әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан, e-mail: adil_06.1996@mail.ru
Курманбаева М.С. - б.ғ.д., профессор, биоалуантүрлілік және биоресурстар кафедрасының меңгерушісі, биология және биотехнология факультеті, әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан, e-mail: kurmanbayevakz@gmail.com
Правин Н.Н. - магистр, аға оқытушы, гистология, анатомия курстарымен кафедрасының меңгерушісінің м. а.,, фармация, қоғамдық денсаулық сақтау, мейірбике ісі факультеті, Қазақстан-Ресей медициналық университеті, Алматы, Қазақстан, e-mail: n.pravin@medkrmu.kz
Әлімтай Г.Ә. - магистр, анатомия курсы кафедрасының оқытушысы, фармация, қоғамдық денсаулық сақтау, мейірбике ісі факультеті, Қазақстан-Ресей медициналық университеті, Алматы, Қазақстан, e-mail: gulnur_alimtai@mail.ru
Дәулет К.Ә. – магистр, биоалуантүрлілік және биоресурстар кафедрасының оқытушысы, биология және биотехнология факультеті, әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан, e-mail: dauletova1211@mail.ru
Жумагул М.Ж. - PhD, биоалуантүрлілік және биоресурстар кафедрасының аға оқытушысы, биология және биотехнология факультеті, әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан, e-mail: mzhakypzhan@mail.ru

Information about the authors:
Kusmangazinov A.B. – PhD doctoral student, Lecturer of the Department of Biodiversity and Bioresources, Faculty of Biology and Biotechnology, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan, e-mail: adil_06.1996@mail.ru
Kurmanbayeva M.S. – Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Biodiversity and Bioresources, Faculty of Biology and Biotechnology, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan, e-mail: kurmanbayevakz@gmail.com
Pravin N.N. - Master's degree, Senior Lecturer, Acting Head of the Histology course, Department of Anatomy with courses, Faculty of Pharmacy, Public Health, Nursing, Kazakh-Russian Medical University, Almaty, Kazakhstan, e-mail: n.pravin@medkrmu.kz
Alimtai G.A. – Master's degree, lecturer of the Department of Anatomy with courses, Faculty Pharmacy, public health, nursing, Kazakh-Russian Medical University, Almaty, Kazakhstan, e-mail: gulnur_alimtai@mail.ru
Daulet K.A. – Master's degree, Lecturer of the Department of Biodiversity and Bioresources, Faculty of Biology and Biotechnology, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan, e-mail: dauletova1211@mail.ru
Zhumagul M.Zh. – PhD, Senior Lecturer of the Department of Biodiversity and Bioresources, Faculty of Biology and Biotechnology, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan, e-mail: mzhakypzhan@mail.ru

Алынды: 04.04.2023 / Қабылданды: 19.07.2023 / Онлайн жарияланды: 31.08.2023
УДК 615.454.124
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.59.95.035

Р.М. Анарбаева[1], П.М. Махмудова[1]
[1] «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы

ЗЫҒЫР ДӘНІ МАЙЫНЫҢ ТЕРІГЕ ТЕРАПЕВТТІК ӘСЕРЛЕРІН ЗЕРТТЕУ (ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ)

Түйін: Мақалада зығыр дәні майының терінінің зақымдануы, жараларды емдеу және атопиялық дерматит кезінде көрсететін терапевттік әсерлері бойынша мақалаларға әдебиеттік шолу жасалды. Шетелдік ғалымдардың зығыр дәні майымен тері ауруларын емдеуге байланысты жүргізген зерттеулері PubMed, Scopus және т.б. базалардың деректер қорын қолдана отырып жиналып, талданып, қорытындылар жасалды.
Түйінді сөздер: зығыр дәні майы, Linum usitatissimum, күйік жаралары, атопиялық дерматит, газды хроматография.

Р.М. Анарбаева[1], П.М. Махмудова[1]
[1]АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», г. Шымкент, Республика Казахстан

ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ МАСЛА СЕМЕНИ ЛЬНА НА КОЖУ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Резюме: Лекарственные средства (ЛС) для наружного применения имеют большое значение при лечении различных кожных заболеваний, в том числе атопического дерматита, дерматозов различной этиологии, псориаза, а также при лечении ожоговых ран на второй стадии раневого процесса. В статье проведен литературный обзор материалов, содержащих исследования положительного терапевтического эффекта льняного масла при повреждениях кожи, заживлении ран и атопическом дерматите. Исследования зарубежных ученых, связанные с лечением кожных заболеваний маслом семени льна, были собраны, проанализированы и сделаны выводы с использованием баз данных PubMed, Scopus и др.
Ключевые слова: масло семени льна, Linum usitatissimum, ожоговые раны, атопияческий дерматит, газовая хроматография.

R.M. Anarbayeva[1], P.M. Makhmudova[1]
[1]«South Kazakhstan Medical Academy» JSC, Shymkent, Republic of Kazakhstan

INVESTIGATION OF THE THERAPEUTIC EFFECTS OF LINSEED OIL ON THE SKIN (LITERATURE REVIEW)

Resume: A literary review of the therapeutic effects of linseed oil in skin damage, wound healing and atopic dermatitis has been conducted. By using databases as PubMed, Scopus, etc. were collected, analyzed of studies of foreign scientists related to the treatment of skin diseases with linseed oil and conclusions were did.
Keywords: Linseed oil, Linum usitatissimum, burn wounds, atopic dermatitis, gas chromatography.

Кіріспе. Linum usitatissimum – Linaceae тұқымдасына жататын кәдімгі зығыр немесе зығыр дәні ретінде белгілі, фармация мен өнеркәсіпте қолданылуымен байланысты бұрыннан өсіріліп келетін өсімдік түрі [1]. Зығыр дәні ақуыздың, майдың, талшықтың, омега-3 май қышқылдарының және фитоэстроген шырышының таптырмас көзі болып табылады. Дәні – диеталық мақсатта қолданылса, зығыр дәні майы – фармацевтикалық, терапевттік қолданумен де танымал [2]. Linum usitatissimum майы көптеген терапевттік қасиеттерге ие. Атап айтқанда, өнімге – антиоксиданттық, иммуномодуляциялық, қабынуға, микробқа және протозойға қарсы, инсектицидтік, гипергликемияға қарсы, ісікке қарсы, жараларды емдейтін әртүрлі әсерлер тән [3,4,5,6,7].

Зығыр дәні майы – қатерлі ісік, жүрек ауруы, инсулинге резистенттілік, диарея, іш қатуы, асқазан-ішек жолдарының бұзылуы, менопауза белгілері жүрек-қан та-

мырлары аурулары сияқты дерттердің профилактикасының күшті құралы болып саналады [8,9,10,11,12].+ Зығыр дәні майы әртүрлі аурулардың алдын алу және емдеу үшін дәстүрлі медицинада бұрыннан қолданылады. Зығыр майының негізгі құндылығы – оның құрамында көп мөлшерде ағзада синтезделмейтін полиқанықпаған май қышқылдарының болуымен сипатталады. Синтетикалық және биосинтетикалық препараттардың жоғары құнын ескере отырып, өсімдік тектес табиғи өнімдерге негізделген жаңа емдеу әдістері– терінің зақымдануын, жарақаттарын жергілікті емдеуге пайдалы балама бола отырып, зерттеудің перспективалы бағыты қатарына енгізіледі [13].

Зерттеудің мақсаты: Зығыр дәні майының химиялық компоненттері, фармакологиялық қасиеттері, сондай-ақ тері ауруларына терапевттік әсерлері және оның расталған клиникалық қолданылуы туралы ақпарат көздерін жинау.

Зерттеу материалдары мен әдістері

Scopus, PubMed сияқты базалық қорларды және тиісті әдебиет көздерін қолдана отырып, Linum usitatissimum, Linseeed oil, фармакология, дерматология, кілт сөздер бойынша ізденістер жүргізілді. Фармакологиялық, химиялық құрамына және терапевттік әсерлеріне арналған 20-ға жуық тиісті жұмыстар таңдалды.

Зерттеу нәтижелері және оларды талқылау

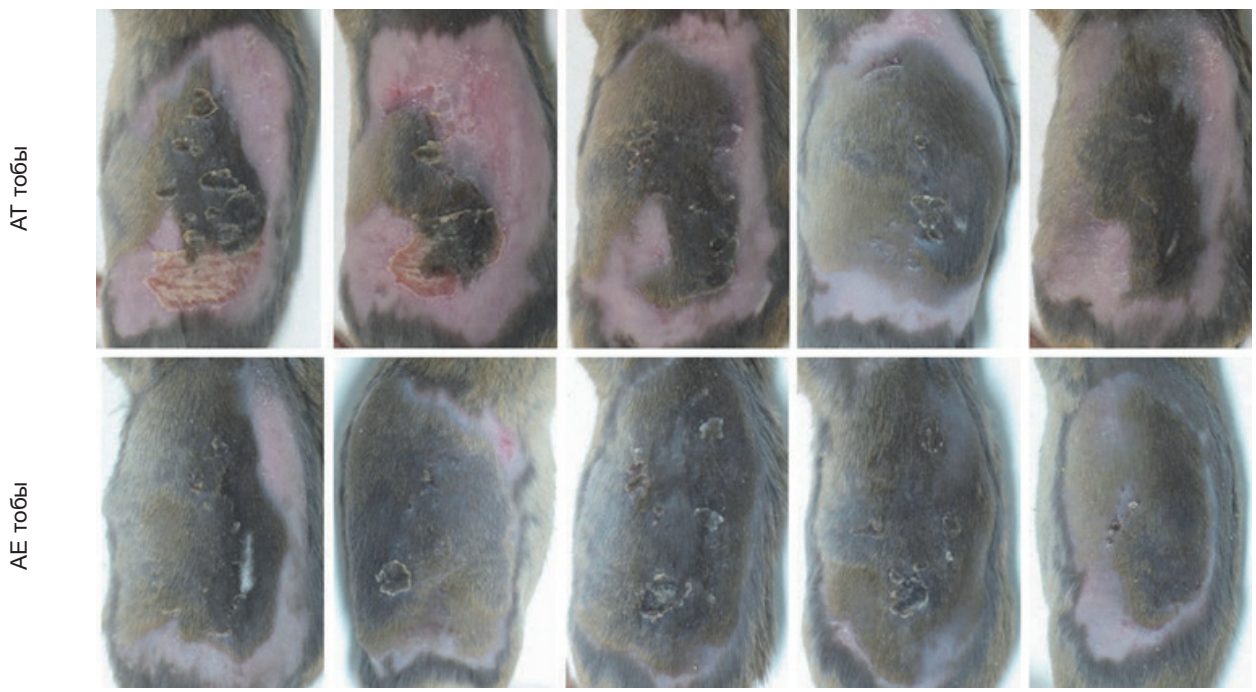
Газды хроматография әдісімен зығыр дәні майының құрамын сандық талдау нәтижесінде 12 компонент анықталды. Зерттеу тәжірибелері көрсетіп отырғандай, зығыр дәні майында альфа-линолен қышқылы (38,13%), линолен қышқылы (15,85%) және олеин қышқылы (14,83%) көп мөлшерде болатынын көрсетті. Ағзада синтезделмейтін полиқанықпаған линолен қышқылы, органикалық қышқылдар, каротиндер, линомарин гликозиді, А, В1, С, Е, К дәрумендері, ферменттер басқа өсімдік майларымен салыстырғанда зығыр дәні майында көп мөлшерде кездеседі [15].

Авторлар – Р. Б. Азеведо және т.б. линол қышқылы (ω-6), линолен қышқылы (ω-3) және олеин қышқылы (ω-9) қабынуға қарсы әсер көрсететінін хабарлады [16].

Кардозо және бірлескен авторлар зығыр дәні майы құрамындағы қаныққаған май қышқылдарының жара жазылуына әсерін зерттеді. Егеуқұйрықтардағы жараларды емдеу процесіне тазартылған линолен, линол және олеин қышқылдарын жергілікті енгізудің әсерін бағалау мақсатында жүргізген зерттеулерінде жараға жергілікті олеин немесе линолмен өңделген топтарда линолен қышқылымен емделген топпен салыстырғанда, жара аймағының айтарлықтай азайғанын анықтады. Бұл олеин және линол қышқылдарының тіндерді қалпына келтіру процесіне, атап айтқанда, емдеу процесінің қабыну кезеңінде қабынуға қарсы агенттер ретінде терапевттік әсерін көрсететінін анықтады [17].

Линол қышқылы (ω-6) мембраналық фосфолипидтердің құрамына кіретін және трансэпидермальды судың жоғалуын болдырмайтын, терінің серпімділігін, тұтастығын және ылғалдылығын қамтамасыз ететін арахидон қышқылының тікелей прекурсоры болып табылады [18.19].

Katiba Beroual, Amir Agabou және т.б. зығыр дәні майын жергілікті қолданудың қояндардағы күйік жараларын емдеуге әсерін бағалау үшін зерттеу жүргізді.



Сурет 1 - Зығыр дәні майымен атопиялық дерматитті емдеудің әсері
АЕ – АД индукцияланған, емделмеген тышқандар тобы
АТ – зығыр дәні майымен өңдеген тышқандар тобы

Нәтижесінде, зығыр дәні майында әртүрлі биологиялық белсенді фитохимиялық топтардың болуына скрининг жүргізіп, күйік жараларын емдеуде зығыр дәні майын жергілікті қолданудың қауіпсіздігі мен тиімділігін дәлелдеді [20].

Кореялық ғалымдар – Joonhyoung Yang, Sangyeon Min және Seungug Hong атопиялық дерматиттен туындайтын қызару, экзема және қышу сияқты белгілерге зығыр дәні майының әсерін анықтауға тәжірибелер жүргізді. Тәжірибе барысында индукцияланған NC/Nga тышқандарының терісінде in vivo әдісімен зығыр дәні майының иммунологиялық және терапевттік әсерін зерттеді [21].

Атопиялық дерматит (АД) – қазіргі қоғамдағы өнеркәсіптік даму нәтижесінде қоршаған ортаның ластануынан туындайтын терінің созылмалы қабыну ауруларының бірі болып табылады.

Зығыр дәні майының терапевттік әсері дерматиттің ауырлық дәрежесіндегі сыртқы және гистология-морфологиялық өзгерістер негізінде бағаланды. АЕ тобы (АД индукцияланған, емделмеген) дерматиттің ауырлық дәрежесінің ең жоғары деңгейін көрсетті. АЕ тобының сыртқы пішіні әртүрлі патологиялық симптомдарды, мысалы, ауыр эритема, қан ұюы, ісіну, эрозия, терең қабыршақтану және құрғақ терінің белгілерін көрсетті. Керісінше, АТ тобы (зығыр дәні майымен өңделген) атопиялық дерматиттің симптомдарын жеңілдетті (1-сурет) [21,22].

Қорытынды. PubMed, Google Scholar, Scopus және т.б. ақпараттық базаларды қолдана отырып, зығыр дәні майының тері ауруларын емдеуде көрсететін терапевттік әсерлерін көрсететін лабораториялық дәлелденген деректер жинақталды. Жүргізілген әдебиеттік шолу нәтижелеріне сүйене отырып, зығыр дәні майы терінің қорғаныс қабатын қалпына келтіру және қабынуды басу арқылы эпителийдің зақымдануы, қызаруы, күйік, ісінуі және қышуы сияқты жеңілдетеді деген қорытынды жасалды.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1 Eryvelton de Souza Franco, Camilla Maria Ferreira de Aquino, Paloma Lys de Medeiros, Liriane Baratella Evencio, Alexandre Jose da Silva, etc. Effect of a Semisolid Formulation of Linum usitatissimum L. (Linseed) Oil on the Repair of Skin Wounds // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2017. – p. – 563-570.

2 P. D. Nesbitt and L. U. Thompson, «Lignans in homemade and commercial products containing flaxseed» // Nutrition and Cancer. 2011. – 29(3). P. – 222–227.

3 Hashempur M., Homayouni K., Ashraf A., Salehi A., Taghizadeh M., Heydari M. Effect of Linum usitatissimum L.(linseed) oil on mild and moderate carpal tunnel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial // Daru. 2014. – 22(1). P.– 43-47.

4 Pant G., Simaria C., Varsi R., Bhan P., Sibi G. In vitro Anti–Cholesterol and Antioxidant Activity of Methanolic Extracts from Flax Seeds (Linum usitatissimum L.) // Research Journal of Medicinal Plants. 2015. – 9(6). P. – 300-6.

5 Gaafar A.A, Salama Z.A, Askar M.S., El-Hariri D.M., Bakry B.A. In Vitro antioxidant and antimicrobial activities of Lignan flax seed extract (Linum usitatissimum, L.) // International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research. 2013. – 23(2). P. – 291-7.

6 Bashir S., Ali S., Khan F. Partial Reversal of Obesity-Induced Insulin Resistance Owing to Anti-Inflammatory Immunomodulatory Potential of Flaxseed Oil // Immunol Invest. 2015. – 44(5). P. – 451-69.

7 Saxena S., Katare C. Evaluation of flaxseed formulation as a potential therapeutic agent in mitigation of dyslipidemia // Biomed. 2014. – 37(6). P. – 386-90.

8 Barowski T.G., Bczak K.G., Wiatrak B., Kulma A. Flax oil from transgenic linum usitatissimum selectively inhibits in vitro proliferation of human cancer cell lines // Acta Poloniae Pharmaceutica. 2017. – 74(2). P. – 653-9.

9 Sawant S.H., Bodhankar S.L. Flax lignan concentrate attenuate hypertension and abnormal left ventricular contractility via modulation of endogenous biomarkers in two-kidney-one-clip hypertensive rats // Revista Brasileira de Farmacognosia. 2016. – 26(5). P.– 601-10.

10 Ghule A.E., Jadhav S.S., Bodhankar S.L. Effect of ethanolic extract of seeds of Linum usitatissimum in hyperglycaemia associated ROS production in PBMNCs and pancreatic tissue of alloxan induced diabetic rats //Asian Pacific Journal of Tropical Disease. 2012. – 2(5). P. – 405-10.

11 Cockerell K., Watkins A., Reeves L., Goddard L., Lomer M. Effects of linseeds on the symptoms of irritable bowel syndrome: a pilot randomised controlled trial // Journal of Human Nutrition and Dietetics. 2012. – 25(5). P. – 435-43.

12 Güler B., Manav E., Uğurlu E. Medicinal plants used by traditional healers in Bozüyük (Bilecik–Turkey). Ethnopharmacol. 2015. – 173. P.–39-47.

13 Colli M.C., Bracht A., Soares A.A., et al. Evaluation of the efficacy of flaxseed meal and flaxseed extract in reducing menopausal symptoms // Journal of Medicinal Food. 2012. – 15(9). P. – 840-5.

14 Neves M.L., Yamasaki L., de Carvalho S.O., et al. Use of linseed oil to treat experimentally induced keratoconjunctivitis sicca in rabbits // Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection. 2013. – 3(1). P.– 4.

15 Анарбаева Р. М., Махмудова П. М. Зығыр дәні майының минералдық және май-қышқылдық құрамын зерттеу // Вестник ЮКМА. 2022. – №4 (98). С.–37-41.

16 Azevedo R. B., Silva L. P., Lemos A. P., Miyasaka C. K., Lacava Z. G. Controle da resposta inflamatoria por acidos graxos // Entendendo a Gordura. 2011. P.–381– 392.

17 Cardoso C. R., Souza M. A., Ferro E. A., Favoreto, Pena J. D. Influence of topical administration of n-3 and n- 6 essential and n-9 nonessential fatty acids on the healing of cutaneous wounds // Wound Repair and Regeneration.2014. –2(12). P.–235–243.

18 Ansari R, Zarshenas MM, Dadbakhsh AH. A Review on Pharmacological and Clinical Aspects of Linum usitatissimum L. // Current Drug Discovery Technologies. 2019. –16(2). P.– 148-158.

19 Beroual K., Agabou A., Abdeldjelil M.C., Boutaghane N., Haouam S., Hamdi-Pacha Y. Evaluation of crude flaxseed oil (Linum usitatissimum L) in burn wound healing in New Zealand rabbits//African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines. 2017. – 14(3). P. –280-286.

20 Monica S., Joseph M. Phytochemical screening of flaxseed (Linum usitatissimum L.) // International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research. 2016. – 5(3). P.– 218-220.

21 Leung D., Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifing paradigms in treatment approaches // Journal of Allergy and Clinical Immunology.2014. – 4(134). P.–769–779.

22 Jung A., Ahn S., Park I. et al. Douchi (fermented Glycine max Merr.) alleviates atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga mice by regulation of PKC and IL-4 // BMC Complementary and Alternative Medicine. 2016. – 16(7). P. – 234-241.

REFERENCES

1 Eryvelton de Souza Franco, Camilla Maria Ferreira de Aquino, Paloma Lys de Medeiros, Liriane Baratella Evencio, Alexandre Jose da Silva, etc. Effect of a Semisolid Formulation of Linum usitatissimum L. (Linseed) Oil on the Repair of Skin Wounds // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2017. – p. – 563-570.

2 P. D. Nesbitt and L. U. Thompson, «Lignans in homemade and commercial products containing flaxseed» // Nutrition and Cancer. 2011. – 29(3). P. – 222–227.

3 Hashempur M., Homayouni K., Ashraf A., Salehi A., Taghizadeh M., Heydari M. Effect of Linum usitatissimum L.(linseed) oil on mild and moderate carpal tunnel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial // Daru. 2014. – 22(1). P.– 43-47.

4 Pant G., Simaria C., Varsi R., Bhan P., Sibi G. In vitro Anti–Cholesterol and Antioxidant Activity of Methanolic Extracts from Flax Seeds (Linum usitatissimum L.) // Research Journal of Medicinal Plants. 2015. – 9(6). P. – 300-6.

5 Gaafar A.A, Salama Z.A, Askar M.S., El-Hariri D.M., Bakry B.A. In Vitro antioxidant and antimicrobial activities of Lignan flax seed extract (Linum usitatissimum, L.) // International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research. 2013. – 23(2). P. – 291-7.

6 Bashir S., Ali S., Khan F. Partial Reversal of Obesity-Induced Insulin Resistance Owing to Anti-Inflammatory Immunomodulatory Potential of Flaxseed Oil // Immunol Invest. 2015. – 44(5). P. – 451-69.

7 Saxena S., Katare C. Evaluation of flaxseed formulation as a potential therapeutic agent in mitigation of dyslipidemia // Biomed. 2014. – 37(6). P. – 386-90.

8 Barowski T.G., Bczak K.G., Wiatrak B., Kulma A. Flax oil from transgenic linum usitatissimum selectively inhibits in vitro proliferation of human cancer cell lines // Acta Poloniae Pharmaceutica. 2017. – 74(2). P. – 653-9.

9 Sawant S.H., Bodhankar S.L. Flax lignan concentrate attenuate hypertension and abnormal left ventricular contractility via modulation of endogenous biomarkers in two-kidney-one-clip hypertensive rats // Revista Brasileira de Farmacognosia. 2016. – 26(5). P.– 601-10.

10 Ghule A.E., Jadhav S.S., Bodhankar S.L. Effect of ethanolic extract of seeds of Linum usitatissimum in hyperglycaemia associated ROS production in PBMNCs and pancreatic tissue of alloxan induced diabetic rats //Asian Pacific Journal of Tropical Disease. 2012. – 2(5). P. – 405-10.

11 Cockerell K., Watkins A., Reeves L., Goddard L., Lomer M. Effects of linseeds on the symptoms of irritable bowel syndrome: a pilot randomised controlled trial // Journal of Human Nutrition and Dietetics. 2012. – 25(5). P. – 435-43.

12 Güler B., Manav E., Uğurlu E. Medicinal plants used by traditional healers in Bozüyük (Bilecik–Turkey). Ethnopharmacol. 2015. – 173. P.–39-47.

13 Colli M.C., Bracht A., Soares A.A., et al. Evaluation of the efficacy of flaxseed meal and flaxseed extract in reducing menopausal symptoms // Journal of Medicinal Food. 2012. – 15(9). P. – 840-5.

14 Neves M.L., Yamasaki L., de Carvalho S.O., et al. Use of linseed oil to treat experimentally induced keratoconjunctivitis sicca in rabbits // Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection. 2013. – 3(1). P.– 4.

15 Anarbayeva R. M., Makhmudova P. M. Study of the mineral and fat-acid composition of flaxseed oil.//Vestnik YUKMA. - 2022. – №4 (98). C.–37-41.

16 Azevedo R. B., Silva L. P., Lemos A. P., Miyasaka C. K., Lacava Z. G. Controle da resposta inflamatoria por acidos graxos // Entendendo a Gordura. - 2011. - P.–381– 392.

17 Cardoso C. R., Souza M. A., Ferro E. A., Favoreto, Pena J. D. Influence of topical administration of n-3 and n- 6 essential and n-9 nonessential fatty acids on the healing of cutaneous wounds // Wound Repair and Regeneration.2014. –2(12). P.–235–243.

18 Ansari R, Zarshenas MM, Dadbakhsh AH. A Review on Pharmacological and Clinical Aspects of Linum usitatissimum L. // Current Drug Discovery Technologies. 2019. –16(2). - P.– 148-158.

19 Beroual K., Agabou A., Abdeldjelil M.C., Boutaghane N., Haouam S., Hamdi-Pacha Y. Evaluation of crude flaxseed oil (Linum usitatissimum L) in burn wound healing in New Zealand rabbits//African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines. 2017. – 14(3). P. –280-286.

20 Monica S., Joseph M. Phytochemical screening of flaxseed (Linum usitatissimum L.)//International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research. 2016. – 5(3). P.– 218-220.

21 Leung D., Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifing paradigms in treatment approaches // Journal of Allergy and Clinical Immunology.2014. – 4(134). P.–769–779.

22 Jung A., Ahn S., Park I. et al. Douchi (fermented Glycine max Merr.) alleviates atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga mice by regulation of PKC and IL-4 // BMC Complementary and Alternative Medicine. 2016. – 16(7). P. – 234-241.

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, Шымкент қ., Қазақстан, E-mail: rabiga.rm@mail.ru
Махмудова Парида Максутовна – «Фармация» білім беру бағдарламасының 2 курс магистранты, «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ, Шымкент қ., Қазақстан. Orcid: 0009-0005-2833-7013, E-mail: parida.maxmudova@bk.ru

Информация об авторах:
Анарбаева Рабига Муталиевна – кандидат фармацевтических наук, и.о. профессора, АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», г. Шымкент, Казахстан.
Электронная почта: rabiga.rm@mail.ru
Махмудова Парида Максутовна – аспирантка 2 курса образовательной программы «Фармация» АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», г. Шымкент, Казахстан. Орхидея: 0009-0005-2833-7013, Электронная почта: parida.maxmudova@bk.ru

Information about the authors:
Anarbayeva Rabiga Mutaliyevna - candidate of pharmaceutical sciences, acting professor, "South Kazakhstan Academy of Medicine" JSC, Shymkent, Kazakhstan, E-mail: rabiga.rm@mail.ru
Makhmudova Parida Maksutovna - 2nd year graduate student of "Pharmacy" educational program, "South Kazakhstan Academy of Medicine" JSC, Shymkent, Kazakhstan. Orchid: 0009-0005-2833-7013, E-mail: parida.maxmudova@bk.ru

Алынды: 07.06.2023 / Қабылданды: 16.08.2023 / Онлайн жарияланды: 31.08.2023
УДК 615.457:339.13
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.13.17.036

К.Т.Раганина*, Е.Б.Тоқтархан, М.А. Жандабаева, М.И. Тлеубаева, Э.Н. Капсалямова
С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Алматы қаласы, Қазақстан

«ЖАСАНДЫ КӨЗ ЖАСЫ» ПРЕПАРАТТАРЫ АССОРТИМЕНТІНІҢ ОТАНДЫҚ НАРЫҒЫНА ШОЛУ ЖҮРГІЗУ

Түйін: Құрғақ көз синдромы немесе ксероз (ҚКС) – көздің қабығының жеткіліксіз ылғалдануымен сипатталатын офтальмологиядағы ең көп таралған көп факторлы ауру. ҚКС емдеу жасанды көз жас тамшыларын немесе гельді қолдануды, өмір салтын өзгертуді (мысалы, компьютерде жұмыс уақытын шектеу) және кез келген байланысты медициналық мәселелерді емдеуді қамтуы мүмкін.
«Жасанды көз жасы» препараттары нарығы медициналық препараттардың қарқынды дамып келе жатқан нарықтарының бірі болып табылады, өйткені көптеген адамдар ҚКС-мен бетпе-бет келеді. Әлемдік ауқымда жасанды көз жасы нарығы бірнеше миллиард долларға бағаланады және оның одан әрі өсуі болжануда.
ҚР «Жасанды көз жасы» препараттарының нарығына талдау жүргізу кезінде нарықтың көлемі мен құрылымы зерттелді, негізгі өндірушілер көрсетілді, даму трендтері анықталды. Отандық нарықты шолу нәтижесінде ҚР дәрілік заттардың мемлекеттік тізілімінде «Жасанды көз жасы» тобының тек 8 дәрілік препараты тіркелгені және бұл шетелдік нарықпен салыстырғанда төмен көрсеткіш екені анықталды.
Түйінді сөздер: «жасанды көз жасы» препараттары, «құрғақ көз» синдромы, ассортимент, фармацевтикалық нарық, ҚР дәрілік заттардың Мемлекеттік тізілімі.

К.Т.Раганина*, Е.Б.Токтархан, М.А. Жандабаева, М.И. Тлеубаева, Э.Н. Капсалямова
Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова, г. Алматы, Казахстан

ОБЗОР ОТЕЧЕСТВЕННОГО РЫНКА АССОРТИМЕНТА ПРЕПАРАТОВ «ИСКУССТВЕННЫЕ СЛЕЗЫ»

Резюме: Синдром сухого глаза или ксероз (ССГ) – наиболее распространенное многофакторное заболевание в офтальмологии, характеризующееся недостаточным увлажнением роговицы. Лечение ССГ может включать использование искусственных слезных капель или геля, изменение образа жизни (например, ограничение времени работы на компьютере), а также лечение любых связанных медицинских проблем.
Рынок препаратов «Исскуственные слезы» является одним из наиболее динамично развивающихся рынков медицинских препаратов, поскольку все больше людей сталкивается с ССГ. В мировом масштабе рынок искусственных слез оценивается в несколько миллиардов долларов, и прогнозируется его дальнейший рост. При проведении анализа рынка РК препаратов «Исскуственные слезы» были исследованы объем и структура рынка, показаны основные производители, определены тренды развития. В результате обзора отечественного рынка было выявлено, что в Государственном Реестре лекарственных средств РК зареги-

K.T.Raganina*, Y.B.Toktarkhan, M. A. Zhandabayeva, M.I. Tleubayeva, E. N. Kapsalyamova
Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

REVIEW OF THE DOMESTIC MARKET FOR THE RANGE OF "ARTIFICIAL TEARS" PRODUCTS

Resume: Dry eye syndrome or xerosis (DES) is the most common multifactorial disease in ophthalmology, characterized by insufficient hydration of the cornea. Treatment of DES may include the use of artificial tear drops or gel, lifestyle changes (for example, limiting computer time), as well as treatment of any related medical problems.
The market of «Artificial tears» drugs is one of the most dynamically developing markets of medical drugs, as more and more people are faced with DES. On a global scale, the artificial tears market is estimated at several billion dollars, and its further growth is predicted. During the analysis of the market of the RK of «Artificial Tears» drugs, the volume and structure of the market were investigated, the main manufacturers were shown, development trends were determined. As a result of the review of the domestic market, it was revealed that only 8 medicines of the Artificial Tears group were registered in the State Register of Medicines of the Republic of Kazakhstan and this is a low indicator compared to the foreign market.
Conclusion. Thus, the marketing analysis of artificial tears prepa-

стрировано всего 8 лекарственных препаратов группы «Искусственные слезы».

Ключевые слова: препараты «искусственные слезы», синдром «сухого глаза», ассортимент, фармацевтический рынок, Государственный Реестр лекарственных средств РК.

rations presented on the pharmaceutical market of the Republic of Kazakhstan showed the relative diversity of drugs of this group. The total share of medicines for the treatment of eye diseases is 3.06%.

The number and total share of all eye medicines registered in the Republic of Kazakhstan, including eye drops 207 (91.2%), eye ointments 12 (5.3%), eye gel 3 (1.3%), eye solutions 4 (1.8%) and suspension 1 (0.4%).

In the Republic of Kazakhstan, 8 drugs of various compositions have been registered as drugs. It was found that medicines from far and near abroad predominate – 87.5%, manufactured in the Republic of Kazakhstan – 12.5%. India occupies the leading place in terms of the number of medicines supplied to the Republic of Kazakhstan – 37.5% (3 trade names).

Analysis of dosage forms by aggregate state showed that the proportion of soft dosage forms is 12.5%, liquid dosage forms – 87.5%.

In the Republic of Kazakhstan, artificial tears are produced by one manufacturer of the drug «Лакрима» 15 ml eye drops and the company LeCos LLP.

Ophthalmological diseases are among the TOP 5 diseases of the Republic of Kazakhstan.

As a result of the price analysis, the average cost of drugs is 2025 tenge.

In addition, the price analysis of artificial tears preparations showed the competitive advantage of the Kazakh-made drug: the minimum cost of Lacrima eye drops is 750 tenge, the minimum cost of the drug of this group is 2550 tenge per «Софтдропс» package (Ajanta Pharma Limited-India), which is 3 times more expensive than the Kazakh-made drug.

As a result of the review of the domestic market in the Republic of Kazakhstan, it was concluded that this market segment is promising for domestic producers.

Keywords: drugs «artificial tears», dry eye syndrome, assortment, pharmaceutical market, State Register of Medicines of the Republic of Kazakhstan.

Кіріспе:

ДДҰ есебіне сәйкес, жердің әрбір ұзақ өмір сүрушісі өз өмірінде кем дегенде бір офтальмологиялық ауруды бастан кешіреді. Бүкіл әлемде көру қабілетінің бұзылуымен байланысты орасан зор қаржылық шығындар бар, яғни еңбек өнімділігінің төмендеуінен жыл сайынғы залал шамамен 411 миллиард долларды құрайды (АҚШ) [1].

Сонымен қатар, Дүниежүзілік денсаулық сақтау ассамблеясының 2020 жылғы 73-ші сессиясында қабылданған «Адамдардың қажеттіліктеріне бағытталған кешенді офтальмологиялық көмек, соның ішінде алдын алуға болатын соқырлықпен және алдын алуға болатын көру бұзылыстарымен күресу» резолюциясында кем дегенде 2,2 миллиард адам көру қабілетінің бұзылуынан немесе соқырлықтан зардап шегеді және олардың кем дегенде бір миллиарды алдын алуға болатын немесе медициналық көмекті қажет ететін көру бұзылыстарынан зардап шегеді. ДДҰ есебінде құрғақ көз ауруы көру қабілетінің нашарлауына әкелмейтін, бірақ қасаң қабықты инфекциялар мен қабыну процестеріне бейім ететін ауруға жататынын атап өтті.

«Құрғақ көз» синдромы (ҚКС) — көздің жас аппараты мен беткі қабығының көп факторлы ауруы, онда көздің ыңғайсыздығы, көру қабілетінің бұзылуы, көз жасының қабығының тұрақсыздығы, көз жасының гиперосмолярлығы, көздің беткі тіндерінің қабынуы пайда болады [2].

Дүниежүзілік эпидемиологиялық зерттеулерге сәйкес, ҚКС таралуы 5-тен 50% - ға дейін, бұл бүкіл әлем бойынша 400 миллионнан 3,7 миллиардқа дейін ҚКС пациенттеріне тең болады [3].

Зерттеушілердің пікірінше, ҚКС жасөспірімдердің 4-8%, 40 жастан асқан адамдардың 12-22% және 65 жастан асқан адамдардың 34% дейін дамиды [4], ҚКС көріністері офтальмологқа алғаш рет жүгінген пациенттердің

кем дегенде 45% - да кездеседі [5,6].

ҚКС емдеу көз жасын алмастыратын, метаболикалық, қабынуға қарсы (кейбір жағдайларда иммуносупрессивті) терапияны қолдануды, көз жасының қабығының осмолярлығын түзетуді және қажет болған жағдайда хирургиялық араласуды қамтиды.

Жасанды көз жасы нарығында әртүрлі формулалар мен құрамы бар тамшылардан гельдер мен майларға дейін көптеген өнімдерді ұсынатын көптеген өндіруші компаниялар бар. Жасанды көз жасының әлемдегі ең танымал брендтерінің қатарына Systane, Refresh, TheraTears, Blink, Visine, Rohto және басқалары жатады.

ҚР Үкіметінің қазақстандық құрамның үлесін 60% - ға дейін жеткізу саясатын ескере отырып [7], жоғары емдік әлеуеті бар жасанды көз жасы препараттар нарығын зерделеу қызығушылық тудырады.

Зерттеудің мақсаты – халықаралық патенттелмеген (ХПА) және сауда атауларын (СА), дәрілік нысандарды (ДН), өндіруші елдерді, негізгі фармакологиялық сипаттамаларды ескере отырып, жасанды көз жасы препараттарының фармацевтикалық нарығын маркетингтік талдау.

Зерттеу материалдары мен әдістері.

Жасанды көз жасы препараттарының фармацевтикалық нарығының жағдайын бақылау және бағалау Қазақстан Республикасының дәрілік заттардың мемлекеттік тізілімі негізінде жүргізілді. Деректерді өңдеу жалпы қабылданған статистикалық әдістермен жүзеге асырылды.

Жұмыста маркетинг, контент, статистикалық, графикалық талдау әдістері қолданылды.

Зерттеу нәтижелері және оларды талқылау.

Жасанды көз жасы препараттары тобының Қазақстан Республикасының фармацевтикалық нарығын талдауы оның АТХ коды бойынша, сауда атауының саны және олардың үлес салмағы бойынша сегменттелуін анықтауға мүмкіндік берді.

ҚР тіркелген дәрілік нысандардың жалпы саны 7408, оның ішінде көзге арналған дәрілік қалыптар 227, яғни барлық тіркелген дәрілік нысандардың 3,06% құрайды [8].

Жалпы көзге арналған дәрілік заттар сұйық (көз тамшылары, ерітінділер), жұмсақ (жақпа, гель) және қатты (пленка, көз тамшыларын жасауға арналған таблетка және ұнтақтар) сынды арнайы әртүрлі дәрілік формаларда болып келеді. Алайда, осы формалардың ішіндегі кез келген елдің фармацевтикалық нарығында ең көп таралған, көзге қолдануға ыңғайлы, шынайы ерітінділер – көз тамшылары болып табылады.

ҚР тіркелген барлық көзге арналған дәрілік заттардың саны мен жалпы үлесі, оның ішінде көз тамшылары 207 (91,2%), көз жақпалары 12 (5,3%), көзге арналған гель 3 (1,3%), көзге арналған ерітінділер 4 (1,8%) және суспензия 1 (0,4%).

Жоғарыдағы мәліметке сәйкес көзге арналған дәрілік заттар бойынша ҚР фармацевтикалық нарығындағы топ 3 өндіруші елдер қатары: Қазақстан, Үндістан, Түркия.

Жергілікті қолданылатын көзге арналған дәрілік препараттарды қолдану мақсатына қарай келесі түрлерін ажыратамыз: антибиотиктер, қабынуға қарсы препараттар (стероидты емес, стероидты), антигистаминдер (аллергияға қарсы), вирусқа қарсы, гипотензивті (қысымды төмендететін), ылғалдандыратын (жасанды көз жас тобы) дәрілер. Сондай-ақ, бірден бірнеше белсенді заттардың қасиеттерін біріктіретін аралас препараттар бар (мәліметтер 1 кестеде ұсынылған). ДЗ Мемлекеттік реестрінде тіркелген көзге арналған дәрілік заттардың жалпы саны: 227

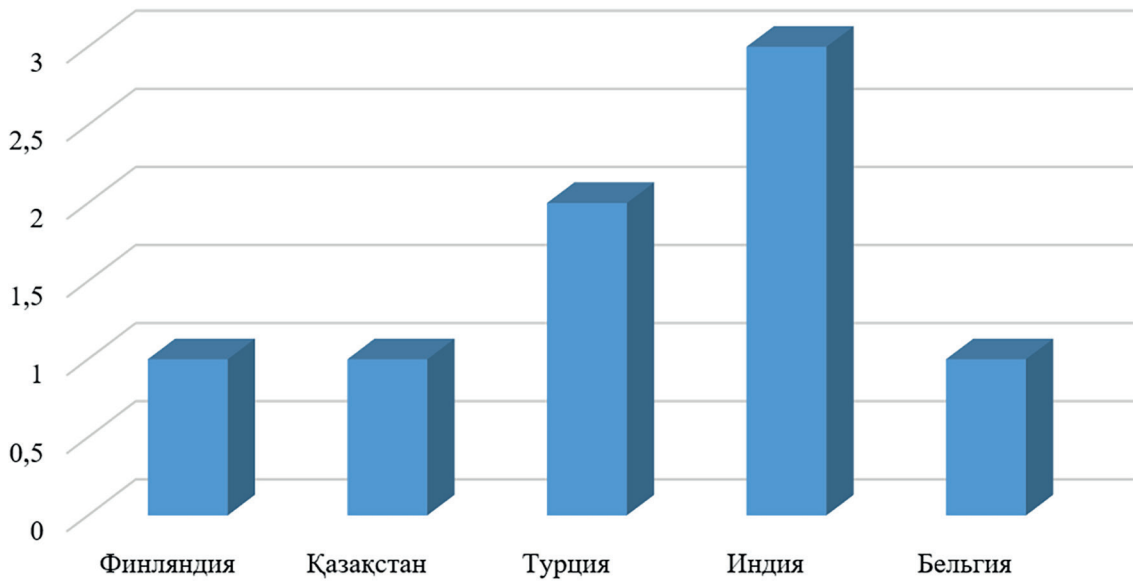
Кесте 1 – Көзге арналған дәрілік заттардың АТХ бойынша жіктелуі

№	Анатомо-терапевтико-химиялық жіктелуі	Саны
1	Микробқа қарсы препараттар	47
2	Қабынуға қарсы препараттар	19
3	Қабынуға қарсы препараттар микробқа қарсы препараттармен біріктірілген	9
4	Глаукомаға қарсы препараттар және миотиктер	72
5	Мидриатикалық және циклоплегиялық агенттер	16
6	Деконгестанттар және аллергияға қарсы препараттар	25
7	Көзді алғалдандыруға арналған заттар (жасанды көз жасы);	8
8	Жергілікті анестетиктер	2
9	Диагностикалық препараттар	-
10	Офтальмологиядағы хирургиялық жағдайларда қолданылатын дәрілер	-
11	Көздің хориоидты аурулары үшін қолданылатын құралдар	3
12	Көз ауруларын емдеуге арналған басқа да дәрілік заттар	26
	Жалпы саны	227

Тіркелген 227 көзге арналған дәрілік қалыптардың ішінде ҚКС емдеуде қолданылатын жасанды көз жасы препараттар тобының үлесі 8 препарат 3,5% құрайды.
«Жасанды көз жасы» тобының ҚКС алдын алу және емдеу үшін ҚР-да тіркелген ДЗ нарығын талдау ДЗ ретінде қандай препараттар тіркелгенін көрсетті. ДЗ мемлекеттік тізілімін зерделеу негізінде жіктеудің анатомиялық-терапиялық-химиялық (АТХ) жүйесіне сәйкес осы препараттар тобының жағдайы айқындалды:
- S01XA20 Жасанды көз жасы және басқа да дәрілер.
ДЗ ретінде тіркелген жасанды жас препараттары 2 кестеде келтірілген.
Қазақстан Республикасында ДЗ ретінде әртүрлі құрамнан 8 препарат тіркелген. Өндірушілердің негізгі үлесін шетелдік компаниялар алады, тек бір ғана өнім Қазақстандық препарат (12,5%), өндіруші компания LeCos LLP (сурет 1). Препараттар көз тамшылары түрінде (87,5%) және көз гелі түрінде (12,5%) шығарылады.
Дәрілік препараттарды тұтынудың құрылымдық сипатына келетін болсақ, ҚР бөлшектік сауда нарығындағы АТХ классификациясы бойынша препараттар то-

Кесте 2 - «Жасанды көз жасы» тобының препараттары дәрілік заттар ретінде

№	Сауда атауы, өндіруші	ХПА немесе топтау атауы	Код АТХ	Дәрілік форма	Фармакотерапевтикалық топ
1	Офтагель, «Santen OY» (Финляндия)	Карбомер 0,25%	S01XA20	көзге арналған гель 10 г	Кератопротекторлы зат
2	Офтолик, Sentiss Pharma Private Limited (Үндістан)	Белсенді заттар: Поливиниловый спирт, повидон 1,4%; 0,6%	S01XA20	көз тамшылары 10 мл	Кератопротекторлы зат
3	Слеза натуральная, Alcon (Бельгия)	Гипромеллоза + декстран 0,3% + 0,1%	S01XA20	көз тамшылары 15 мл, құты DropTainerTM	Кератопротекторлы зат
4	Хилора, "World Medicine Ilac San. ve Tic A.S." (Турция)	Натрий гиалуронаты	S01XA20	көз тамшылары 10 мл	Кератопротекторлы зат
5	Тиар, Sun Pharmaceutical Medicare Limited (Үндістан)	Натрий карбоксиметил-целлюлоза	S01XA20	көз тамшылары 10 мл	Кератопротекторлы зат
6	Слезол Форте, World Medicine Ilac San. ve Tic. A.S (Турция).	Белсенді заттар: Гипромеллоза, декстран 70	S01XA20	көз тамшылары 15 мл	Кератопротекторлы зат
7	Софтдропс, Ajanta Pharma Limited (Үндістан)	Белсенді заттар: Глицерин, Натрий карбоксиметил-целлюлоза	S01XA20	көз тамшылары 10 мл	Кератопротекторлы зат
8	Лакрима, LeCos LLP (Казақстан)	Поливинил спирті	S01XA20	көз тамшылары 15 мл	Кератопротекторлы зат



Сурет 1 – Өндірушілердің отандық нарықтағы үлесі

бы рейтингінде бастапқы 5 топтың ішінде көз ауруларын емдеуге арналған дәрілік заттар тобы анальгетиктардан кейінгі 5 орынға ие болып отыр. Бұл көрсеткіш офтальмологиялық аурулардың кеңінен таралғанын және осы топқа жататын препараттардың маңыздылығы мен ассортиментті кеңейту өзектілігін айқындайды (сурет 2).

Сонымен қатар бұл офтальмологиялық препараттар тобын маркетингтік талдау барысындағы басты көрсеткіштерінің бірі бөлшектік саудадағы құны. Жасанды көз жасы препараттарының нарықтағы құны бойынша мәлімет 3 кестеде ұсынылған.

«Жасанды көз жасы» офтальмологиялық препараттар тобына кіретін 8 препараттың ішінде бағасы бойынша ең қолайлы препараттар - Лакрима, Тиар, Табиғи Көз жасы және Слезол Форте (сурет 3). Препараттардың баға диапазонының жоғарғы және төменгі шекараларының мәндері тиісінше 750 және 2550 тг құрайды. Препараттардың орташа құны 2025 тг құрайды.

Қорытынды.

Осылайша, Қазақстан Республикасының фармацевтикалық нарығында ұсынылған жасанды көз жасы препараттарының маркетингтік талдауы осы топтағы препараттардың салыстырмалы әртүрлілігін көрсетті.

Көз ауруларын емдеуге арналған дәрілік препараттардың жалпы үлесі 3,06 % құрайды.

ҚР тіркелген барлық көзге арналған дәрілік заттардың саны мен жалпы үлесі, оның ішінде көз тамшылары 207 (91,2%), көз жақпалары 12 (5,3%), көзге арналған гель 3 (1,3%), көзге арналған ерітінділер 4 (1,8%) және суспензия 1 (0,4%).

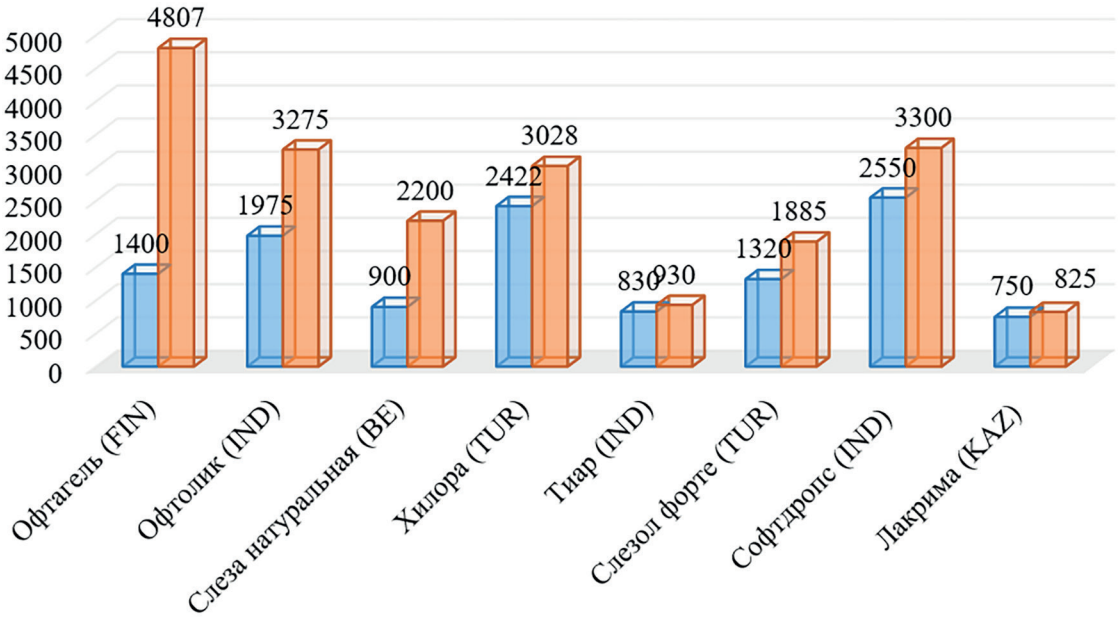
Қазақстан Республикасында ДЗ ретінде әртүрлі құрамнан 8 препарат тіркелген. Алыс және жақын шетелден келген дәрілік препараттар басым екені анықталды, олар - 87,5%, Қазақстан Республикасында өндірілген - 12,5%. ҚР – ға жеткізілетін дәрілік препа-

Сурет 2 – АТХ классификациясы бойынша препараттар тобы рейтингі[1]

Кесте 3 – «Жасанды көз жасы» препараттарының нарықтағы құны

№	Өндіруші	Дәрілік препарат атауы	Нарықтағы ең төменгі бағасы	Нарықтағы ең жоғарғы бағасы	Нарықтағы орташа бағасы
1	«Santen OY» (Финляндия)	Офтагель	1 400 тг	4 807 тг	3 104 тг
2	Sentiss Pharma Private Limited (Үндістан)	Офтолик	1 975 тг	3 275 тг	2 625 тг
3	Alcon (Бельгия)	Слеза натуральная	900 тг	2 200 тг	1 550 тг
4	"World Medicine Ilac San. ve Tic A.S." (Турция)	Хилора	2 422 тг	3 028 тг	2 725 тг
5	Sun Pharmaceutical Medicare Limited (Үндістан)	Тиар	830 тг	930 тг	880 тг
6	World Medicine Ilac San. ve Tic. A.S. (Турция)	Слезол форте	1 320 тг	1 885 тг	1 603 тг
7	Ajanta Pharma Limited (Үндістан)	Софтдропс	2 550 тг	3 300 тг	2 925 тг
8	LeCos LLP (Қазақстан)	Лакрима	750 тг	825 тг	788 тг

[1] https://sk-pharmacy.kz/rus/press-centr/smi_o_nas/farmaczevticheskaya-promyishlennost-obzor-kazaxstanskogo-ryinka[1]



Сурет 3 – Жасанды көз жасы препараттары құнына шолу

раттар саны бойынша жетекші орынды Үндістан алады-37,5 % (3 сауда атауы).

Агрегаттық жағдай бойынша дәрілік нысандарды талдау жұмсақ дәрілік нысандардың үлесі - 12,5%, сұйық дәрілік нысандардың үлесі - 87,5% екенін анықталды.

ҚР-да жасанды көз жасын бір өндіруші «Лакрима 15 мл көз тамшылары» препараты мен LeCos LLP компаниясы шығарады.

Офтальмологиялық аурулар ҚР-ға топ-5 аурудың қатарына кіреді.

Баға талдауының нәтижесінде препараттардың орташа құны 2025 тг құрайды.

Сонымен қатар, жасанды көз жасы препараттарының бағалық талдауы қазақстандық өндірістегі препараттың бәсекелестік артықшылығын көрсетті: «Лакрима» көз тамшыларының ең төменгі құны - 750 тг., осы топтағы препараттың ең төменгі құны – «Софтдропс» (Ajanta Pharma Limited-Үндістан) қаптамасы үшін 2550 теңгені құрайды, бұл қазақстандық өндірістегі препаратқа қарағанда 3 есе қымбат.

Отандық нарықты шолу нәтижесінде ҚР-да бұл нарықтың осы сегментінің отандық өндірушілер үшін перспективті екендігі туралы қорытынды жасалды.

Заключение.

Таким образом, маркетинговый анализ препаратов искусственных слез, представленных на фармацевтическом рынке Республики Казахстан, показал относительное разнообразие препаратов данной группы.

Общая доля лекарственных препаратов для лечения заболеваний глаз составляет 3,06%.

Количество и общая доля всех зарегистрированных в РК лекарственных средств для глаз, в том числе глазных капель 207 (91,2%), глазных мазей 12 (5,3%), геля для глаз 3 (1,3%), растворов для глаз 4 (1,8%) и суспензии 1 (0,4%).

В Республике Казахстан в качестве ЛС зарегистрировано 8 препаратов различного состава. Установлено, что преобладают лекарственные препараты из дальнего и ближнего зарубежья - 87,5%, произведенные в Республике Казахстан - 12,5%. Ведущее место по количеству лекарственных препаратов, поставляемых в РК, занимает Индия-37,5% (3 торговых наименования).

Анализ лекарственных форм по агрегатному состоянию показал, что доля мягких лекарственных форм составляет 12,5%, жидких лекарственных форм - 87,5%.

В РК искусственные слезы производятся одним производителем препарата «Лакрима 15 мл глазные капли» и компанией LeCos LLP.

Офтальмологические заболевания входят в ТОП-5 заболеваний РК.

В результате анализа цен средняя стоимость препаратов составляет 2025 тг.

Кроме того, ценовой анализ препаратов искусственных слез показал конкурентное преимущество препарата казахстанского производства: минимальная стоимость глазных капель «Лакрима» - 750 тг., минимальная стоимость препарата данной группы – 2550 тенге за упаковку «Софтдропс» (Ajanta Pharma Limited-Индия), что в 3 раза дороже препарата казахстанского производства.

В результате обзора отечественного рынка в РК сделан вывод о том, что данный сегмент рынка является перспективным для отечественных производителей.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ:

1 Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс]. – URL: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment.
2 Patient-reported burden of dry eye disease in the UK: a cross-sectional web-based survey. Hossain P, Siffel C, Joseph C, Meunier J, Markowitz JT, Dana R.BMJ Open. 2021 Mar 4;11(3):e039209.
3 Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, Na KS, Schaumberg D, Uchino M, Vehof J, Viso E, Vitale S, Jones L. TFOS DEWS II Epidemiology Report. Ocul Surf. 2017 Jul;15(3):334-365. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.003. Epub 2017 Jul 20. PMID: 28736337.
4 The negative effects of dry eye disease on quality of life and visual function. Guo OD LW, Akpek E.Turk J Med Sci. 2020 Nov 3;50(SI-2):1611-1615.
5 Егоров Е.А. Особенности терапии синдрома «сухого глаза». РМЖ. Клиническая офтальмология. 2018;3:146–149.
6 Kossler A.L., Brinton M., Patel Z.M. et al. Chronic Electrical Stimulation for Tear Secretion: Lacrimal vs. anterior ethmoid nerve. Ocul Surf. 2019;17(4):822–827. DOI: 10.1016/j.jtos.2019.08.012.
7 Официальный информационный ресурс Премьер-Министра Республики Казахстан [Электронный ресурс]. – URL: https://primeminister.kz/ru/news/programma-importozameshcheniya-do-2025-goda-razrabatyvaetsya-v-kazahstane-2631455
8 Дәрілік заттардың мемлекеттік реестрі. URL: http://register.ndda.kz/category/search_prep

REFERENCES

1 World Health Organization [Electronic resource]. – URL: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment.
2 Patient-reported burden of dry eye disease in the UK: a cross-sectional web-based survey. Hossain P, Siffel C, Joseph C, Meunier J, Markowitz JT, Dana R.BMJ Open. 2021 Mar 4;11(3):e039209.
3 Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, Na KS, Schaumberg D, Uchino M, Vehof J, Viso E, Vitale S, Jones L. TFOS DEWS II Epidemiology Report. Ocul Surf. 2017 Jul;15(3):334-365. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.003. Epub 2017 Jul 20. PMID: 28736337.
4 The negative effects of dry eye disease on quality of life and visual function. Guo OD LW, Akpek E.Turk J Med Sci. 2020 Nov 3;50(SI-2):1611-1615.
5 Egorov E.A. Features of therapy of "dry eye" syndrome. breast cancer. Clinical ophthalmology. 2018;3:146–149.
6 Kossler A.L., Brinton M., Patel Z.M. et al. Chronic Electrical Stimulation for Tear Secretion: Lacrimal vs. anterior ethmoid nerve. Ocul Surf. 2019;17(4):822–827. DOI: 10.1016/j.jtos.2019.08.012.
7 Official information resource of the Prime Minister of the Republic of Kazakhstan [Electronic resource]. – URL: https://primeminister.kz/ru/news/programma-importozameshcheniya-do-2025-goda-razrabatyvaetsya-v-kazahstane-2631455
8 State Register of medicines. URL: http://register.ndda.kz/category/search_prep

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:
Раганина Карлыгаш Тлеубергеновна - к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической технологии, Школы Фармации, НАО «Казахский Национальный Медицинский университет им. С.Д. Асфендияова», г.Алматы, Республика Казахстан, e-mail: raganina.k@kaznmu.kz , телефон: 87017259572 (https://orcid.org/0000-0002-4022-9497)
Тоқтархан Ерасыл Бауыржанұлы - магистрант 1 курса, специальности Фармация, НАО «Казахский Национальный Медицинский университет им. С.Д. Асфендияова», г. Алматы, Республика Казахстан, e-mail: yerassyltoktarkhan@mail.ru, телефон+7 747 777 32 54 (https://orcid.org/0009-0009-2512-8987)
Жандабаева Молдир Алибековна - доктор PhD, лектор кафедры фармацевтической технологии, Школы Фармации, НАО «Казахский Национальный Медицинский университет им. С.Д. Асфендияова», г.Алматы, Республика Казахстан, e-mail: zhandabayeva.m@kaznmu.kz, тел.: +7 702 626 0926 (https://orcid.org/0000-0002-0775-6850)
Тлеубаева Меруерт Ильясовна, PhD, доцент кафедры «Организация, управления и экономики фармации и клинической фармации» Школы Фармации, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова, Алматы, Казахстан, meruert_iliasovna@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-0002-4494
Капсалямова Эльмира Николаевна, к.фарм.н., ассоциированный профессор кафедры фармацевтической технологии, Школы Фармации, НАО «Казахский Национальный Медицинский университет им. С.Д. Асфендияова», г.Алматы, Республика Казахстан, e-mail: kapsalyamova.e@kaznmu.kz, тел.: 8 778 313 11 11

Авторлар туралы мәліметтер:
Раганина Карлыгаш Тлеубергеновна – фарм.ғ.к, Фармация мектебінің фармацевтикалық технология кафедрасының доценті, «С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КЕАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы, e-mail: raganina.k@kaznmu.kz , телефоны: 87017259572 (https://orcid.org/0000-0002-4022-9497)
Тоқтархан Ерасыл Бауыржанұлы - Фармация мамандығының 1 курс магистранты, «С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КЕАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы, e-mail: yerassyltoktarkhan@mail.ru. Телефон +7 747 777 32 54 (https://orcid.org/0009-0009-2512-8987)
Жандабаева Молдир Алибековна - PhD докторы, Фармация мектебінің фармацевтикалық технология кафедрасының лекторы, лекторы, «С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КЕАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы, e-mail: zhandabayeva.m@kaznmu.kz, Тел.: +7 702 626 0926 (https://orcid.org/0000-0002-0775-6850)
Тлеубаева Меруерт Ильясовна, PhD, Фармация мектебінің "Фармация және клиникалық фармацияны ұйымдастыру, басқару және экономика" кафедрасының доценті, «С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан, meruert_iliasovna@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-0002-4494
Капсалямова Эльмира Николаевна, фарм.ғ.к., Фармация мектебінің фармацевтикалық технология кафедрасының қауымдастырылған профессоры, «С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КЕАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы, e-mail: kapsalyamova.e@kaznmu.kz, тел.: 8 778 313 11 11

Information about the authors:
Raganina Karlygash Tleubergenovna – Cand. Of Pharm. Sc., Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Technology, School of Pharmacy, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan, e-mail: raganina.k@kaznmu .kz , phone: +7 7017259572 (https://orcid.org/0000-0002-4022-9497)
Toktarkhan Yerasyl Bauyrzhanuly - 1st year master's student, specialty Pharmacy, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan, e-mail: yerassyltoktarkhan@mail.ru, phone+ 7747 777 32 54 (https://orcid.org/0009-0009-2512-8987)
Zhandabayeva Moldir Alibekovna - PhD, lecturer of the Department of Pharmaceutical Technology, School of Pharmacy, NCSC " Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan, e-mail: zhandabayeva.m@kaznmu.kz , tel.: +7 702 626 0926 (https://orcid.org/0000-0002-0775-6850)

Получена: 03.06.2023 / Принята: 16.08.2023 / Опубликована online: 31.08.2023
УДК 615.32:582.734+579.873.13
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.34.91.037

Н.А. Рахимова [1], З.Б. Сакипова [1], М.Ж. Кизатова [1], И.А. Барахунова [1]
[1]НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Казахстан

КИЗИЛЬНИКИ (COTONEASTER) КАК ИСТОЧНИКИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Резюме: Работа посвящена изучению литературного обзора видов кизильника черноплодного и кизильника многоцветкового, с целью определения перспективности сырья для создания отечественных конкурентоспособных лекарственных средств и биологически активных добавок. Развитие производства качественных, безопасных и эффективных препаратов из собственного природного сырья, является одной из приоритетных задач комплексного плана по развитию фармацевтической и медицинской промышленности на 2020-2025 годы в Республике Казахстан. Установлено согласно монографии «Флора Казахстана» и совместному энциклопедическому интернет-проекту «The Plant List» в мире произрастает 278 видов растений рода Кизильник (Cotoneaster), в том числе 14 видов на территории Республики Казахстан [1].

Химический состав растений рода Кизильник характеризуется значительным содержанием флавоноидов, фенолкарбоновых кислот, кумаринов, цианогенных гликозидов, тритерпенов, антоцианов, жирных кислот, аскорбиновой кислоты, летучих соединений и углеводов, и многие из них отвечают за фармакологические свойства кизильника, включая антиоксидантную, противовоспалительную, противомикробную, антипаразитарную, гепатопротекторную, антидиабетическую или антидислипидемическую активность [2].

В традиционной медицине разных народов применяют кору, почки, листья и цветы кизильников, так как они обладают антибактериальными свойствами. Настой и отвар кизильников применяют при расстройствах желудочно-кишечного тракта, при остром и хроническом гастрите, гастроэнтерите, диарее. Плоды некоторых видов кизильника съедобны и применяются для изготовления кондитерских изделий [3]. В заключении, данный обзор показывает, что значительный запас эндемических и малоизученных видов C. multiflorus и C. melanocarpus, является перспективным сырьем для изучения и улучшения собственного производства природных эксципиентов в Республике Казахстан.

Ключевые слова: Кизильник (Cotoneaster), биологически активные вещества, химический состав, лекарственное растительное сырье, традиционное использование

Н.А.Рахимова [1], Сакипова З.Б.[1], Кизатова М.Ж.[1], Барахунова И.А.[1]
[1]С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медициналық университеті, Алматы, Қазақстан

ЫРҒАЙЛАР (COTONEASTER) БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІ ЗАТТАРДЫҢ КӨЗІ РЕТІНДЕ

Түйін: Жұмыс отандық бәсекеге қабілетті дәрілік заттар мен биологиялық белсенді қоспалар жасау үшін шикізаттың болашағын анықтау мақсатында арония мен көп гүлді котонестер түрлерінің әдеби шолуын зерттеуге арналған. Өзіміздің табиғи шикізатынан сапалы, қауіпсіз және тиімді препараттар өндірісін дамыту Қазақстан Республикасында фармацевтика және медицина өнеркәсібін дамытудың 2020-2025 жылдарға арналған кешенді

N.A. Rakhimova [1], Z.B. Sakipova [1], M.Zh. Kizatova [1], I.A. Barakhunova [1]
[1]Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

COTONEASTER AS A SOURCE OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

Abstract: The work is devoted to the study of literature review of species of dogwood and cotoneaster multiflorum, in order to determine the prospects of raw materials for the creation of domestic competitive medicines and biologically active additives. Development of manufacture of qualitative, safe and effective preparations from own natural raw material is one of priority tasks of the complex plan on development of the pharmaceutical and medical industry on 2020-

жоспарының басым міндеттерінің бірі болып табылады. "Қазақстан флорасы" монографиясына және "The Plant List" бірлескен энциклопедиялық интернет-жобасына сәйкес әлемде Ырғай (Cotoneaster) тұқымдас өсімдіктердің 278 түрі, оның ішінде Қазақстан Республикасының аумағында 14 түрі өседі [1].
Ырғай тұқымдасының өсімдіктерінің химиялық құрамы флавоноидтардың, фенолкарбон қышқылдарының, кумариндердің, цианогендік гликозидтердің, тритерпендердің, антоцианиндердің, май қышқылдарының, аскорбин қышқылының, ұшпа қосылыстардың және көмірсулардың айтарлықтай көп құрамыммен сипатталады және олардың көпшілігі котонестердің фармакологиялық қасиеттеріне жауап береді, соның ішінде антиоксидантты, қабынуға қарсы, микробқа қарсы, паразиттерге қарсы, гепатопротекторлық, диабетке қарсы немесе дислипидемияға қарсы белсенділік көрсетеді [2].
Әр түрлі халықтардың дәстүрлі медицинасында ырғайдың қабығы, бүршіктері, жапырақтары мен гүлдері қолданылады, өйткені олардың бактерияға қарсы қасиеттері бар. Ырғайдың инфузиясы мен отвары асқазан-ішек жолдарының бұзылуына, жедел және созылмалы гастритке, гастроэнтеритке, диареяға қолданылады. Ырғайдың кейбір түрлерінің жемістері жеуге жарамды және кондитерлік өнімдер жасау үшін қолданылады [3]. Қорытындылай келе, бұл шолуда C. multiflorus және C melanocarpus эндемиялық және аз зерттелген түрлерінің айтарлықтай аз қорын көрсетеді. Қазақстан Республикасында табиғи эксципиенттердің өндірісін зерттеу және жақсарту үшін перспективалы шикізат болып табылады.
Түйінді сөздер: Ырғай (Cotoneaster), биологиялық белсенді заттар, химиялық құрамы, дәрілік өсімдік шикізаты, дәстүрлі қолданылуы

2025 in the Republic of Kazakhstan. It is established according to the monograph "Flora of Kazakhstan" and the joint encyclopedic Internet-project "The Plant List" in the world there are 278 species of plants of a genus Cotoneaster, including 14 species in the territory of the Republic of Kazakhstan [1].
The chemical composition of plants of the genus Cotoneaster is characterized by a significant content of flavonoids, phenolcarboxylic acids, coumarins, cyanogenic glycosides, triterpenes, anthocyanins, fatty acids, ascorbic acid, volatile compounds and carbohydrates, and many of them are responsible for the pharmacological properties of dogwood, including antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial, antiparasitic, hepatoprotective, antidiabetic or antidislipidemic activity [2].
Bark, buds, leaves and flowers of cotoneaster are used in traditional medicine of different peoples, as they have antibacterial properties. Infusion and decoction of dogwoods are used in disorders of the gastrointestinal tract, in acute and chronic gastritis, gastroenteritis, diarrhea. The fruits of some species of cotoneaster are edible and used for making confectionery [3]. In conclusion, this review shows that a significant stock of endemic and poorly studied species of C. multiflorus and C. melanocarpus, is a promising raw material for the study and improvement of own production of natural excipients in the Republic of Kazakhstan.
Keywords: Cotoneaster, biologically active substances, chemical composition, medicinal plant raw material, traditional use

Введение. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в современном обществе, развитых и развивающихся стран, повышается интерес к натуральным и традиционным лечебным средствам, применяемым в медицине и здравоохранении [4,5]. Причиной возобновления интереса к лекарственным препаратам на основе лекарственного растительного сырья служит ряд неоспоримых преимуществ перед синтетическими лекарственными препаратами, так как они имеют низкую токсичность и высокую эффективность, обладают широким спектром биологического действия на человеческий организм, а также реже вызывают острые побочные реакции.
Согласно докладу, министра здравоохранения Республики Казахстан Ажар Гиният, комплексный план по развитию фармацевтической и медицинской промышленности на 2020-2025 годы будет актуализирован для исполнения поручения Главы государства по доведению доли отечественного производства лекарственных препаратов до 50% [6]. Одним из перспективных источников биологически активных веществ для разработки конкурентоспособных отечественных фитосубстанций и выполнения поручения Главы государства является кизильник (Cotoneaster), эндемический вид, имеющий достаточную сырьевую базу для промышленного использования.
Род Кизильник (Cotoneaster) - род долговечных морозоустойчивых неколючих кустарников, относящийся к семейству Розоцветных (Rosaceae). Представляют собой листопадные или вечнозеленые медленнорастущие кустарники, реже небольшие деревья с простыми очередно расположенными почками и листьями. Род объединяет около 278 видов, распространенных в Северной Африке, Европе и Азии, в том числе и в Казахстане [3].
Листья растений рода кизильник некрупные, очереднорастущие, цельно крайние, яйцевидные, летом тёмнозелёные, осенью - краснеющие. При цветении у большинства кизильников раскрываются бутоны с белыми либо розовыми лепестками. Из мелких цветков формируются кистевидные либо щитковидные соцветия, нередко они располагаются одиночно [7]. Плоды растений рода Кизильник маленькие, красные или чёрные яблоки с 2-5 косточками, погружёнными в мучнистую мякоть [3].
Родной ареал произрастания наиболее распростра-

ненных растений рода Кизильник, представленный в таблице 1, приходится на земли северных районов африканского континента, Европу и Азию [8].

Растения рода Кизильник в традиционной медицине считаются лекарственными благодаря богатому химическому составу листьев и плодов, содержащих

Таблица 1 - Описание растений рода Кизильник (Cotoneaster)

Название (латинский)	Род, Семейство	Распространение
Кизильник остролистный, *Cotoneaster Holly, Cotoneaster acutifolius*	Cotoneaster, Rosaceae	В природе вид произрастает на склонах гор, в предгорьях, оврагах, лесах и лесных зарослях, полях, горных долинах, на открытых лугах. Растет в Китае (провинции Аньхой, Ганьсу, Хэбэй, Хэнань, Хубэй, Центральная Монголия, Цинхай, Шэньси и т.д.), Корее, Тайване, также в Монголии и России (Бурятия, Иркутский район) [9].
Кизильник прижатый, *Cotoneaster pressed, Cotoneaster adpressus*	Cotoneaster, Rosaceae	В природе данный вид произрастает в западных районах Китая [10].
Кизильник алаунский, *Cotoneaster alaunsky, Cotoneaster alaunicus*	Cotoneaster, Rosaceae	Евразийский вид, распространенный в Скандинавии, Средней и Восточной Европе, Средиземноморье, на Кавказе, в Западной и Восточной Сибири, Дальнем Востоке, Средней Азии, Монголии и Северо-Восточном Китае [11].
Кизильник остроконечный *Cotoneaster pointed, Cotoneaster apiculatus*	Cotoneaster, Rosaceae	Данный вид произрастает в северной Индии, Бутане, Сиккиме, Непале и китайских провинциях Сычуань, Сизанг и Юньнань. В Китае произрастает в смешанных лесах, кустарниках и полях на высоте от 1300 до 3000 метров [12].
Кизильник пузырчатый, *Cotoneaster bubbly, Cotoneaster bullatus*	Cotoneaster, Rosaceae	Эндемический вид Китая. Произрастает в горных лесах, на берегах рек, где поднимается на высоту 900-3200 метров над уровнем моря [13].
Кизильник Даммера, *Cotoneaster Dummer's, Cotoneaster dammeri*	Cotoneaster, Rosaceae	Эндемик центрального Китая [14].
Кизильник растопыренный *Cotoneaster divaricatus*	Cotoneaster, Rosaceae	В природе произрастает в горах Центрального и Западного Китая [15].
Кизильник Франше, *Cotoneaster franche, Cotoneaster franchetii*	Cotoneaster, Rosaceae	В природе произрастает на юго-западе Китая, в провинциях Гуйчжоу, Сычуань, Тибеет и Юньнань, Мьянме и Таиланде. Культивирован в Северной Африке, Австралии, Новой Зеландии, Европе, Северной Америке [16].
Кизильник цельнокрайный (Кизильник обыкновенный) *Cotoneáster integérrimus*	Cotoneaster, Rosaceae	В природе произрастает в Крыму, на Кавказе, с южной части Сибири до Алтая, в Европе, в северной Монголии, Гималаях и Китае [17].
Кизильник блестящий, *Cotoneáster sparkly, Cotoneáster lucídus*	Cotoneaster, Rosaceae	В природе встречается в провинции Ганьсу – Китай, на юге Сибири и в Казахстане [18].
Кизильник мелколистный *Cotoneaster microphyllus*	Cotoneaster, Rosaceae	Естественный ареал произростания в китайских провинциях Сычуань, Сизанг и Юньнань, в Бутане, в Гималайском регионе Индии, в Непале и Мьянме [19].
Кизильник монгольский, *Cotoneaster Mongolian, Cotoneaster mongolicus*	Cotoneaster, Rosaceae	В природе встречается в южных районах Забайкалья [20].
Кизильник тонконогий, *Cotoneaster tenuipes*	Cotoneaster, Rosaceae	Эндемический вид произраствющий в Китае. Культивирован на Украине [21].
Кизильник каратавский, *Cotoneaster karatavicus*	Cotoneaster, Rosaceae	Эндемический вид Южно - Казахстанского региона [22].
Кизильник Хьелмквиста, *Cotoneaster hjelmqvistii*	Cotoneaster, Rosaceae	В природе распространен на Тибете, в Китае [23].
Кизильник розовый *Cotoneaster roseus*	Cotoneaster, Rosaceae	Дикорастущий вид встречается в северо-западные Гималаи, в Пакистане, Индии [24].
Кизильник малоцветковый *Cotoneaster oligantha*	Cotoneaster, Rosaceae	Дикорастущий вид встречается в Актогайском районе Карагандинской области, горах Бектауата, центральной части Зоологического заказника - горы Бектауата [25].

витамин С, флавоноиды, гликозиды, кумарины, натуральные смолы, антоцианы, аскорбиновую и синильную кислоты и т.д.

Чаще всего кизильники используют при лечении отеков, неврастении, эпилепсии, чесотки, экзем. Так же применяют при диареях неясной природы и заболеваниях желудочно-кишечного тракта [26].

В Китайской народной медицине из листьев и побегов кизильника готовят водный настой, применяемый для лечения язвы желудка, гастрита, гастроэнтерита, лихорадки, желтухи. При нервной возбудимости из листьев и плодов заваривают чай [27].

В тибетской медицине используют свойства черноплодных видов кизильника для остановки кровавой диареи. Кроме того, плоды кизильника используются в качестве антисептика, а смола растения используется при лечении чесотки и экземы [28].

Плоды кизильника Даммера съедобны и в народном хозяйстве применяются для приготовления кондитерских изделий, диетических сладостей - пастилы, конфет и пряников [17, с. 375].

На территории Республики Казахстан имеется достаточная сырьевая база, произрастает 18 видов кизильника, в их числе кизильник черноплодный и кизильник многоцветковый. Данные эндемики являются одним из перспективных источников биологически активных веществ для разработки фитосубстанций.

Кизильник многоцветковый (Cotoneaster multiflorus) (фото, рисунок 1, 2) распространен на Кавказе, в Средней Азии, Западной Сибири, в западной части Китая. Его так же можно встретить в лесах, а также в густых кустарниковых зарослях Казахстана [29]. Кустарник кизильника многоцветкового до 2,5 метров высоты. Крона густая, полушаровидная. Листья эллиптические или яйцевидные, матово-зеленые с рыжеватым оттенком. Молодые побеги рыжевато-опушенные, позже оголяющиеся. Цветки белые, с распростертыми лепестками, собраны в многоцветковые щитки. Плоды округлые, матово-красные, до 10 миллиметров в диаметре с 3-5 косточками.

Данный вид высокозимостоек и засухоустойчив, теневынослив, регулярно цветет в конце мая – начале июня, плодоносит в августе, дает устойчивый самосев. Более того, листья и плоды данного вида кизильника широко используются в традиционной медицине в качестве охлаждающих, вяжущих и отхаркивающих средств.

Ареал произрастания Кизильника черноплодного (Cotoneaster melanocarpus) (фото, Рис 3, 4): в европейской части России, Сибири, на Дальнем Востоке и Кавказе, в Западной Европе, Турции, Закавказье, в пределах равнинного степного, мелкосопочного и горного Казахстана, Средней Азии, на севере Монголии и Китая. Его можно встретить в лесах, а также в густых кустарниковых зарослях. В некоторых странах вид взят под охрану и выращивается в заповедниках. В России кизильник черноплодный внесён в Красные книги многих областей: Вологодской, Ленинградской, Московской, Нижегородской, Оренбургской, Пензенской, Псковской, Самарской областей, Ханты-Мансийского автономного округа. В Европе культивируется не только около домов, но и в ботанических садах [30].

Кизильник черноплодный - небольшой кустарник от 2-х до 4-х метров высотой, имеет раскидистую крону, ветви у него шероховатые, молодые побеги опушены. Листья эллиптической формы, располагаются на коротких опушенных черешках, верхняя поверхность – темно-зеленая, нижняя – беловатая. Розовые цветки на длинных цветоножках, собраны по 3-15 штук в опушенные кистевидные соцветия. Пора цветения у кизильника длится с апреля по май. Растёт он достаточно медленно, но цвести и плодоносить начинает на четвёртом-пятом году жизни. Плоды – ложные шаровидные костянки с 2-4 косточками. В незрелом состоянии плоды этой разновидности кизильника бурого цвета. Но, постепенно они созревают и превращаются в иссиня-черные ягоды округлой формы. Они часто остаются зимовать прямо на кустарнике. На вкус плоды кисло-сладкие или пресные, созревают в сентябре – октябре месяце. Кизильник неприхотлив к почвенному

Рисунок 1 – цветы кизильника многоцветкового

Рисунок 2 – плоды кизильника многоцветкового

плодородию, засухоустойчив, светолюбив, устойчив к вредителям и болезням, хорошо переносит городские условия и при достаточном освещении растет даже в самых экологически неблагополучных районах [30].
Плоды этого вида кизильника съедобны, используются в приготовлении полезного чая, так же используются как добавки в компот, красители для настоек, вин и безалкогольных напитков. Высушенные, измельченные и перемолотые плоды кизильника добавляют в муку при выпечке пряников, так же применяются в приготовлении пастилы и конфет, смешивая с солодом и крахмалом. Так как плоды растения насыщенны витаминами и питательными веществами. В народной медицине применяют в диетическом и лечебном питании при желудочно-кишечных заболеваниях. Есть мнение, что в сыром виде кизильники имеют седативное действие и помогают при истерии, неврозах, стрессах и даже, при эпилепсии. Кроме того, повышают тонус и нормализуют обмен веществ, являются хорошим антисептиком [31].
C. multiflorus и C. melanocarpus, являются малоизученными видами рода Кизиьник. Целью настоящего исследования является изучение особенности C. multiflorus и C. melanocarpus путем исследования химического состава и установления биологически активных веществ в плодах и листьях данных видов.
По литературным данным листья и плоды кизильника черноплодного и кизильника многоцветкового богаты на содержание антиоксидантов и фенольных соединений. Листья C. melanocarpus содержат флавоноиды, гликозиды, фенолкарболовые кислоты, витамин С, а также фенольные кислоты, котоноат А, горизонтоат А и горизонтоат С. Плоды C. melanocarpus содержат кумарины, антоцианы, аскорбиновую кислоту, флавоноиды и гликозиды.
Лекарственную ценность имеют молодые побеги кизильника с листьями и плоды, химический состав которых представлен в таблице 2 . Листья C. multiflorus содержат флавоноиды, гликозиды, цианогликозиды, фенолкарбоновые кислоты и витамин С. Плоды C. multiflorus содержат аскорбиновую кислоту, антоцианы, флавоноиды и гликозиды [32].
Так же согласно литературным данным устанавливался антиоксидантный эффект плодов и листьев растений рода Кизильник. Антиоксидантная активность изучена на микропланшете в бесклеточных системах. Экстракты из различных видов оценивались в концентрации от 20 до 250 мкг/мл. Было продемонстрировано, что экстракты из плодов и листьев исследованных видов проявляли умеренную поглощающую способность в зависимости от концентрации. С учетом метода DPPH было доказано, что различные виды кизильника обладают значительной антиоксидантной активностью [33]. Результаты ранее проведенных исследо-

Рисунок 3 – кизильник черноплодный

Рисунок 4 – плоды кизильника черноплодного

Таблица 2 - Химический состав листьев и плодов кизильника черноплодного и кизильника многоцветкового [32]

Вид	Латинское название	Химический состав листьев	Химический состав плодов
Кизильник черноплодный	Cotoneaster melanocarpus	Флавоноиды, гликозиды, фенолкарбоновые кислоты, витамин С	Кумарины, антоцианы, аскорбиновая кислота, флавоноиды, гликозиды
Кизильник многоцветковый	Cotoneaster multiflorus	Флавоноиды, гликозиды, цианогликозиды, фенолкарбоновые кислоты, витамин С	Аскорбиновая кислота, антоцианы, флавоноиды, гликозиды

ваний показали, что C. multiflorus и C. melanocarpus, являются перспективными сырьевыми ресурсами для создания новых лекарственных препаратов на их основе, которые обладают адекватной антиоксидантной активностью.

В соответствии с доступной литературой по кизильнику было отмечено, что некоторые их виды, являются перспективными противовоспалительными средствами, например, метанольно–водные экстракты из листьев C. zabelii и C. bullatus показали IC 50 = 7,9–8,1 мкг / мЛ для HYAL. Интересно, что для этих видов антигиалуронидазные свойства оказались выше или статистически не отличались от полученных для положительных контролей (IC 50 = 8,6 мкг/мЛ) [34].

Произрастающие на территории Республики Казахстан кизильник черноплодный и кизильник многоцветковый, обладают высоким содержанием биологически активных соединений и являются перспективными источниками для разработки отечественных фитосубстанций. Создание конкурентоспособных лекарственных препаратов путем полномасштабного изучения и внедрения новых видов лекарственного растительного сырья и разработки фитопрепаратов на их основе, а также применение международных стандартов и практик для их производства и стандартизации – одна из значимых задач фармацевтической отрасли на сегодняшний день.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Сапарбаева, Н. А. Распространение и видовое разнообразие эндемичных видов растений хребта Джунгарского Алатау — Текст: непосредственный // Институт ботаники и фитоинтродукции, — Алматы, Казахстан: вестник карагандинского университета, 2017. — С. 8.
2 Agnieszka, Kicel An Overview of the Genus Cotoneaster (Rosaceae): Phytochemistry, Biological Activity, and Toxicology — Antioxidants (Basel) journal, 2020
3 Род Кизильник – Cotoneaster - Экологический центр «Экосистема» официальный сайт: http://ecosystema.ru/08nature/fruits/p085.htm
4 Стратегия в области народной медицины 2014–2023 гг.// Доклад Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), - 2015. – 157 с.
5 Tilburt J.C. Herbal medicine research and global health: an ethical analysis/ Tilburt J.C., Kaptchuk T.J. // Bull World Health Organ. – 2008. – Vol. 86. – P. 594-599.
6 Распоряжение Премьер-Министра Республики Казахстан от 6 октября 2020 года № 132-р «Об утверждении Комплексного плана по развитию фармацевтической и медицинской промышленности на 2020-2025 годы»
7 Ю.А. Праворская Кизильник: посадка и уход в открытом грунте - официальный сайт: https://tutknow.ru/
8 Кизильник. // Казахстан. Национальная энциклопедия. — Алматы: Қазақ энциклопедиясы, 2005. — Т. III.
9 Кизильник остролистный Turcz - Растения мира онлайн. Королевский ботанический сад.
10 Cotoneaster adpressus Bois – Кизильник прижатый - Natural-Museum официальный сайт: https://natural-museum.ru/flora/10002662
11 Голицын С. В. Кизильник алаунский = Cotoneaster alaunica Golits. // Новости систематики высших растений / отв. ред. И. А. Линчевский. — 1964. — Т. [1]. — С. 145—146.
12 «Cotoneaster apiculatus Rehder & E.H.Wilson». Plants of the World Online. Royal Botanic Gardens, Kew.
13 Andreas Roloff; Andreas Bärtels (2008). Flora der Gehölze. Stuttgart (Hohenheim): Ulmer. p. 228.
14 Замятнин Б. Н. Кизильник Даммера — Cotoneaster Dammeri // Деревья и кустарники СССР : дикорастущие, культивируемые и перспективные для интродукции : в 6 т. — М. ; Л. : Изд-во АН СССР, 1954. — Т. 3 : Покрытосеменные. Семейства Троходендроновые — Розоцветные / ред. С. Я. Соколов. — С. 367. — 872 с
15 «Cotoneaster divaricatus Rehder & E.H.Wilson». Plants of the World Online. Royal Botanic Gardens, Kew.
16 Cotoneaster franchetii // Flora of China : in 25 vol. / ed. by Z. Wu, P. H. Raven, D. Hong. — Beijing : Science Press ; St. Louis : Missouri Botanical Garden Press, 1994—2013.
17 Замятнин Б. Н. Кизильник цельнокрайний — Cotoneaster integerrima Medic. // Деревья и кустарники СССР : дикорастущие, культивируемые и перспективные для интродукции : в 6 т. — М. ; Л. : Изд-во АН СССР, 1954. — Т. 3 : Покрытосеменные. Семейства Троходендроновые — Розоцветные / ред. С. Я. Соколов. — С. 352. — 872 с.
18 Кизильник блестящий - информация на сайте «Энциклопедия жизни» (EOL), официальный сайт: http://tn-grin.nat.tn/gringlobal/taxon/taxonomydetail?id=11759
19 «Cotoneaster microphyllus Wall. ex Lindl». Plants of the World Online. Royal Botanic Gardens, Kew.
20 «Cotoneaster mongolicus» Plants of the World Online. Royal Botanic Gardens, Kew.
21 Cotoneaster tenuipes in Chinese Plant Names @efloras.org
22 Cotoneaster karatavicus Pojark.- Плантариум. Растения и лишайники России и сопредельных стран: открытый онлайн атлас и определитель растений, официальный сайт: https://www.plantarium.ru/
23 Cotoneaster hjelmqvistii Flinck & B. Hylmö.- Плантариум. Растения и лишайники России и сопредельных стран: открытый онлайн атлас и определитель растений, официальный сайт: https://www.plantarium.ru/
24 Cotoneaster roseus was first described and published (as C. rosea) in Transactions of the Linnean Society of London. 20:46. 1846 "Cotoneaster roseus". Germplasm Resources Information Network (GRIN). Agricultural Research Service (ARS), United States Department of Agriculture (USDA). Retrieved August 24, 2011.
25 Паспорт вида Cotoneaster oligantha - Биоразнообразие флоры Казахстана, официальный сайт: https://kazflora.kz
26 Кизильник черноплодный: декоративная и лечебная польза – DEKO, официальный сайт: https://dekorativnye.ru/kizilnik-chernoplodnyj.html
27 Лекарственные растения (Растения-целители): Справ. пособие/А. Ф. Гаммерман, Г. Н. Кадаев, А. А. Яценко-Хмелевский.— 4-е изд., испр. И доп.— М.: Высш. шк., 1990.
28 «Справочник травника»/ Владимир Онищенко – Москва, 2010
29 Cotoneaster multiflorus Bunge.- Плантариум. Растения и лишайники России и сопредельных стран: открытый онлайн атлас и определитель растений, официальный сайт: https://www.plantarium.ru/
30 Кизильник черноплодный - Cotoneaster melanocarpus - Экологический центр «Экосистема» официальный сайт: http://ecosystema.ru/08nature/fruits/062.htm
31 Ботаническое ресурсоведение: учеб. пособие по спецкурсу / Е.И. Демьянова; Перм. гос. ун-т. – Пермь, 2007. – 172 с.
32 ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КИЗИЛЬНИКА ЧЕРНОПЛОДНОГО И КИЗИЛЬНИКА МНОГОЦВЕТКОВОГО В КАЗАХСТАНЕ/ Н.А.Рахимова, М.Ж. Кизатова, И.А. Барахунова, Д.Б. Дюсембеков / «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ НАУКИ И ОБРАЗОВАНИЯ» сборник статей XXVI Международной научно-практической конференции - г. Пенза, 2023г
33 Krzemińska, B., Dybowski, M. P., Klimek, K., Typek, R., Miazga-Karska, M., Ginalska, G., & Szewczyk, K. D. S. (2022). Can extracts from the leaves and fruits of the cotoneaster species be considered promising anti-acne agents? Molecules, 27(9)
34 Kicel, A.; Kolodziejczyk-Czepas, J.; Owczarek, A.; Marchelak, A.; Sopinska, M.; Ciszewski, P.; Nowak, P.; Olszewska, M.A. Polyphenol-rich extracts from Cotoneaster leaves inhibit pro-inflammatory enzymes and protect human plasma components against oxidative stress in vitro.

REFERENCES

1 Saparbaeva, N. A. Rasprostranenie i vidovoe raznoobrazie endemichnyh vidov rastenij hrebta Dzhungarskogo Alatau — Tekst: neposredstvennyj // Institut botaniki i fitointrodukcii, — Almaty, Kazahstan: vestnik karagandinskogo universiteta, 2017. — S. 8.
2 Agnieszka, Kicel An Overview of the Genus Cotoneaster (Rosaceae): Phytochemistry, Biological Activity, and Toxicology — Antioxidants (Basel) journal, 2020
3 Rod Kizil'nik – Cotoneaster - Ekologicheskij centr «Ekosistema» oficial'nyj sajt: http://ecosystema.ru/08nature/fruits/p085.htm
4 Strategiya v oblasti narodnoj mediciny 2014–2023 gg.// Doklad Vsemirnoj organizacii zdravoohraneniya (VOZ), - 2015. – 157 s.
5 Tilburt J.C. Herbal medicine research and global health: an ethical analysis/ Tilburt J.C., Kaptchuk T.J. // Bull World Health Organ. – 2008. – Vol. 86. – P. 594-599.
6 Rasporyazhenie Prem'er-Ministra Respubliki Kazahstan ot 6 oktyabrya 2020 goda № 132-r «Ob utverzhdenii Kompleksnogo plana po razvitiyu farmacevticheskoj i medicinskoj promyshlennosti na 2020-2025 gody»
7 YU.A. Pravorskaya Kizil'nik: posadka i uhod v otkrytom grunte - oficial'nyj sajt: https://tutknow.ru/
8 Kizil'nik. // Kazahstan. Nacional'naya enciklopediya. — Almaty: Қazaқ enciklopediyasy, 2005. — T. III.
9 Kizil'nik ostrolistnyj Turcz - Rasteniya mira onlajn. Korolevskij botanicheskij sad.
10 Cotoneaster adpressus Bois – Kizil'nik prizhatyj - Natural-Museum oficial'nyj sajt: https://natural-museum.ru/flora/10002662
11 Golicyn S. V. Kizil'nik alaunskij = Cotoneaster alaunica Golits. // Novosti sistematiki vysshih rastenij / otv. red. I. A. Linchevskij. — 1964. — T. [1]. — S. 145—146.
12 «Cotoneaster apiculatus Rehder & E.H.Wilson». Plants of the World Online. Royal Botanic Gardens, Kew.
13 Andreas Roloff; Andreas Bärtels (2008). Flora der Gehölze. Stuttgart (Hohenheim): Ulmer. p. 228.
14 Zamyatnin B. N. Kizil'nik Dammera — Cotoneaster Dammeri // Derev'ya i kustarniki SSSR : dikorastushchie, kul'tiviruemye i perspektivnye dlya introdukcii : v 6 t. — M. ; L. : Izd-vo AN SSSR, 1954. — T. 3 : Pokrytosemennye. Semejstva Trohodendronovye — Rozocvetnye / red. S. YA. Sokolov. — S. 367. — 872 s
15 «Cotoneaster divaricatus Rehder & E.H.Wilson». Plants of the World Online. Royal Botanic Gardens, Kew.
16 Cotoneaster franchetii // Flora of China : in 25 vol. / ed. by Z. Wu, P. H. Raven, D. Hong. — Beijing : Science Press ; St. Louis : Missouri Botanical Garden Press, 1994—2013.
17 Zamyatnin B. N. Kizil'nik cel'nokrajnij — Cotoneaster integerrima Medic. // Derev'ya i kustarniki SSSR : dikorastushchie, kul'tiviruemye i perspektivnye dlya introdukcii : v 6 t. — M. ; L. : Izd-vo AN SSSR, 1954. — T. 3 : Pokrytosemennye. Semejstva Trohodendronovye — Rozocvetnye / red. S. YA. Sokolov. — S. 352. — 872 s.
18 Kizil'nik blestyashchij - informaciya na sajte «Enciklopediya zhizni» (EOL), oficial'nyj sajt: http://tn-grin.nat.tn/gringlobal/taxon/taxonomydetail?id=11759
19 «Cotoneaster microphyllus Wall. ex Lindl». Plants of the World Online. Royal Botanic Gardens, Kew.
20 «Cotoneaster mongolicus» Plants of the World Online. Royal Botanic Gardens, Kew.
21 Cotoneaster tenuipes in Chinese Plant Names @efloras.org
22 Cotoneaster karatavicus Pojark.- Plantarium. Rasteniya i lishajniki Rossii i sopredel'nyh stran: otkrytyj onlajn atlas i opredelitel' rastenij, oficial'nyj sajt: https://www.plantarium.ru/
23 Cotoneaster hjelmqvistii Flinck & B. Hylmö.- Plantarium. Rasteniya i lishajniki Rossii i sopredel'nyh stran: otkrytyj onlajn atlas i opredelitel' rastenij, oficial'nyj sajt: https://www.plantarium.ru/
24 Cotoneaster roseus was first described and published (as C. rosea) in Transactions of the Linnean Society of London. 20:46. 1846 "Cotoneaster roseus". Germplasm Resources Information Network (GRIN). Agricultural Research Service (ARS), United States Department of Agriculture (USDA). Retrieved August 24, 2011.
25 Pasport vida Cotoneaster oligantha - Bioraznoobrazie flory Kazahstana, oficial'nyj sajt: https://kazflora.kz
26 Kizil'nik chernoplodnyj: dekorativnaya i lechebnaya pol'za – DEKO, oficial'nyj sajt: https://dekorativnye.ru/kizilnik-chernoplodnyj.html
27 Lekarstvennye rasteniya (Rasteniya-celiteli): Sprav. posobie/A. F. Gammerman, G. N. Kadaev, A. A. YAcenko-Hmelevskij.— 4-e izd., ispr. I dop.— M.: Vyssh. shk., 1990.
28 «Spravochnik travnika»/ Vladimir Onishchenko – Moskva, 2010
29 Cotoneaster multiflorus Bunge.- Plantarium. Rasteniya i lishajniki Rossii i sopredel'nyh stran: otkrytyj onlajn atlas i opredelitel' rastenij, oficial'nyj sajt: https://www.plantarium.ru/
30 Kizil'nik chernoplodnyj - Cotoneaster melanocarpus - Ekologicheskij centr «Ekosistema» oficial'nyj sajt: http://ecosystema.ru/08nature/fruits/062.htm
31 Botanicheskoe resursovedenie: ucheb. posobie po speckursu / E.I. Dem'yanova; Perm. gos. un-t. – Perm', 2007. – 172 s.
32 PERSPEKTIVY ISSLEDOVANIYA KIZIL'NIKA CHERNOPLODNOGO I KIZIL'NIKA MNOGOCVETKOVOGO V KAZAHSTANE/ N.A.Rahimova, M.ZH. Kizatova, I.A. Barahunova, D.B. Dyusembekov / «AKTUAL'NYE VOPROSY SOVREMENNOJ NAUKI I OBRAZOVANIYA» sbornik statej XXVI Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii - g. Penza, 2023g
33 Krzemińska, B., Dybowski, M. P., Klimek, K., Typek, R., Miazga-Karska, M., Ginalska, G., & Szewczyk, K. D. S. (2022). Can extracts from the leaves and fruits of the cotoneaster species be considered promising anti-acne agents? Molecules, 27(9)
34 Kicel, A.; Kolodziejczyk-Czepas, J.; Owczarek, A.; Marchelak, A.; Sopinska, M.; Ciszewski, P.; Nowak, P.; Olszewska, M.A. Polyphenol-rich extracts from Cotoneaster leaves inhibit pro-inflammatory enzymes and protect human plasma components against oxidative stress in vitro.

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:
Рахимова Наргиз Ахметжановна докторант 1 курса по специальности 8D10102 «Фармация» НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан. Тел.: +77474650915, e-mail: nargiz02@inbox.ru, ORCID номер 0000-0003-4950-9951
Сакипова Зуриядда Бектемировна, д.фарм.н., профессор, декан Школы Фармации НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан.
Тел.: +7(777)2350202, e-mail: sakipova.z@kaznmu.kz, ORCID номер: 0000-0002-7024-1729
Кизатова Майгуль Жалеловна, д.т.н., профессор кафедры фармацевтической технологии, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан.
Тел.: +77052097299. e-mail: kizatova@mail.ru, ORCID номер: 0000-0002-6481-7410
Барахунова Ипархан Адильжановна, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан, тел:+77078785316

Авторлар туралы мәліметтер:
Рахимова Наргиз Ахметжановна 8d10102 "Фармация" мамандығы бойынша 1 курс докторанты " С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті" КЕАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.
Тел.: +77474650915, e-mail: nargiz02@inbox.ru, ORCID нөмірі 0000-0003-4950-9951
Сакипова Зуриядда Бектемировна, фарм.ғ.д., профессор, "Қазақ ұлттық медицина университеті" КЕАҚ Фармация мектебінің деканы. С. Д. Асфендияров", Алматы қ., Қазақстан Республикасы.
Тел.: +7 (777)2350202, e-mail: sakipova.z@kaznmu.kz, ORCID нөмірі: 0000-0002-7024-1729
Қизатова Майгүл Жалелқызы, т.ғ.д., фармацевтикалық технология кафедрасының профессоры, "Қазақ ұлттық медицина университеті" КЕАҚ. С. Д. Асфендияров", Алматы қ., Қазақстан Республикасы.
Тел.: +77052097299. e-mail: kizatova@mail.ru, ORCID нөмірі: 0000-0002-6481-7410
Барахунова Ипархан Әділжанқызы, "Қазақ ұлттық медицина университеті" КЕАҚ. С. Д. Асфендияров", Алматы қ., Қазақстан Республикасы, тел:+77078785316

Information about the authors:
Rakhimova Nargiz PhD student of the 1st course in the specialty 8D10102 "Pharmacy" Asfendiyarov Kazakh National Medical University , Almaty, Republic of Kazakhstan. Tel: +77474650915, e-mail: nargiz02@inbox.ru, ORCID number 0000-0003-4950-9951
Zuriyadda Sakipova, Doctor of Pharmacy, professor, dean of School of Pharmacy of Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan.
Tel: +7(777)2350202, e-mail: sakipova.z@kaznmu.kz, ORCID number: 0000-0002-7024-1729
Kizatova Maigul, Doctor of Technical Sciences, professor of the department of pharmaceutical technology, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Kazakhstan. Tel: +77052097299. e-mail: kizatova@mail.ru, ORCID number: 0000-0002-6481-7410
Barakhunova Iparkhan Adilzhanovna, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan, tel:+77078785316

Получена: 05.04.2023 / Принята: 07.04.2023 / Опубликована online: 31.08.2023
УДК 615.451. 16-07(574)
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.17.32.038

Н.С. Реметова [1], Х.И. Итжанова [1], М. Ю. Ишмуратова [2], А.С. Калиаскар [1]
[1]НАО «Медицинский университет Караганды», г.Караганда, Казахстан
[2]НАО Карагандинский университет имени Е.А. Букетова, г.Караганда, Казахстан

ИЗУЧЕНИЕ МИКРОСКОПИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ СЫРЬЯ ДУРНИШНИКА ОБЫКНОВЕННОГО (XANTHIUM STRUMARIUM L.), ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО НА ТЕРРИТОРИИ КАЗАХСТАНА

Резюме: Целью настоящей статьи является анатомическое изучение надземных и подземных органов дурнишника обыкновенного. Растение дурнишник обыкновенный обладает богатым химическим составом и широким спектром свойств: антисептическим, противовоспалительным, фунгицидным, потогонным, обезболивающим, жаропонижающим, антиспастическим, седативным. Подготовленные поперечные срезы и поверхностные препараты надземных и подземных органов Xanthium strumarium L., были исследованы с помощью микроскопа Альтами А2098. По итогам исследований определены особенности строения надземных и подземных органов лекарственного растения дурнишника обыкновенного, произрастающего на территории Казахстана. Определены диагностические признаки на микроскопическом уровне, травы дурнишника обыкновенного, могут найти применение в фармакогнозии для идентификации и подтверждения подлинности растительного сырья.
Ключевые слова: Xanthium strumarium L., микроскопический анализ, надземные органы, корневая система, диагностические признаки.

Реметова Н.С. [1], Итжанова Х.И.[1], Ишмуратова М.Ю.[2], Калиаскар А.С.[1]
[1]КеАҚ «Қарағанды медицина университеті», Қарағанды қаласы, Қазақстан
[2]КеАҚ Е.А.Бөкетов атындағы Қарағанды университеті, Қарағанды қаласы, Қазақстан

ҚАЗАҚСТАН АУМАҒЫНДА ӨСЕТІН КӘДІМГІ САРЫ СОЯУ (XANTHIUMSTRUMARIUM L.) ШИКІЗАТЫНЫҢ МИКРОСКОПИЯЛЫҚ ҚҰРЫЛЫМЫН ЗЕРТТЕУ

Түйін: Осы мақаланың мақсаты кәдімгі сары сояу шикізатының жер үсті және жер асты мүшелерін анатомиялық зерттеу болды. Кәдімгі сары сояу өсімдігінің химиялық құрамы бай және көптеген антисептикалық, қабынуға қарсы, фунгицидтік, диафоретикалық, анальгетиктер, антипастикалық, седативті қасиеттерге ие екеніне көз жеткіздік. Xanthium strumarium L. жер үсті және жер асты мүшелерінен дайындалған көлденең қималары мен беткі препараттары А2098 Альтами микроскопымен зерттелді. Зерттеу қорытындысы бойынша Қазақстан аумағында өсетін кәдімгі сары сояу өсімдігінің (Xanthium strumarium L.) жер үсті және жер асты мүшелерінің құрылымдық ерекшеліктері анықталды. Микроскопиялық деңгейде диагностикалық белгілері анықталды, өсімдік шикізатының түпнұсқалығын анықтау және растау үшін фармакогнозияда қолданыла алады.
Түйін сөздер: кәдімгі сары сояу, микроскопиялық талдау, жер үсті бөліктері, тамыр сабақтары, диагностикалық ерекшеліктері.

Remetova N. S.[1], Itzhanova Kh. I.[1], Ishmuratova M. Yu.[2], Kaliaskar A. S.[1]
[1]NJSC "Karaganda Medical University", Karaganda, Kazakhstan

STUDY OF THE MICROSCOPIC STRUCTURE OF XANTHIUM STRUMARIUM L. RAW MATERIALS, GROWING IN KAZAKHSTAN

Resume: The aim of this article was an anatomical study of aerial and underground organs of Xanthium strumarium L. The plant Xanthium strumarium L. has a rich chemical composition and a wide range of properties: antiseptic, anti-inflammatory, fungicidal, diaphoretic, analgesic, antipyretic, antispastic, sedative. Prepared cross sections and surface preparations of aerial and underground organs of Xanthium strumarium L., were studied using an Altami A2098 microscope. Based on the results of the study, the features of the structure of aerial and underground organs of the medicinal plant Xanthium strumarium L., growing in Kazakhstan, were determined. Diagnostic features at the microscopic level were determined, herb Xanthium strumarium L. can be used in pharmacognosy to identify and authenticate plant raw materials.
Keywords: Xanthium strumarium L., microscopic analysis, aerial organs, root system, diagnostic features.

Введение

Изучение лекарственных растений семейства астровых, или (сложноцветных (Asteraceae Dumort. - Compositae Giseke), с целью поиска возможностей практического использования является актуальной задачей отечественного фармацевтического производства. Растение дурнишник обыкновенный (Xanthium strumarium L.) накапливает широкий спектр биологически активных веществ, обладающих следующими видами биологической активности: антисептическая, противовоспалительная, фунгицидная, потогонная, обезболивающая, жаропонижающая, антиспастическая, и седативными свойствами [1]. Высокое содержание йода в траве позволяло применять данное растение для лечения зоба [2 - 3]. Одним из этапов фармакогностического исследования является изучение анатомического строения надземных и подземных органов растения с целью выявления диагностических признаков на микроскопическом уровне.

Цель исследования – микроскопическое исследование надземных и подземных органов дурнишника обыкновенного и идентификация диагностических признаков сырья.

Материалы и методы

Объектом исследования являлись надземные части (стебли, листья, черешки, соцветия, плоды) и подземные (корни) органы дурнишника обыкновенного, собранного в фазе плодоношения в окрестностях поселка Баскунчи, Панфиловского района Алматинской области. Время сбора: август-сентябрь 2022 г., координаты: 44°20′26″ с.ш. 80°22′56″ в.д. Видовая принадлежность была определена сотрудниками кафедры ботаники НАО «Карагандинский университет имени академика Е.А. Букетова».

Результаты и обсуждение

При выполнении анатомического исследования сухие образцы надземных и подземных органов размачивали в горячей воде и фиксировали в смеси глицерин-спирт-вода дистиллированная в соотношении 1:1:1 (смесь Флеминга-Штрауса) [4, 5], твердые части (корень, стебли) кипятили в 5 %-ном водном растворе гидроксида калия. Изготавливали поверхностные препараты и срезы вручную с помощью бритвенного лезвия. Осветление препаратов осуществляли при помощи глицерина.

Микроскопические фотографии поперечных срезов надземных и подземных органов получены с помощью микроскопа Альтами А2098 с цифровой окулярной камерой Альтами UCMOS03100KPA, фиксировали программой Altami Studio. Обработку фотографий выполняли в приложении Paint 11.2208.6.0. При описании анатомического строения использовали принципы, изложенные в трудах В.Н. Вехова, Л.И. Лотовой [6, 7].

Анатомическое строение. Стебель на поперечном срезе – округло-ребристый, пучкового типа (рис. 1). С наружной стороны стебель покрыт однослойным эпидермисом; клетки его многоугольные со слегка утолщенными и прямыми стенками. Под эпидермой располагается 2-3-слойная хлоренхима, прерывающаяся под ребрами участками уголковой колленхимы. Между коровой и проводящей зоной залегает однослойная эндодерма. Пучки коллатеральные, закрытого типа; по форме – двух типов: 1) крупные, яйцевидные; 2) более мелкие пучки округлой или овальный формы. В центре стебель заполнен рыхлыми клетками сердцевинной паренхимы с тонкими стенками. В паренхиме стебля встречаются немногочисленные мелкие друзы оксалата кальция.

Черешок листа на по перечнем срезе – округло-ребристый, с хорошо выраженной группой проводящих пучков (рисунок 2). С наружной стороны черешок покрыт 1-слойным эпидермисом, клетки его округло-прямоугольные. Под эпидермой располагается 2-3-слойная хлоренхима. Боковые части армированы пластинчатой колленхимой. Центральная часть заполнена паренхимой, в которой залегают участки проводящих пучков. Пучки коллатеральные, закрытого типа, яйцевидной формы, со всех сторон склеренхиматизированные.

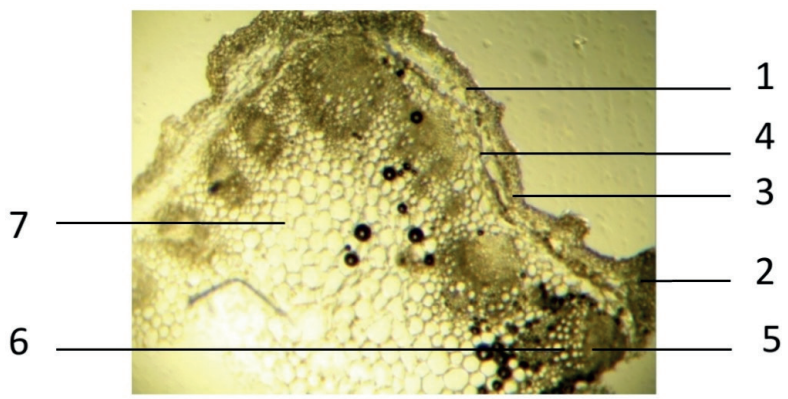


Рисунок 1 - Поперечный срез стебля Xanthium strumarium L. Фрагмент. Ув. 4х16
1 – эпидермис, 2 – колленхима, 3 – хлоренхима, 4 – эндодерма, 5 – флоэма, 6 – ксилема, 7 – сердцевинная паренхима

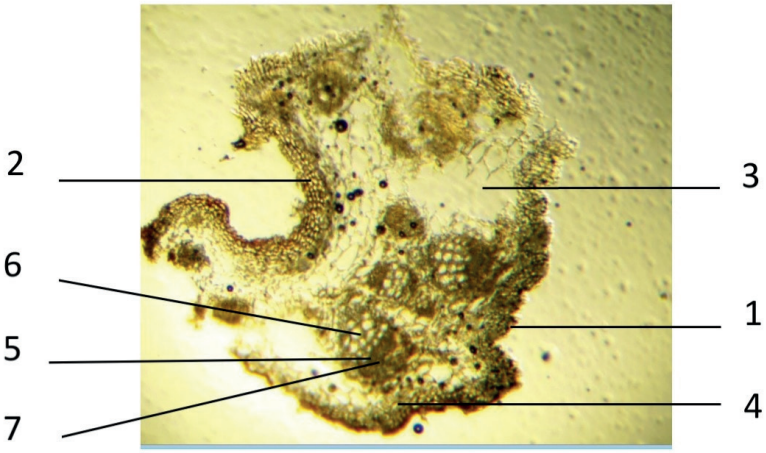


Рисунок 2 - Поперечный срез черешка Xanthium strumarium L. Ув. 4х16
1 – эпидермис, 2 – колленхима, 3 – мезофилл, 4 – хлоренхима, 5 – флоэма, 6 – ксилема, 7 – склеренхима

Корень на поперечном срезе – округлый, пучкового типа (рисунок 3). С наружной стороны корень покрыт перидермой, клетки его округло-прямоугольные. Коровая зона очень узкая, состоит из паренхимных клеток. Внутренняя часть представляет собой полиархный проводящий пучок,
состоящий из цепочек ксилемы с мелкими и крупными сосудами и участками флоэмы.
Лист дурнишники плоский, на поперечном срезе имеет дорзовентальное строение (рисунок 4). С верхней и нижней стороны лист покрывает однослойный эпидермис. На поверхности листа многочисленные эфирномасличные железки, состоящие из 8-10 выделительных клеток, расположенных в два ряда; при рассмотрении сверху железки видны в виде овальных образований с поперечной перегородкой. Вблизи жилок листа и в отдельных выделительных клетках железок видны мелкие друзы оксалата кальция. Мезофилл дифференцирован на губчатую и столбчатую ткани. Проводящие пучки округлые, коллатеральные, закрытого типа, погружены в толщу мезофилла, на границе столбчатой и губчатой ткани.
На поверхностном препарате листа с верхней и нижней стороны клетки овальной или округлой формы с извилистыми стенками (рисунок 5), плотно прилегающие друг к другу. С наружной стороны эпидермис покрыт слоем кутикулы, образующей складки вокруг трихом. По поверхности разбросаны многочисленные устьица, как с верхней, так и с нижней стороны; аномоцитного типа, форма – эллиптическая. С нижней стороны локализовали отдельные простые 1-2-клеточные трихомы, с верхней просматриваются округлые эфирно-масличные железки.
Плод дурнишника представляет собой семянку, кожура которого имеет крупные игольчатые выросты. На поперечном срезе иголка плоды характеризуется овальной формой (рис. 6). По периметру расположен 1-слойный эпидермис, под которым залегает сильно склеренхиматизированная паренхима. В паренхиме отмечены округлые вместилища.

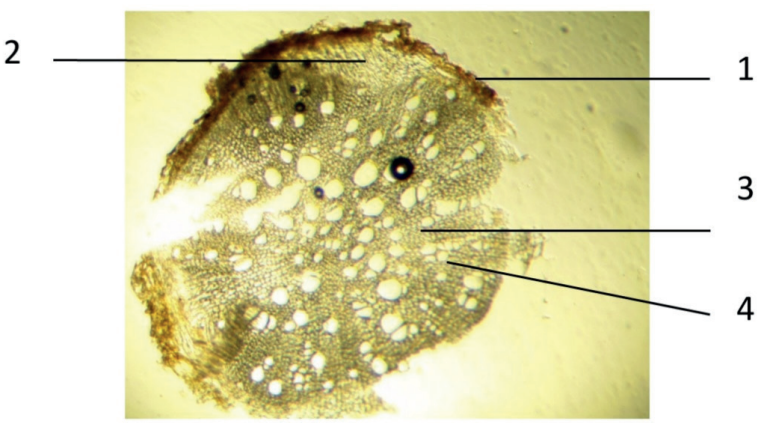
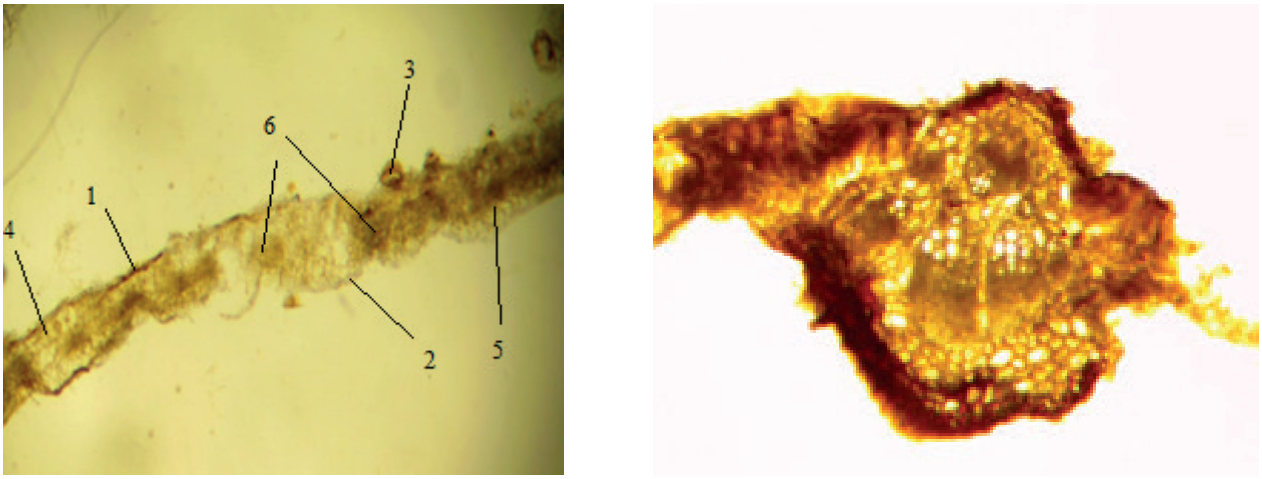
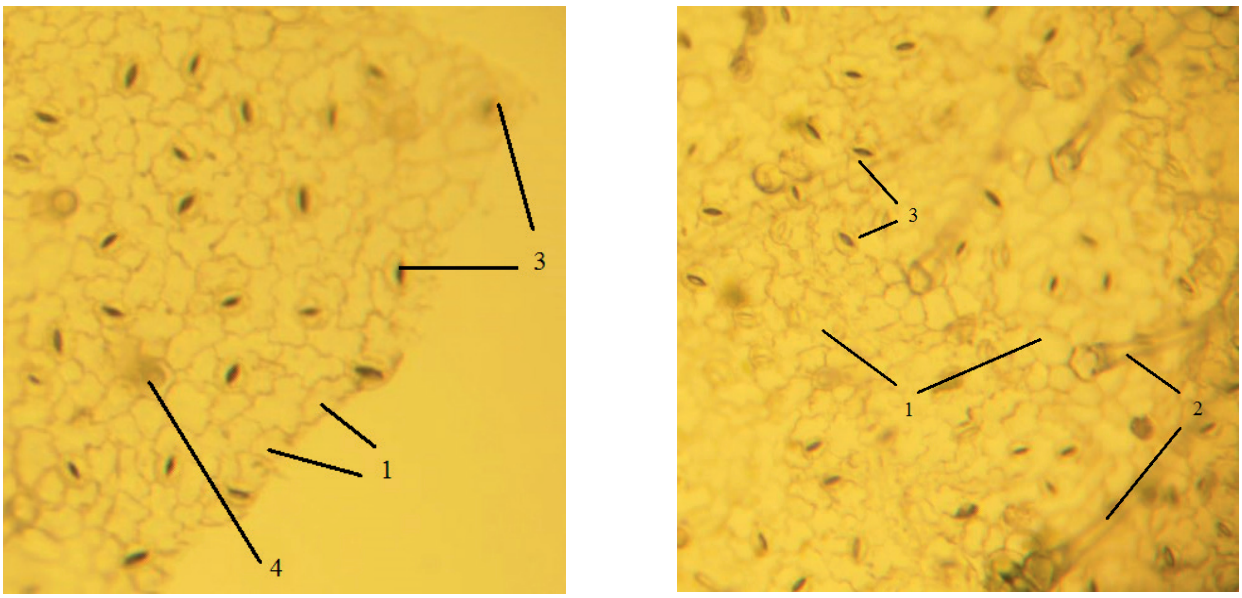


Рисунок 3 - Поперечный срез корня Xanthium strumarium. Ув. 4х16
1 – перидерма, 2 – коровая паренхима, 3 – ксилема, 4 – флоэма



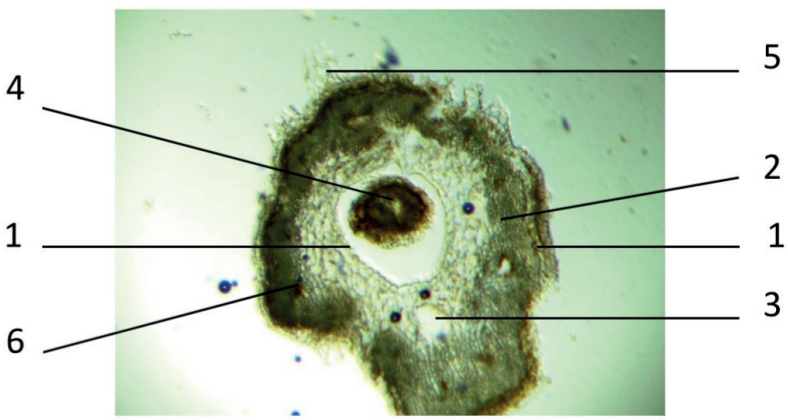
А Б

Рисунок 4 - Поперечный срез листа Xanthium strumarium (А) и фрагмент через среднюю жилку (Б). Ув. 16х10
1 – верхний эпидермис, 2 – нижний эпидермис, 3 – эфирно-масличная железка, 4 - столбчатый мезофилл, 5 – губчатый мезофилл, 6 – проводящий пучок



А Б

Рисунок 5 – Препарат верхнего (А) и нижнего (Б) эпидермиса листа Xanthium strumarium. Ув. 16х10
1 – основные клетки эпидермиса, 2 – трихимы, 3 – устьица, 4 – эфирно-масличные железки



1 – эпидермис, 2 – паренхима, 3 – вместилища, 4 – фрагмент семени, 5 – трихомы, 6 – друзы
Рисунок 6 - Поперечный срез иглы плода Xanthium strumarium L. Ув. 4х16

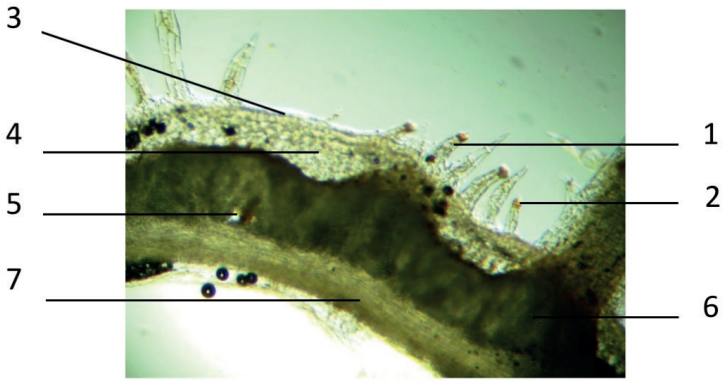


Рисунок 7 - Поперечный срез кожуры плода Xanthiumstrumarium L. Ув. 10х16
1– трихомы, 2 – железки, 3 – эпидермис, 4 – экзокарп, 5 – вместилища, 6 – мезокарп, 7 – эндокарп

Рисунок 8 - Поперечный срез семени Xanthium strumarium. Ув. 4х16
1 – эпидермис, 2 – проводящий пучок, 3 – эндосперм

Основная часть кожуры плода представлена на рисунке 7. Волоски простые разнообразного строения: двухклеточные тонкостенные волоски с пузыревидной клеткой в основании и заостренной конечной; тонкостенные гусеницеобразные волоски, иногда с отдельными спавшимися клетками, изогнутые, реже прямые; многоклеточные толстостенные волоски с грубо-бородавчатой поверхностью и заостренной конечной клеткой; многоклеточные толстостенные конусообразные волоски с грубо-бородавчатой поверхностью, у которых конечная клетка спадается и образует длинный носик. Встречаются многоклеточные толстостенные волоски с многоклеточным основанием.

Внутренняя часть семени (рисунок 8) заполнена плотными клетками эндосперма, состоящего из овальных или округлых клеток, светлоокрашенных.

Выводы.

Таким образом, впервые нами изучены особенности анатомического строения надземных и подземных органов дурнишника обыкновенного (Xanthium strumarium L.). Анализ полученных данных позволяет определить следующие микроскопические диагностические признаки: форма и строение клеток эпидермиса листа и плодов, черешков, корней и семян, расположение эфирно-масличных железок и волосков, строение листа, стебли черешков и корней на поперечном срезе, форма проводящих пучков.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1 Бушуева Г.Р. Дурнишник обыкновенный (Xanthiumstrumarium L.) - перспективный источник биологически активных соединений // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. - 2017; Т.16, № 2. - С. 36-46.
2 Бушуева Г.Р., Стрелкова Л.Б., Кондакова Н.В. Исследование биологической активности дурнишника обыкновенного травы, экстракта сухого и отдельных фракции с применением специфических ферментных биотест-систем в условиях invitro.// Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. - 2016. Т.19; № 6. - С.25-29.
3 Сидельникова М.К., Савина А.А., Шейченко В.И. Бушуева Г.А. Изучение химического состава травы дурнишника обыкновенного (XanthiumstrumariumL.) // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2018; Т.21, №10. - С. 29-36.
4 Прозина М.Н. Ботаническая микротехника. - Москва, 1960. - 206 с.
5 Долгова А.А., Ладыгина Е.Я. Руководство к практическим занятиям по фармакогнозии. - Москва, 1977. - 255 с.
6 Вехов В.Н., Лотова Л.И., Филин В.Р. Практикум по анатомии и морфологии высших растений. - Москва: МГУ, 1980. - 560 с.
7 Лотова Л.И. Ботаника: Морфология и анатомия высших растений. Москва: КомКнига, 2007. - 512 с.

REFERENCES:

1 Bushueva G.R. Common Durnishnik (Xanthium strumarium L.) is a promising source of biologically active compounds // Issues of quality assurance of medicines. 2017; Vol.16, No. 2. pp. 36-46.
2 Bushueva G.R., Strelkova L.B., Kondakova N.V. Investigation of the biological activity of common durnishnik grass, dry extract and individual fractions using specific enzyme biotest systems in vitro // Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2016; Vol.19, No. 6. pp. 25-29.
3 Sidelnikova M.K., Savina A.A., Sheichenko V.I. Bushueva G.A. The study of the chemical composition of the grass of the common durnishnik (Xanthium strumarium L.) // Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2018; Vol.21, No. 10. pp. 29-36.
4 Prozina M.N. Botanical microtechnics. Moscow, 1960. 206 p
5 Dolgova A.A., LadyginaE.Ya. Guide to practical classes in pharmacognosy. Moscow, 1977; 255 p.
6 Vekhov V.N., Lotova L.I., Filin V.R. Workshop on anatomy and morphology of higher plants. Moscow: Moscow State University, 1980; 560 p.
7 Lotova L.I. Botany: Morphology and anatomy of higher plants. Moscow: KomKniga, 2007; 512 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.

Авторлар туралы мәліметтер:
Реметова Назигүл Сериковна; 1 курс докторанты , фармация Мектебінің профессор ассистенті; Коммерциялық емес акционерлік қоғам «Қарағанды медицина университеті» remetnaziko@mail.ru, Қарағанды қаласы, Қазақстан, 87786963104 https://orcid.org/0000-0002-5345-6218
Итжанова Хорлан Искожиевна; Қазақстан Республикасы Ұлттық ғылым академиясының корреспондент-мүшесі, фармацевтика ғылымдарының докторы, Фармация мектебінің профессоры; Коммерциялық емес акционерлік қоғам «Қарағанды медицина университеті»; Қарағанды қаласы, Қазақстан. https://orcid.org/0000-0001-5682-5501
Ишмуратова Маргарита Юлаевна, ботаника кафедрасының профессоры, б.ғ. к., профессор Коммерциялық емес акционерлік қоғамы "Е.А.Бөкетов атындағы Қарағанды университеті", Қарағанды қ., Қазақстан. https://orcid.org/0000-0002-1735-8290
Қалиасқар Ақбота Сұлтанғазықызы; "фармацевтикалық өндіріс технологиясы"мамандығы бойынша 4 курс студенті, Коммерциялық емес акционерлік қоғамы "Қарағанды медицина университеті", Қарағанды қ., Қазақстан.

Сведения об авторах:
Реметова Назигуль Сериковна; докторант 1 года обучения, Школа фармации, НАО «Медицинский университет Караганды»; remetnaziko@mail.ru, г.Караганда, Казахстан, 87786963104 https://orcid.org/0000-0002-5345-6218
Итжанова Хорлан Искожиевна; профессор Школы фармации, доктор фармацевтических наук, член-корр. НАН РК, Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Караганды», г.Караганда, Казахстан.https://orcid.org/0000-0001-5682-5501
Ишмуратова Маргарита Юлаевна, профессор кафедры ботаники, к.б.н., профессор Некоммерческое акционерное общество «Карагандинский университет имени Е.А. Букетова», г.Караганда, Казахстан. https://orcid.org/0000-0002-1735-8290
Калиаскар Ақбота Сұлтангазықызы; студент 4 курса по специальности «Технология фармацевтического производства»,Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Караганды» г.Караганда, Казахстан.

Information about the authors:
Nazigul S. Remetova; 1-year doctoral student, School of Pharmacy, Non - commercial Joint Stock Company "Medical University of Karaganda"; remetnaziko@mail.ru , Karaganda, Kazakhstan, 87786963104 https://orcid.org/0000-0002-5345-6218
Khorlan I. Itzhanova; Corresponding Member of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of the School of Pharmacy; Non-commercial joint stock company «Karaganda Medical University», School of Pharmacy, Karaganda, Kazakhstan. https://orcid.org/0000-0001-5682-5501
Margarita Y. Ishmuratova, Professor of the Department of Botany, PhD, Professor Non- commercial Joint Stock Company " E.A. Buketov Karaganda University ", Karaganda, Kazakhstan. https://orcid.org/0000-0002-1735-8290
Akbota S. Kaliaskar; 4th year student in the specialty "Technology of pharmaceutical production", Non - commercial Joint Stock Company "Medical University of Karaganda", Karaganda, Kazakhstan.

Получена: 04.04.2023 / Принята: 28.08.2023 / Опубликована online: 31.08.2023
УДК: 615.32:616.517
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.66.79.039

А.Е.Рустемкулова[1], Б.Г. Махатова[1], У.М. Датхаев[1], Б.Н. Садыков[2]
[1]НАО "Казахский Национальный медицинский университет" им.С.Д.Асфендиярова, Алматы, Казахстан
[2]КГП на ПХВ "Городская клиническая больница №5", Алматы, Казахстан

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ ДЛЯ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА

Резюме: Псориаз является одним из самых распространенных дерматозов, которым страдает от 1 до 5 % населения планеты. Хотя существует несколько методов лечения псориаза, ни одно конкретное лекарство не претендует на удовлетворительное и полное излечение. Болезнь значительно ухудшает качество жизни, снижая работоспособность, что в свою очередь определяет не только медицинскую, но и социальную значимость проблемы. Сообщалось также, что широкий спектр синтетических терапевтических средств вызывает псориаз в качестве побочного эффекта [1]. Растительные препараты в силу их безопасной природы и легкой доступности могут быть использованы в качестве потенциальных антипсориатических компонентов.

Целью статьи является изучение и описание патогенеза псориаза, а также определение различных растительных ресурсов, которые, как известно, обладают антипсориатическим потенциалом. Необходимо провести более научное исследование этих растительных ресурсов, чтобы разработать мощную, безопасную и надежную терапию. Одними из перспективных лекарственных растений для лечения псориаза являются зверобой продырявленный и псоралея костянковая, содержащие в своем составе действующие вещества способные воздействовать на основные признаки проявления псориаза, такие как зуд, пролиферация патогенных клеток, а также воспалительные процессы на поверхности кожного покрова. В ходе анализа было проведено прогнозирование фармакологических эффектов действующих веществ в составе выбранных лекарственных растений. Зверобой продырявленный изучен довольно давно и применяется в медицине в качестве местного ранозаживляющего средства, а также при ожогах [2]. В своем составе содержит липофильный флороглюцин производное гиперфорина, которое обладает антибактериальным, противовоспалительным, а также свойством, способствующим дифференцировке кератиноцитов. Псоралея костянковая представляет собой прямостоячее однолетнее травянистое растение. Широкое использование псоралеи на Востоке в качестве лекарственного средства в традиционной китайской и индийской медицине, обусловлено его положительным воздействием при лечении различных кожных заболеваний, таких как псориаз, лейкодерма и проказа [3]. Фотосенсибилизирующее действие фурокумаринов послужило тому, что псоралея широко применяется в современной медицине для терапии проявлений псориаза и витилиго, а также алопеции, акне и лепры [4].

Ключевые слова: псориаз, воспаление, растительные препараты, пролиферация, зверобой продырявленный, псоралея костянковая

А. Е. Рустемқулова[1], Б. Г. Махатова[1], У. М. Датхаев[1], Б. Н. Садықов[2]
[1]"С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті" КЕАҚ, Алматы, Қазақстан
[2]"№5 Қалалық клиникалық аурухана " ШЖҚ КМК, Алматы, Қазақстан

ПСОРИАЗДЫ ЖЕРГІЛІКТІ ЕМДЕУ ҮШІН ДӘРІЛІК ӨСІМДІК ШИКІЗАТЫН ҚОЛДАНУ ПЕРСПЕКТИВАЛАРЫ

Аннотация
Псориаз-бұл тұрақты емдеуге жауап бермейтін иммундық қабыну ауруы. Псориазды емдеудің бірнеше әдісі болғанымен, бірде-бір дәрі қанағаттанарлық және толық емдеуді талап етпейді. Сондай-ақ, синтетикалық терапияның кең спектрі жанама әсер ретінде псориазды тудыратыны туралы хабарланды [1]. Қауіпсіз табиғаты мен оңай қол жетімділігіне байланысты шөптен жасалған дәрілерді потенциалды антипсориатикалық компоненттер ретінде пайдалануға болады.
Мақаланың мақсаты псориаздың таралу және белсендіру механизмін зерттеу және антипсориатикалық әлеуеті бар белгілі әртүрлі өсімдік ресурстарын анықтау болып табылады. Қуатты, қауіпсіз және сенімді терапияны дамыту үшін осы өсімдік ресурстарына ғылыми зерттеулер жүргізу қажет. Псориазды емдеуге арналған перспективалы дәрілік өсімдіктердің бірі - Hypericum perforatum және Psoralea drupacea, Құрамында Псориаз көріністерінің негізгі белгілеріне әсер ететін белсенді заттар бар, мысалы, қышу, патогендік жасушалардың көбеюі, сондай-ақ терінің бетіндегі қабыну процестері. Талдау барысында таңдалған дәрілік өсімдіктердің құрамындағы белсенді заттардың фармакологиялық әсерлерін болжау жүргізілді. Hypericum perforatum біраз уақыттан бері зерттеліп келеді және медицинада жергілікті жараларды емдейтін құрал ретінде, сондай-ақ күйік кезінде қолданылады [2]. Оның құрамында липофильді флороглюцин бар гиперфорин туындысы, ол бактерияға қарсы, қабынуға қарсы, сонымен қатар кератиноциттердің дифференциациясына ықпал ететін қасиетке ие. Psoralea drupacea, бір жылдық шөптесін өсімдік. Аққурайды шығыста дәстүрлі қытай және үнді медицинасында дәрілік зат ретінде кеңінен қолдану оның псориаз, лейкодерма және алапес сияқты әртүрлі тері ауруларын емдеудегі оң әсеріне байланысты [3]. Фурокумариндердің фотосенсибилизациялық әсері псоралеяның қазіргі медицинада псориаз және витилиго көріністерін, сондай-ақ алопецияны, безеуді және алапесті емдеу үшін кеңінен қолданылуына қызмет етті [4].
Түйінді сөздер: псориаз, қабыну, шөптік препараттар, пролиферация, Аққурай

A.E.Rustemkulova[1], B.G. Makhatova[1], U.M. Datkhaev[1], B.N. Sadykov[2]
[1]NAO "Kazakh National Medical University" named after S.D.Asfendiyarov, Almaty, Kazakhstan
[2]KGP on PCV "City Clinical Hospital No. 5" , Almaty, Kazakhstan

PROSPECTS FOR THE USE OF MEDICINAL PLANT RAW MATERIALS FOR THE LOCAL TREATMENT OF PSORIASIS

Resume: Psoriasis is an immune-mediated inflammatory disease that does not respond to permanent treatment. Although there are several methods of treating psoriasis, no specific medicine claims to be a satisfactory and complete cure. It has also been reported that a wide range of synthetic therapeutics causes psoriasis as a side effect [1]. Herbal preparations, due to their safe nature and easy availability, can be used as potential antipsoriatic components.
The purpose of the article is to study the mechanism of the spread and activation of psoriasis, as well as to identify various plant resources that are known to have antipsoriatic potential. It is necessary to conduct a more scientific study of these plant resources in order to develop a powerful, safe and reliable therapy. One of the promising medicinal plants for the treatment of psoriasis are St. John's wort and psoralea bonefish, containing active substances that can affect the main signs of psoriasis, such as itching, proliferation of pathogenic cells, as well as inflammatory processes on the surface of the skin. During the analysis, the pharmacological effects of active substances in the composition of selected medicinal plants were predicted. St. John's wort has been studied for a long time and is used in medicine as a local wound healing agent, as well as for burns [2]. It contains lipophilic phloroglucin, a derivative of hyperforin, which has antibacterial, anti-inflammatory, and also a property that promotes the differentiation of keratinocytes. Psoralea boneberry is an erect annual herbaceous plant. The widespread use of psoralea in the East as a medicinal product in traditional Chinese and Indian medicine is due to its positive effect in the treatment of various skin diseases, such as psoriasis, leukoderma and leprosy [3]. The photosensitizing effect of furocoumarins has led to the fact that psoralea is widely used in modern medicine for the treatment of manifestations of psoriasis and vitiligo, as well as alopecia, acne and leprosy [4].
Keywords: psoriasis, inflammation, herbal preparations, proliferation, St. John's wort, bone psoralea

Введение. Псориаз - это сложное многофункциональное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся активацией Т-клеток (т-лимфоцитов), аномальной пролиферацией кератиноцитов, локальными сосудистыми изменениями и активация нейтрофилов. Это распространенное заболевание кожи, которое может вызывать зуд и болезненность; от 1,5% до 3% людей в мире страдают псориазом. Кожа - самый большой орган человеческого тела, занимающий общую площадь около 2 м2. Будучи наиболее подверженной воздействию внешней среды частью, она более подвержена вредному воздействию радиации и ультрафиолетовых

лучей [5]. Любая патология, затрагивающая кожу, является предметом косметической заботы.

Воспаление является частью иммунной реакции организма и является конечным результатом окислительного стресса в любой части тела. Среди различных воспалительных заболеваний псориаз имеет более тяжелую форму, хотя и не является инфекционным. Наиболее пораженными частями при псориазе являются кожа, ногти и суставы. Это относится к папулоплоскоклеточным заболеваниям. Здесь внешний слой кожи, то есть эпидермис, перемещается к поверхности, а затем постоянно отделяется от кожи. Образование кожицы затрагивает значительно более высокую скорость текучести. Название псориаз происходит от греческого языка, что означает "грубо зудящее состояние" (psora: "зуд", sis: "действие"). Псориаз - это иммуноопосредованное заболевание, при котором нормальная клетка кожи ошибочно принимается за патоген и посылает ошибочный сигнал, который вызывает избыточную выработку новых клеток кожи. Это также наследственное заболевание, но способ его передачи по-прежнему непредсказуем. Как правило, это пожизненное заболевание, которое не поддается постоянному лечению, но для контроля тяжести вызываемых им симптомов могут быть применены различные методы лечения [6].

Поскольку системное лечение дерматологических проблем сопряжено с потенциальными побочными эффектами, местное применение является предпочтительным способом из-за более высокой комплаентности и удовлетворенности пациента. Обычно клетки кожи отмирают и заменяются новыми каждые три-четыре недели. При псориазе организм начинает вырабатывать новые клетки кожи быстрее, чем обычно, и они скапливаются на коже в виде приподнятых участков. Это связано с иммунным ответом, который является способом, с помощью которого организм борется с болезнями и заживляет раны. При псориазе иммунная система запускает реакцию, даже если нет инфекции или раны, подлежащей заживлению. Причины, по которым он это делает, до конца не поняты, но в основном это вызвано вариациями в генах.

По статистике в Казахстане среди официально регистрируемых дерматозов псориаз входит в тройку самых распространенных кожных патологий после дерматофитии и атопического дерматита, с показателем 30,1 на 100 тыс. населения [7].

Методы. В обзор были включены статьи, опубликованные на русском и английском языке. Поиск был ограничен периодом с 2010 по 2022 год. В центре внимания были статьи, опубликованные в научных журналах, прошедшие процедуру рецензирования, подтверждающую ее качество. Для прогноза потенциальных фармакологических эффектов исследуемых соединений использовали компьютерную программу PASS (от англ. prediction of activity spectra for substances) версии 2019 (ИБМХ им. В. Н. Ореховича; Россия) [8,9], позволяющую оценить вероятный профиль биологической активности по структурной формуле органического соединения. Оценка основана на анализе связей «структура–активность» обучающей выборки, включающей в себя более миллиона структур веществ, исследованных на биологическую активность.

Терапия псориаза. Доступные методы лечения включают смягчающие средства местного действия, увлажняющие кремы, смолы, антралин, кортикостероиды местного действия, аналоги витамина А и аналоги витамина D, системное лечение включает кортикостероиды, метотрексат, циклоспорин, этретинат, иммуномодуляторы, гидроксимочевину. Фототерапия и фотохимиотерапия являются недавно разработанными методами лечения этого расстройства.

Назначаемые синтетические препараты для лечения псориаза связаны с различными неблагоприятными побочными эффектами, поэтому исследователи по всему миру ищут новые, эффективные и безопасные препараты из природных ресурсов [10].

Взаимосвязь между человеком, растением и продуктами растительного происхождения очень давняя. Растения использовались человеком в терапевтических целях при различных физиологических расстройствах, начиная от воспаления и заканчивая опасными для жизни заболеваниями, такими как рак. В последнее время ВОЗ также продвигает препараты растительного происхождения из-за их терапевтических преимуществ наряду с безопасностью.

Поскольку лекарственные растения нетоксичны и легко доступны по цене, они играют жизненно важную роль в фармакологических исследованиях и разработке лекарств [11]. Растительные компоненты используются непосредственно в качестве терапевтических средств и в качестве исходных материалов для синтеза лекарств из-за их лечебной ценности. Предварительные исследования антипсориатической активности должны быть проведены на неочищенных экстрактах традиционно используемых и перспективных в медицине растений.

Растительные лекарственные средства не имеют большего количества побочных эффектов по сравнению с синтетическими препаратами. Фитотерапия легкодоступна и проста в использовании при лечении. Сегодня растительные ресурсы играют очень важную роль в лечении кожных и воспалительных заболеваний. Некоторые исследования показывают, что симптомы псориаза можно облегчить, изменив рацион питания и образ жизни. Период голодания, низкоэнергетическая диета и вегетарианская диета улучшили симптомы псориаза. В некоторых процедурах с добавлением рыбьего жира проявляется благоприятный эффект благодаря наличию омега - 3 жирных кислот и витамина Е. Каннабис также предлагается для лечения псориаза благодаря противовоспалительным свойствам его канабиноидов и их регулирующему действию на иммунную систему [12]. Также нами будут предпри-

няты попытки включить химические компоненты, выделенные из различных растений, ответственных за антипсориатическую активность, и их возможный механизм действия.

Перспективным для лечения псориаза является растительное сырье, которое содержит компоненты, обладающие антипролиферативной, антиангиогенной, противовоспалительной,иммуномодулирующей, антиоксидантной активностью.

Таким образом псориаз можно охарактеризовать по следующим основным признакам, это: зуд, воспаление кожных покровов, пролиферация патогенных клеток [13]. На каждый из данных признаков можно воздействовать определенным действующим компонентом, выделяемым из лекарственного растительного сырья (Рисунок 1).

Рисунок 1. Характеристика псориаза и лекарственные растения, содержащие в своем составе активные компоненты, помогающие воздействовать на определенный признак.

В ходе проведения анализа литературных данных о лекарственных растений произрастающих в Республике Казахстан, обладающих значительной сырьевой базой, а также имеющих данные о применении в дерматологической практике, нами были отобраны два растения, это зверобой продырявленный (Hypericum perforatum L.) и псоралея костянковая (Psoralea drupacea Bge.).

ЗВЕРОБОЙ ПРОДЫРЯВЛЕННЫЙ (HYPERICUM PERFORATUM L.)

Трава зверобоя, как известно содержит целый спектр действующих веществ, среди которых доминируют антраценпроизводные, содержание которых связывают с выраженной антимикробной активностью препаратов. Доказано, что активные компоненты Hypericum perforatum L. способствуют заживлению ран. улучшают регенерацию кожи, поэтому потенциально могут использоваться в составах лечебно-профилактических средств для ухода за кожей [14].

ПСОРАЛЕЯ КОСТЯНКОВАЯ (PSORALEA DRUPACEA BGE.).

Многолетнее растение. Стебель травянистый, высотой 50—150 см; листья черешковые, овальные, крупно-неправильно-зубчатые, часто с двумя боковыми листочками; цветки грязно-лиловые, в длинных пазушных кистях; плоды — бобы, овальные, почковидные, густомохнатые, длиной 5—6 мм.

Распространена в Средней Азии. Растет в районах предгорных пустынь, часто огромными зарослями (аккурайные полупустыни). В Казахстане Psoralea широко распространена в предгорьях и низкогорьях Западного Тянь-Шаня, встречаясь на хребтах Каратау, Кар- жантау, Угамском и Таласском районах, в песках Моюнкумы и Кызылкумы, а также в предгорьях Чу-Илийских гор [15].

Псоралены — линейные фурокумарины растительного или синтетического происхождения, сенсибилизирующие биологические объекты к действию ближнего ультрафиолетового излучения (УФ-А-излучения, 320–400 нм). Фотосенсибилизирующее действие псораленов широко используют в медицине при PUVA-терапии (от англ. psoralenu UV-A) или экстракорпоральном фотоферезе с целью лечения таких заболеваний, как псориаз, витилиго, атопический дерматит, экзема, кожная Т-клеточная лимфома, склеродермия (системный склероз), реакция «трансплантат против хозяина» и ряда других патологий. Согласно современным представлениям, PUVA-терапия и фотоферез основаны на антипролиферативном и проапоптотическом эффектах в отношении кератиноцитов и иммунокомпетентных клеток, а также индукции иммуносупрессии, т. е. по сути указанные способы лечения являются фотохимио- и фотоиммунотерапевтическими [16].

Таким образом был проведен прогноз потенциальных фармакологических эффектов с помощью компьютерной программы PASS. Компьютерная программа PASS (от англ. prediction of activity spectra for substances) позволяет оценить вероятный профиль биологической активности по структурной формуле органического соединения.

Использованная версия программы PASS (PASS 2019) прогнозирует более 5000 видов биологической активности, включая терапевтические эффекты, 3818 механизмов действия, побочные эффекты со средней точностью около 95%.

В качестве входной информации в программе PASS использовали информацию о структурной формуле молекулы, представленную в виде файла в формате Molfile. В качестве выходной информации получали список прогнозируемых видов активности с оценкой вероятности наличия каждого вида активности Pa и вероятности отсутствия каждого вида активности Pi, которые могут принимать значения в диапазоне от нуля до единицы. Чем больше для соответствующей активности прогнозируется величина Pa и чем меньше величина Pi, тем больше шанс обнаружить данную активность в эксперименте (Рисунок 2), (Таблица 1,2,3).

Рисунок 2. Схема ввода данных в программу PASS

Таким образом было произведено обоснование выбора растительной субстанции (Таблица 4)

Выводы. Псориаз - это сложное многофункциональное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся активацией Т-клеток, локальными сосудистыми изменениями, аномальной пролиферацией кератиноцитов и активацией нейтрофилов. Синтетические препараты, используемые для лечения псориаза, имеют побочные эффекты, и было замечено, что некоторые синтетические препараты оказывают побочное действие на псориаз. В этом случае очевидной альтернативой является растительное натуральное средство, которое безопасно и столь же эффективно, как и синтетический препарат. В этой статье на основе традиционных знаний и отчетов различных исследователей были выделены несколько растительных источников.

Таблица 1 - фармакологическая активность гиперицина

Фармакологический эффект	Pa / Pi
Антисеборейный	0,810/0,017
Антипсориатическое	0,807/0,011
Восстанавливающий (reductant)	0,739/0,005
Антимутагенный	0,722/0,005
Alopecia treatment	0,673/0,009
Вазопротекторное	0,623/0,017
Радиосенсебилизирующее	0,618/0.011
Антисептическое	0,610/0,007
Цитостатическое	0,536/0,020
Противоинфекционное	0,507/0,022
Skin irritation, inactive	0,497/0,016
Хемосенсибилизирующее	0,433/0,37
Противовоспалительный	0,426/0,083
Кардиопротекторное	0,426/0,083
Цитопротекторное	0,422/0,087
Противовирусное	0,421/0,027
Противоопухолевый	0,407/0,042
Антиоксидантное	0,398/0,012
Антибактериальное	0,390/0,032

Таблица 2 - Фармакологическая активность псоралена

Фармакологический эффект	Pa / Pi
Антипролиферативное	0,870/0,003
Спазмолитический	0,832/0,001
Фотосенсебилизирующий	0,832/0,001
Радиопротекторный	0,704/0,010
Вазопротекторный	0,656/0,014
Противовоспалительный	0,644/0,024
Спазмолитический	0,632/0,012
Противозудный (Antipruritic)	0,529/0,028
Противоопухолевый	0,491/0,005
Цитостатический	0,506/0,024
Антисептический	0,488/0,014
Антиоксидантное	0,464/0,008
Антипсориатический	0,471/0,028
Спазмолитическое	0,432/0,020
Хемопротекторное	0,393/0,024
Alopecia Treatment	0,422/0,091
Противовирусное	0,347/0,023
Антибактериальное	0,328/0,050
Dermatologic	0,331/0,073
Антимутагенный	0,304/0,047
Skin whitener	0,264/0,014

Таблица 3 - Фармакологическая активность ангелицина

Фармакологический эффект	Pa / Pi
Спазмолитический	0,825/0,004
Противозудный	0,806/0,006
Фотосенсибилизирующий	0,757/0,005
Вазопротекторный	0,665/0,013
Антисептический	0,654/0,006
Радиопротекторный	0,625/0,014
Гепатопротекторный	0,595/0,013
Противоопухолевый	0,581/0,049
Цитостатический	0,546/0,019
Противовоспалительный	0,520/0,051
Антипротозойный	0,480/0,027
Антиоксидантный	0,457/0,008
Противовирусный	0,464/0,036
Антимутагенный	0,455/0,044
Антиканцерогенный	0,336/0,037
Антибактериальный	0,360/0,040

Таблица 4 - Состав растительной субстанции

Название лекарственного растения	Зверобой продырявленный	Псоралея костянковая
Латинское название	Hypericum perforatum L.	Psoralea drupaea Bge.
Основное действующее вещество	Гиперицин (антраценпроизводное)	Псорален Ангелицин (фурокумарины)
Структурная формула	Гиперицин	Псорален Ангелицин

Таким образом, была установлена актуальность создания новых эффективных препаратов на растительной основе для лечения псориаза, что послужит в перспективе решением социальной проблемы пациентов, имеющих диагноз псориаз. В качестве потенциальных растений для создания эффективных лекарственных препаратов были предложены псоралея костянковая (Psoralea drupaea Bge.) и зверобой продырявленный (Hypericum perforatum L.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Traub et al., 2007, Bell et al., 2002
2 Najafizadeh, P., Hashemian, F., Mansouri, P., Farshi, S., Surmaghi, M.S., Chalangari, R., 2012. The evaluation of the clinical effect of topical St Johns wort (Hypericum perforatum L.) in plaque type psoriasis vulgaris: a pilot study. Australas. J. Dermatol. 53, 131–135
3 Khushboo et al., 2010
4 Khan, Kumar, Mahamood, Gawade, & Gautam (2014); Shamsi et al., 2019
5 Prabha et al., 2013; Nabi et al., 2017
6 Hadgraft J (2001) Skin, the final frontier. Int J Pharm. 224(1-2): 1-18.
7 Traub et al., 2007, Bell et al., 2002
8 Абишев А.Т. Динамика заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в Республике Казахстан в период с 2014-2020 гг. Вопросы дерматологии и венерологии, No1-2/2021
9 Филимонов Д. А., Лагунин А. А., Глориозова Т. А., Рудик А. В., Дружиловский Д. С., Погодин П. В. и др. Предсказание спектров биологической активности органических соединений используя веб-ресурс PASS Online. Химия гетероциклических соединений. 2014; 50 (3): 483–99. DOI: 10.1007/s10593-014-1496-1.
10 Филимонов Д. А., Дружиловский Д. С., Лагунин А. А., Глориозова Т. А., Рудик А. В. и др. Компьютерное прогнозирование спектров биологической активности химических соединений: возможности и ограничения. Biomedical Chemistry: Research and Methods. 2018; 1 (1): e00004. DOI: 10.18097/BMCRM00004.
11 Del Rosso JQ, Kim GK (2010) The rationale behind topical vitamin D analogs in the treatment of psoriasis: where does topical calcitrol fit in? J Clin Aesthetic Derm. August. 3(8): 46-53.
12 Masood E (1997) Medicinal plants threatened by over-use. Nature 385 (6617): 570.
13 (Bhuchar et al., 2012, Brown et al., 1998, Brown et al., 2004; Farber et al., 1986; Koo et al., 1998, Mantle и др., 2001; Дэн и др., 2013).

14 Topical herbal medicine combined with pharmacotherapy for psoriasis: A systematic review and meta-analysis Deng, Shiqiang Archives of Dermatological Research 2013 179-189 305 (3)
15 Singh SK, Chouhan HS, Sahu AN, Narayan G (2015) Assessment of in vitro anti-psoriatic activity of selected Indian medicinal plants Pharmaceutical Biology 53(9): 1295-1301.
16 Gidwani, B., Alaspure, R. N., Duragkar, N. J., Singh, V., Rao, S. P., & Shukla, S. S. (2010). Evaluation of a novel herbal formulation in the treatment of eczema with Psoralea corylifolia. Iranian Journal of Dermatology, 13(4), 122–127.
17 Ahmed, S. A., & Baig, M. M. V. (2014). Biotic elicitor enhanced production of psoralen in suspension cultures of Saudi Journal of Biological Sciences, 21(5), 499-504. https://doi. org/10.1016/j.sjbs.2013.12.008.

REFERENCES

1 Traub et al., 2007, Bell et al., 2002
2 Najafizadeh, P., Hashemian, F., Mansouri, P., Farshi, S., Surmaghi, M.S., Chalangari, R., 2012. The evaluation of the clinical effect of topical St Johns wort (Hypericum perforatum L.) in plaque type psoriasis vulgaris: a pilot study. Australas. J. Dermatol. 53, 131–135
3 Khushboo et al., 2010
4 Khan, Kumar, Mahamood, Gawade, & Gautam (2014); Shamsi et al., 2019
5 Prabha et al., 2013; Nabi et al., 2017
6 Hadgraft J (2001) Skin, the final frontier. Int J Pharm. 224(1-2): 1-18.
7 Traub et al., 2007, Bell et al., 2002
8 Abishev A.T. Dinamica zabolevayemosti boleznyami kozhi i podkozhnoi kletchatki v Respublice Kazakhstan v period s 2014-2020 gg. Voprosy dermatologii i venerologii, No1-2/2021
9 Filimonov D.A., Lagunin A.A., Gloriozova T.A., Rudik A.B., Druzhilovskii D.S., Pogodin P.V. i dg. Predskazanie spectrov biologicheskoi activnosti organicheskih soedinenii ispol'zuya web-resours PASS Online. Khimiya geterociklicheskih soedinenii. 2014; 50 (3): 483–99. DOI: 10.1007/s10593-014-1496-1.
10 Filimonov D.A., Lagunin A.A., Gloriozova T.A., Rudik A.B. i dg. Comp'uternoe prognozirovanie spektrov biologicheskoi activnosti himicheskih soedinenii: vozmozhnosti i ogranicheniya Biomedical Chemistry: Research and Methods. 2018; 1 (1): e00004. DOI: 10.18097/BMCRM00004.
11 Del Rosso JQ, Kim GK (2010) The rationale behind topical vitamin D analogs in the treatment of psoriasis: where does topical calcitrol fit in? J Clin Aesthetic Derm. August. 3(8): 46-53.
12 Masood E (1997) Medicinal plants threatened by over-use. Nature 385 (6617): 570.
13 (Bhuchar et al., 2012, Brown et al., 1998, Brown et al., 2004; Farber et al., 1986; Koo et al., 1998, Mantle и др., 2001; Дэн и др., 2013).
14 Topical herbal medicine combined with pharmacotherapy for psoriasis: A systematic review and meta-analysis Deng, Shiqiang Archives of Dermatological Research 2013 179-189 305 (3)
15 Singh SK, Chouhan HS, Sahu AN, Narayan G (2015) Assessment of in vitro anti-psoriatic activity of selected Indian medicinal plants Pharmaceutical Biology 53(9): 1295-1301.
16 Gidwani, B., Alaspure, R. N., Duragkar, N. J., Singh, V., Rao, S. P., & Shukla, S. S. (2010). Evaluation of a novel herbal formulation in the treatment of eczema with Psoralea corylifolia. Iranian Journal of Dermatology, 13(4), 122–127.
17 Ahmed, S. A., & Baig, M. M. V. (2014). Biotic elicitor enhanced production of psoralen in suspension cultures of Saudi Journal of Biological Sciences, 21(5), 499-504. https://doi. org/10.1016/j.sjbs.2013.12.008.

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
Рустемкулова Айсана Ермеккызы, магистр технических наук, докторант 2 курса специальности 8D07201 – «Технология фармацевтического производства», НАО “Казахский Национальный медицинский университет” им.С.Д.Асфендиярова, Алматы, Казахстан, e-mail: makhanova.aisana@mail.ru, +77472525900
Махатова Балжан Галымжановна PhD, доцент кафедры инженерных дисциплин и надлежащих практик Школы Фармации,
НАО “Казахский Национальный медицинский университет” им.С.Д.Асфендиярова, Алматы, Казахстан, e-mail: makhatova.b@kaznmu.kz, +77017562595
Датхаев Убайдилла Махамбетович Доктор фармацевтических наук, профессор, проректор по корпоративному развитию
НАО «Казахский Национальный медицинский университет» им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан, e-mail: u.datxaev@mail.ru , +77015311268
Садыков Болат Нурмурзаевич доктор медицинских наук, главный врач КГП на ПХВ “Городская клиническая больница №5”, Алматы, Казахстан, e-mail: dr.tursynbekova@gmail.com +77089301350

Авторлар туралы мәліметтер:
Рустемкулова Айсана Ермекқызы, техника ғылымдарының магистрі, 8D07201 – «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» мамандығының 2 курс докторанты, С.Д.Асфендияров атындағы «Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан, e-mail: makhanova.aisana@mail .ru , +77472525900
Махатова Балжан Ғалымжанқызы PhD, фармация мектебінің инженерлік пәндер және жақсы тәжірибе кафедрасының доценті,
С.Д.Асфендияров атындағы «Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан, e-mail: makhatova.b@kaznmu.kz, +77017562595
Датхаев Убайдилла Махамбетұлы фармацевтика ғылымдарының докторы, профессор, корпоративтік даму жөніндегі проректор
атындағы «Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ С.Д. Асфендияров, Алматы, Қазақстан, e-mail: u.datxaev@mail.ru , +77015311268
Садықов Болат Нұрмырзаұлы, медицина ғылымдарының докторы, «№ 5 қалалық клиникалық ауруханасы» ШЖҚ МКК бас дәрігері, Алматы қ., Қазақстан, e-mail: dr.tursynbekova@gmail.com +77089301350

Information about the authors:
Rustemkulova Aisana Ermekkyzy, Master of Technical Sciences, 2nd year doctoral student of the specialty 8D07201 - “Technology of pharmaceutical production”, NJSC “Kazakh National Medical University” named after S.D. Asfendiyarov, Almaty, Kazakhstan, e-mail: makhanova.aisana@mail.ru , +77472525900
Mahatova Balzhan Galymzhanovna PhD, Associate Professor, Department of Engineering Disciplines and Good Practices, School of Pharmacy,
NJSC “Kazakh National Medical University” named after S.D. Asfendiyarov, Almaty, Kazakhstan, e-mail: makhatova.b@kaznmu.kz, +77017562595
Datkhaev Ubaidilla Makhambetovich Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Vice-Rector for Corporate Development
NJSC "Kazakh National Medical University" named after S.D. Asfendiyarov, Almaty, Kazakhstan, e-mail: u.datxaev@mail.ru , +77015311268
Sadykov Bolat Nurmurzaevich Doctor of Medical Sciences, Chief Physician of the CSE on REM “City Clinical Hospital No. 5”, Almaty, Kazakhstan, e-mail: dr.tursynbekova@gmail.com +77089301350

Получена: 04.04.2023 / Принята: 04.04.2023 / Опубликована online: 31.08.2023
УДК: 615.32:635.25
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2023.90.11.040

А. С. Амиржанова[1], М. Ю.Ишмуратова[2], Р. М. Абдуллабекова[1]
[1]НАО «Медицинский университет Караганды», 100012, Республика Казахстан, г. Караганда
[2]НАО «Карагандинский университет имени Е.А. Букетова», 100026, Республика Казахстан, г. Караганда

АНАТОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НАДЗЕМНЫХ ОРГАНОВ SPIRAEA HYPERICIFOLIA L.

Резюме. Изучение микроскопических показателей сырья растений является необходимым этапом фармакогностического исследования, так как позволяет установить видовую принадлежность. В статье представлены итоги изучения микроскопического строения надземных органов ценного лекарственного растения Spiraea hypericifolia L. (семейство Rosaceae), произрастающего на территории Карагандинской области (Центральный Казахстан). Изучены микроскопические показатели листьев, стеблей и цветков. Определены диагностические признаки сырья, как форма клеток эпидермиса листа, тип и форма устьиц, форма и локализация устьиц, расположение тканей на поперечном срезе стебля, их цвет; форма клеток эпидермиса венчика цветка. Результаты исследования будут использованы для подготовки нормативного документа на сырье Spiraea hypericifolia L.
Ключевые слова. Spiraea hypericifolia L., микроскопическое исследование, листья, стебель, цветы, эпидермис, поверхностные препараты и срезы, диагностические признаки.

А.С. Амиржанова[1], М.Ю. Ишмуратова[2], Р.М. Абдуллабекова[1]
[1] «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ, 100012, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ.
[2]«Е.А.Бөкетов атындағы Қарағанды университеті» КеАҚ, 100026, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ.

SPIRAEA HYPERICIFOLIA L. ЖЕР ҮСТІ БӨЛІКТЕРІН АНАТОМИЯЛЫҚ ЗЕРТТЕУ

Түйін. Өсімдіктер шикізатының микроскопиялық көрсеткіштерін зерттеу фармакогностикалық зерттеудің қажетті кезеңі болып табылады, өйткені ол түрді белгілеуге мүмкіндік береді. Мақалада Қарағанды облысы (Орталық Қазақстан) аумағында өсетін Spiraea hypericifolia L. (Rosaceae тұқымдасы) бағалы дәрілік өсімдіктің жер үсті бөліктерін микроскопиялық құрылымын зерттеу нәтижелері келтірілген. Жапырақтардың, сабақтардың және гүлдердің микроскопиялық көрсеткіштері зерттелді. Шикізаттың диагностикалық белгілері жапырақ эпидермисі жасушаларының пішіні, устьицаның түрі мен пішіні, устьицаның пішіні мен орналасуы, сабақтың көлденең кесіндісінде тіндердің орналасуы, олардың түсі; гүл шоғырының эпидермисінің жасушаларының пішіні анықталды. Зерттеу нәтижелері Spiraea hypericifolia L. шикізатына нормативтік құжатты дайындау үшін пайдаланылады.
Түйінді сөздер. Spiraea hypericifolia L., микроскопиялық зерттеу, жапырақтар, сабақ, гүлдер, эпидермис, беттік препараттар мен кесінділер, диагностикалық ерекшеліктері.

A.S.Amirzhanova[1], M.YU. Ishmuratova[2], R.M. Abdullabekova[1]
[1] NJSC «Karaganda Medical University», 100012, Republic of Kazakhstan, Karaganda
[2] NJSC «E.A. Buketov Karaganda University», 100026, Republic of Kazakhstan, Karaganda

ANATOMICAL STUDY OF THE ABOVE-GROUND ORGANS OF SPIRAEA HYPERICIFOLIA L.

Abstract. The study of microscopic parameters of plant raw material is a necessary stage of pharmacognostic research, as it allows to establish the species belonging. The article presents the results of microscopic structure of aboveground organs of valuable medicinal plant Spiraea hypericifolia L. (family Rosaceae), growing in Karaganda region (Central Kazakhstan). Microscopic parameters of leaves, stems and flowers were studied. Diagnostic signs of raw materials, as the form of cells of a leaf epidermis, type and the form of stomata, the form and localization of stomata, arrangement of tissues on a cross section of a stem, their colour; the form of cells of an epidermis of a corolla of a flower have been defined. The results of the study will be used to prepare a normative document for the raw material Spiraea hypericifolia L.
Keywords. Spiraea hypericifolia L., microscopic examination, leaves, stem, flowers, epidermis, surface preparations and sections, diagnostic features.

Введение. Фармакогностический анализ лекарственных растений основан на изучение макро- и микроскопических показателей растений, по итогам которого определяются особенности строения растений и выявляются диагностические структуры.

С помощью анатомии растения изучают структуру, содержание и развитие клеток и тканей. Она имеет первостепенное значение для всех аспектов исследований в науках о растениях, таких как биология, морфогенез, физиология, экология, таксономия, эволюция, генетика, репродукция. Анатомия растения направлена на то, чтобы связать структуру, особенно вегетативных органов, с таксономической классификацией растений, у которых эти признаки являются образцом. Исследование анатомических показателей помогает исследователям в идентификации видовой принадлежности лекарственного растительного сырья.

Биологическая активность растений рода Spiraea L. (семейство Rosaceae) связана с присутствием фенолкарбоновых кислот, которые показали антиоксидантные, антидиабетические, фунгицидные, антивирусные и антирадикальные свойства надземных органов [1-5]. Spiraea hypericifolia L. (таволга, или, спирея, зверобоелистная) обладает высокой фитонцидной активностью [6]. Вид используется в народной медицине для лечения простуды, кашля, болеутоляющее и мочегонное средство.

По данным ученых [7] в водно-спиртовом экстракте спиреи зверобоелистной были идентифицированы такие фенольные соединений, как кверцетин, кемпферол, гиперозид, изокверцетин, апигенин и лютеолин. Перспективным видом для внедрения в качестве нового лекарственного растения в медицину является таволга зверобоелистная, которая имеет обширные ареалы в степной зоне и казахском мелкосопочнике, образует значительные заросли, пригодные для промышленной заготовки сырья.

Рисунок 1 - Spiraea hypericifolia L. в фазе цветения

Настоящее исследование было проведено с целью изучения микроскопических особенностей таволги зверобоелистной и выявления диагностических признаков растения.

Материалы и методы. Объектом исследования являлись надземные части (стебли, листья и венчик цветка) Spiraea hypericifolia L. Образцы растений были собраны в фазу цветения в окрестностях Спасских сопок (Карагандинская область), 1 декада июня 2021 г. (рисунок 1). GPS-координаты места сбора: 49,663166 с.ш., 73,185477 в.д., высота 427 м над уровнем моря. Видовая принадлежность растения была подтверждена сотрудниками кафедры ботаники биолого-географического факультета НАО «Карагандинский университет имени академика Е.А. Букетова».

Вид произрастает на овражных и каменистых склонах в степной и лесостепной зоне Казахстана, в зарослях кустарников, по берегах рек, на опушках колковых лесов. Обитает по всей степной зоне республики, включая низкогорья и лесостепные участки [8].

Высушенные образцы сырья Spiraea hypericifolia L. размачивали в воде и размягчали в смеси этилового спирта 70%, глицерина и дистиллированной воды в соотношении 1:1:1 (смесь Страуса-Флеминг). Кусочки сырья помешали в пробирку, прибавили 5% натрий гидроксида, разбавленный водой (1:1) до просветления, и кипятили в течение 1-2 мин. Затем сырье тщательно промыли водой и поместили на предметное стекло в каплю глицерина [9].

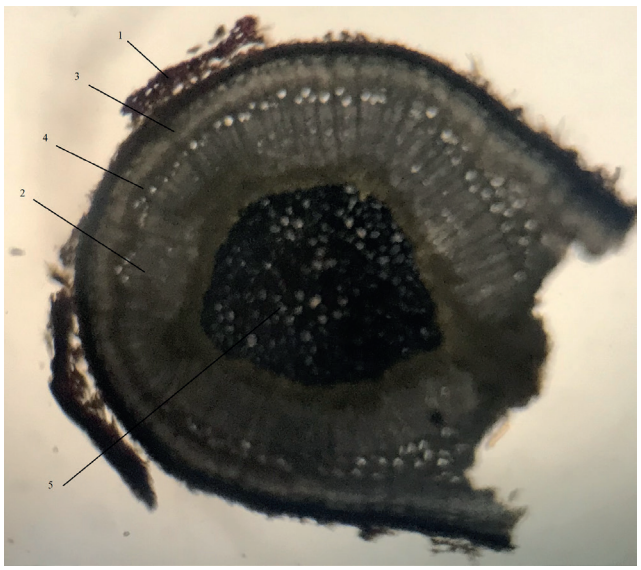
Поверхностные препараты и срезы надземных органов выполняли вручную при помощи бритвы. Микроскопические препараты просматривали с помощью сканирующего микроскопа BioMed при увеличении 16x4 и 16x10, по технике микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья [9]. Микрофотографии выполняли с помощью программы AltamiStudio, обработку фотографий делали в программе Paint 10.0.

Подготовка срезов и описание рисунков анатомического строения проводились в соответствии с принципами, изложенными в трудах В.Н. Вехова, Л.И. Лотовой и статьях Государственной Фармакопеи Республики Казахстан [9-11].

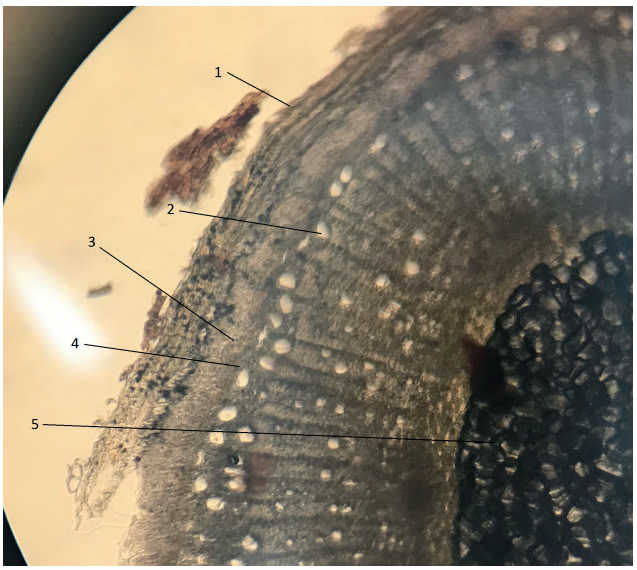
Результаты и их обсуждение. По итогам микроскопического исследования были сделаны описания строения стеблей, листьев и цветков Spiraea hypericifolia L. Стебель на поперечном срезе округлый, непучкового типа (рисунок 2). По периметру расположена многослойная и темноокрашенная перидерма (кора). Клетки её прямоугольной формы, с сильно-утолщенными стенками. Под корой залегает коровая паренхима, состоящая из округлых и рыхло-расположенных клеток. Проводящая зона состоит из тонкого слоя флоэмы и толстого слоя ксилемы, сосуды которой расположены цепочками. Участки ксилемы отделены друг от друга

сердцевинными лучами. Центральная часть заполнена клетками сердцевинной паренхимы, Клетки округлой или многоугольной формы, темно - окрашенные. Лист на поперечном срезе плоский, дорзовентрального типа (рисунок 3). Клетки верхнего и нижнего эпидермиса овальной или округло-прямоугольной формы, сверху покрыты тонким слоем кутикулы. Трихомы локализованы с обеих сторон листовой пластины; редкие, простые, 1-клеточные, прямые или изогнутые, реже извитые. Мезофилл дифференцирован на столбчатую и губчатую ткани. Столбчатый мезофилл однорядный, размещен под верхним эпидермисом; губчатый– многослойный, ориентирован с нижней стороны листа. Проводящие пучки мелкие, округлые, коллатеральные (ксилема сверху, флоэма снизу), закрытого типа (камбий отсутствует), размещены в центральной и боковой частях листа.

Эпидермис верхней и нижней стороны представлен слегка вытянутыми клетками, прямоугольной формы, с прямыми стенками, плотно прилегающими друг к другу (рисунок 4). Устьица просматриваются преимущественно с нижней стороны; аномоцитного типа (одно устьице окружено 3-4 одинаковыми клетками основной эпидермы). Устьица крупные, овальной формы. Вокруг устьиц отмечены складки кутикулы. По поверхности с обеих сторон разбросаны редкие простые трихомы.

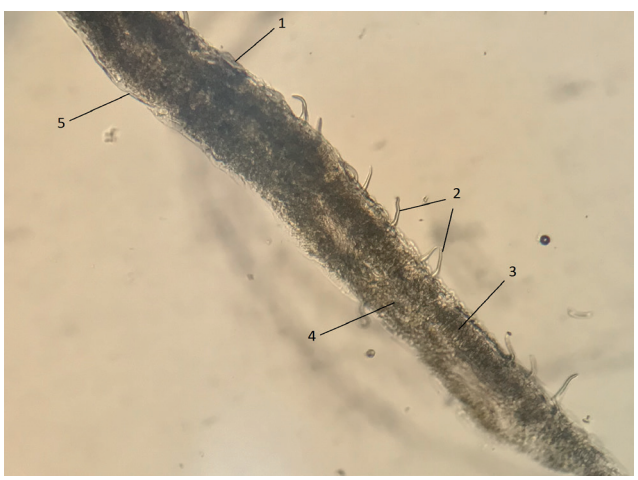


А



Б

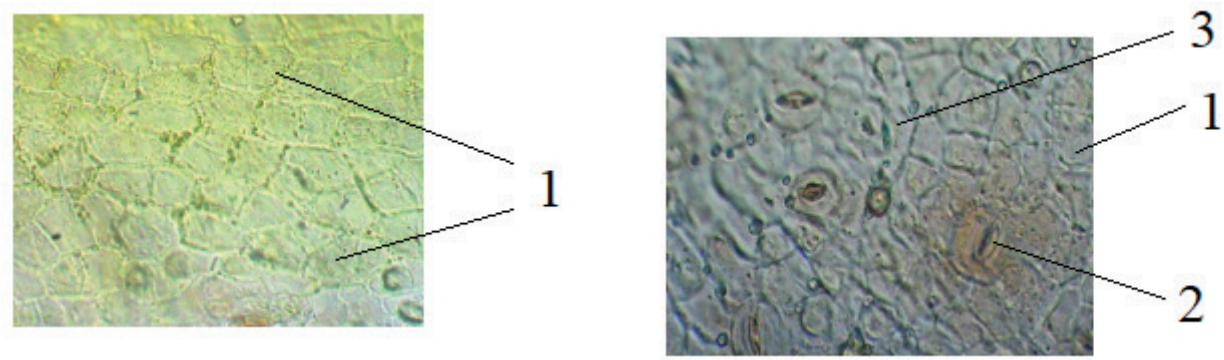
1 – перидерма, 2 – ксилемные сосуды, 3 – коровая паренхима, 4 – флоэма, 5 – сердцевинная паренхима;
А – поперечный срез (4х16), Б – фрагмент поперечного среза (10х16)
Рисунок 2 – Поперечный срез стебля таволги зверобоелистной



А

Б

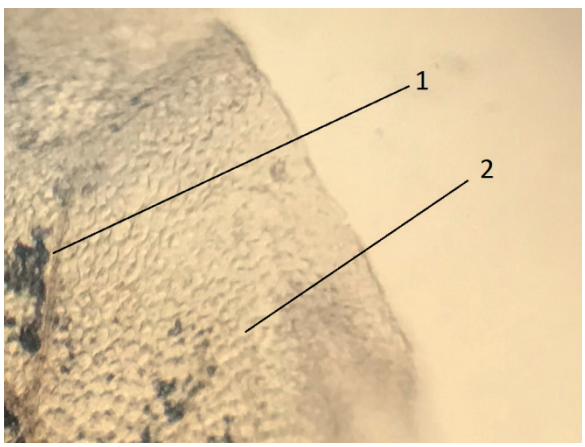
А – центральный фрагмент, Б – боковой фрагмент; 1 – верхний эпидермис, 2 – простые трихомы, 3 – столбчатый мезофилл, 4 – губчатый мезофилл, 5 – нижний эпидермис, 6 – проводящий пучок
Рисунок 3 - Поперечный срез листа таволги зверобоелистной. Ув. 10х16



А Б

А – верхний эпидермис, Б – нижний эпидермис; 1 – основные клетки эпидермиса, 2 – устьица, 3 – трихома
Рисунок 4 - Препарата листа таволги зверобоелистной с поверхности. Ув. 10х16

Венчик цветка состоит из округлых или овальных клеток эпидермиса, стенки которых тонкие, слабо извитые, реже прямые (рисунок 5). По поверхности хорошо выражено перистое жилкование. Жилки узкие, слабо выраженные; клетки эпидермиса над жилками, прямоугольные, прозенхимной формы. Трихомы не выявлены.



1 – жилка, 2 – основные клетки эпидермиса
Рисунок 5 - Препарат венчика цветка таволги зверобоелистной с поверхности. Ув. 10х16

Анализ микроскопических показателей позволил выделить характерные признаки для каждого органа (таблица 1).

Выводы. Таким образом, проведено изучение анатомического строения листьев, стеблей и венчика цветка лекарственного растения Spiraea hypericifolia L.

Проведенное исследование позволяет выделить в микроскопическом строении следующие диагностические признаки:

Лист: форма клеток основного эпидермиса листа, наличие простых трихом, тип и форма устьиц, места их локализации, структура мезофилла и форма проводящих пучков.

Стебель: форма стебля на поперечном срезе, наличие многослойной перидермы, коровой паренхимы, цвет клеток сердцевионной паренхимы.

Венчик цветка: форма основных клеток эпидермиса и эпидермиса над жилками, извилистость стенок, структура жилок.

Таблица 1 – Микроскопические показатели надземных органов Spiraea hypericifolia L.

Показатели	Описание
Верхний эпидермис листа	Клетки многоугольные, с прямыми стенками.
Нижний эпидермис листа	Клетки многоугольные, с прямыми стенками, локализованы трихомы и устьица, отмечены складки кутикулы вокруг устьиц.
Тип устьиц листа, локализация	Аномоцитного типа, овальной формы, локализованы преимущественно с нижней стороны листа
Трихомы листа	Редкие, простые, одноклеточные, прямые или извитые
Тип листа на поперечном срезе	Дорзовентрального типа
Мезофилл листа	Дифференцирован на столбчатую и губчатую ткани. Столбчатый мезофилл – однослойный, губчатый – многослойный.
Форма стебля на поперечном срезе	Округлая
Тип проводящей системы стебля	Не пучкового типа
Эпидермис венчика цветка	Клетки округлые или овальные, стенки тонкие и слегка извитые, над жилками клетки вытянутые и с прямыми стенками.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1 Park J.H., Ahn E.K., Ko H.J., Hwang M.H., Cho Y.R., Lee D.R., Choi B.K., Seo D.W., Oh J.S. Spiraea prunifolia leaves extract inhibits adipogenesis and lipogenesis by promoting β-oxidation in high fat diet-induced obese mice. // Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie, 2022. №149(10):112889. – P. 1–13. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112889

2 Hou T., Teng Y., Sun Q., Yu Z. A new fungitoxic metabolite from Spiraea alpina Pall. // Fitoterapia, 2009. №80(4). – P.237–240. https://doi.org/10.1016/j.fitote.2009.02.003

3 Kostikova V.A., Zarubaev V.V., Esaulkova I.L., Sinegubova E.O., Kadyrova R.A., Shaldaeva T.M., Veklich T.N., Kuznetsov A.A. The antiviral, antiradical, and phytochemical potential of dry extracts from Spiraea hypericifolia, S. media, and S. salicifolia (Rosaceae). // South African Journal of Botany, 2022. №147. – P. 215-222. https://doi.org/10.1016/j.sajb.2022.01.013.

4 Yoshida K., Hishida A., Iida O., Hosokawa K., & Kawabata J. Flavonol Caffeoylglycosides as alpha- Glucosidase Inhibitors from Spiraea cantoniensis flower. // Journal of agricultural and food chemistry, 2008. №56(12). – P. 4367–4371. https://doi.org/10.1021/jf8007579

5 Kostikova V.A., Shaldaeva T.M. The Antioxidant Activity of the Russian Far East Representatives of the Spiraea L. (Rosaceae Juss.) Genus. // Russian Journal of Bioorganic Chemistry, 2017. №43. – P. 790-794.
https://doi.org/10.1134/S1068162017070081

6 Абрамчук А.В., Карпухин М.Ю. Декоративные особенности спиреи (Spiraea L.). // Аграрное образование и наука. - 2020. - №1(3).

7 Kaidash O. A., Kostikova V. A., Udut E. V., Shaykin V. V., & Kashapov D. R. Extracts of Spiraea hypericifolia L. and Spiraea crenata L.: The Phenolic Profile and Biological Activities. // Plants (Basel, Switzerland), 2022. – №11(20). – P. 2728. https://doi.org/10.3390/plants11202728

8 Флора Казахстана. Т. 4. – Алма-Ата: Наука, 1961. – 392 с.

9 Государственная Фармакопея Республики Казахстан. Т. 1. - Алматы: Жибек жолы, 2009. – 592 с.

10 Лотова Л.И. Ботаника: Морфология и анатомия высших растений. – М.:КомКнига, 2007. – 512 с.

11 Вехов В.Н., Лотова Л.И., Филин В.Р. Практикум по анатомии и морфологии высших растений. – М.: МГУ, 1980. – 560 с.

REFERENCES

1 Park J.H., Ahn E.K., Ko H.J., Hwang M.H., Cho Y.R., Lee D.R., Choi B.K., Seo D.W., Oh J.S. Spiraea prunifolia leaves extract inhibits adipogenesis and lipogenesis by promoting β-oxidation in high fat diet-induced obese mice. // Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie, 2022. №149(10):112889. – P. 1–13. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112889

2 Hou T., Teng Y., Sun Q., Yu Z. A new fungitoxic metabolite from Spiraea alpina Pall. // Fitoterapia, 2009. №80(4). – P.237–240.
https://doi.org/10.1016/j.fitote.2009.02.003

3 Kostikova V.A., Zarubaev V.V., Esaulkova I.L., Sinegubova E.O., Kadyrova R.A., Shaldaeva T.M., Veklich T.N., Kuznetsov A.A. The antiviral, antiradical, and phytochemical potential of dry extracts from Spiraea hypericifolia, S. media, and S. salicifolia (Rosaceae). // South African Journal of Botany, 2022. №147. – P. 215-222. https://doi.org/10.1016/j.sajb.2022.01.013.

4 Yoshida K., Hishida A., Iida O., Hosokawa K., & Kawabata J. Flavonol Caffeoylglycosides as alpha- Glucosidase Inhibitors from Spiraea cantoniensis flower. // Journal of agricultural and food chemistry, 2008. №56(12). – P. 4367–4371. https://doi.org/10.1021/jf8007579

5 Kostikova V.A., Shaldaeva T.M. The Antioxidant Activity of the Russian Far East Representatives of the Spiraea L. (Rosaceae Juss.) Genus. // Russian Journal of Bioorganic Chemistry, 2017. №43. – P. 790-794.
https://doi.org/10.1134/S1068162017070081

6 Abramchuk A.V., Karpukhin M.Yu. Dekorativnye osobennosti spirei (Spiraea L.). // Agrarnoe obrazovanie i nauka, 2020. №1(3).

7 Kaidash O. A., Kostikova V. A., Udut E. V., Shaykin V. V., & Kashapov D. R. Extracts of Spiraea hypericifolia L. and Spiraea crenata L.: The Phenolic Profile and Biological Activities. // Plants (Basel, Switzerland), 2022. – №11(20). – P.2728. https://doi.org/10.3390/plants11202728

8 Flora Kazakhstana. T. 4. – Alma-Ata: Nauka, 1961. – 392 s.

9 Gosudarstvennaya Farmakopeya Respubliki Kazakhstan. T. 1. - Almaty: Zhibek zholy, 2009. – 592 s.

10 Lotova L.I. Botanika: Morfologiya i anatomiya vysshikh rastenii. – M.:KomKniga, 2007. – 512 s.

11 Vekhov V.N., Lotova L.I., Filin V.R. Praktikum po anatomii i morfologii vysshikh rastenii. – M.: MGU, 1980. – 560 s.

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
Амиржанова Айдана Серикбайкызы - магистр медицинских наук по специальности «Фармация», докторант Школы фармации Медицинского университета Караганды, Караганда, Казахстан, aidanas21@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-9659-8876
Ишмуратова Маргарита Юлаевна - кандидат биологических наук, профессор кафедры ботаники НАО «Карагандинский Университет имени Е.А.Букетова», г. Караганда, Казахстан, margarita.ishmur@mail.ru
Абдуллабекова Раиса Мусулманбековна - доктор фармацевтических наук, профессор Школы фармации, Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан, raissa.farm@mail.ru

Авторлар туралы мәліметтер:
Әміржанова Айдана Серікбайқызы - "Фармация" мамандығы бойынша медицина ғылымдарының магистрі, Қарағанды медицина университетінің Фармация мектебінің докторанты, Қарағанды, Қазақстан, aidanas21@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-9659-8876
Ишмуратова Маргарита Юлаевна - биология ғылымдарының кандидаты, "Е. А. Бөкетов атындағы Қарағанды университеті" КЕАҚ ботаника кафедрасының профессоры, Қарағанды қ., Қазақстан, margarita.ishmur@mail.ru
Абдуллабекова Раиса Мұсылманбекқызы - фармацевтика ғылымдарының докторы, Фармация мектебінің профессоры, Қарағанды медицина университеті, Қарағанды, Қазақстан, raissa.farm@mail.ru

Information about the authors:
Amirzhanova Aidana Serikbaikyzy - Master of Medical Sciences, speciality "Pharmacy", doctoral student of the School of Pharmacy, Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan, aidanas21@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-9659-8876
Ishmuratova Margarita Yulaevna - Candidate of Biological Sciences, Professor, Botany Department, E.A.Buketov Karaganda University, Karaganda, Karaganda, Kazakhstan, margarita.ishmur@mail.ru.
Abdullabekova Raisa Musulmanbekovna - Doctor of Pharmacy, Professor, School of Pharmacy, Karaganda Medical University, Karaganda, Karaganda, Kazakhstan, raissa.farm@mail.ru

АРЫСТАНОВА ТАНАГҮЛ ӘКІМБАЙҚЫЗЫ,

Қазақстан Республикасы Мемлекеттік сыйлығының лауреаты, фармацевтика ғылымдарының докторы, профессор

Арыстанова Танагүл Әкімбайқызы 1953 жылы Оңтүстік Қазақстан облысы, Түлкібас ауданы, Ақсу-Жабағылы селосында дүниеге келген. Орта мектепті алтын белгімен (1970 ж.), Шымкент медициналық училищесін (1972 ж.), Алматы мемлекеттік медицина институты фармацевтикалық факультетін (1972-1977 жж.) үздік бітірген.

1977 жылы жоғары оқу орнын аяқтап, Уральск қаласында дәріханада химик-аналитик болып жұмысқа қабылданды. 1980-1981 жылдары – АММИ Шымкент филиалында (қазіргі Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік медицина академиясы) жалпы химия кафедрасының оқытушысы қызметін атқарды. 1981-1984 жж. Бүкілодақтық ғылыми-зерттеу фармация институтында (Мәскеу қ.) аспирантурада білім алып, 1984 жылы «1,4-Бензодиазепин туындылары талдауында хроматографиялық және оптикалық әдістерді кешенді қолдану» тақырыбында кандидаттық диссертация қорғады.

1984-1988 жж. аға оқытушы, фармацевтикалық химия кафедрасының доценті; 1989-2012 ж. аралығында ОҚМА фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасының меңгерушісі қызметін атқарған. 2001 жылы Т.Ә. Арыстанова «Жалаңмия тамыры компоненттері негізінде дәрілік препараттарды жасау және оларды стандарттау» тақырыбында докторлық диссертациясын қорғады.

Арыстанова Т.Ә. – республиканың қолданбалы фармацевтикалық ғылым саласындағы көрнекті ғалым және оның дамуына қосқан үлесі өте жоғары. Оның ғылыми бағыты отандық өсімдік шикізатынан дәрілік заттар жасау, сапасын бақылау және стандарттау болып табылады.

Өсімдік шикізатынан түпнұсқалы, отандық препараттар жасау және ендіру бойынша жасаған жұмыстарын өндіріске жүзеге асыруы фармация ғылым мен өнеркәсіптің дамуына қосқан үлесі болды. Фармацевтикалық ғылым мен тәжірибеге қосқан үлесі және «Қазақстанның синтетикалық және өсімдік шикізатынан жаңа түпнұсқалы отандық дәрілік заттар даярлау және жасау» жұмысы үшін Т.Ә. Арыстановаға ғылым, техника және білім саласындағы ҚР Мемлекеттік лауреаты атағы берілді.

Т.Ә. Арыстанованың жетекшілігімен 2 докторлық, 14 кандидаттық диссертациялар, магистрлік жұмыстардың жетекшісі болып табылады. Қазіргі кезде өзінің ғылыми мектебі қалыптасқан, онда отандық, түпнұсқалы, жоғары эффективті, экономикалық жағынан қол жетімді және қауіпсіз дәрілік заттарды жергілікті өсімдік шикізатынан жасау және ендіру бойынша мақсатты бағытталған жұмыстар жүргізілуде. Оның жетекшілігімен отандық шикізат негізінде эффективті және қауіпсіз дәрілік препараттар жасау саласында 4 ғылыми-техникалық жоба орындалып, нәтижесінде 25 ҚР патенттерін иегері болып табылады.

Арыстанова Т.Ә. фармацевтикалық білім саласын реформалау бойынша БӘДСҰ Европалық бюро мәжілістеріне қатыса отырып, фармацевтикалық білім саласын реформалауда көп жұмыстар атқарды, сонымен қатар ҚР Мемлекеттік фармакопеясының редакциялық алқасының мүшесі болып табылады.

Төмендегі мамандықтар бойынша негізгі жоғары медициналық білім мемлекеттік стандарттарын жасауға қатысып, «қнан аса типтік бағдарламаларының авторы, оның ішінде «Әлеуметтік саладағы менеджмент (фармация)», «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы», «Фармация» мамандығы бойынша бакалавриат және магистратура деңгейлері үшін мемлекеттік жалпыға міндетті білім беру стандарттарын, кредиттік оқыту технологиясы бойынша екі деңгейлі білім беру стандарттарын жасауға үлесін қосқан.

Арыстанова Т.Ә. «ЖОО үздік оқытушысы» ҚР БҒМ мемлекеттік гранты иегері болып табылады, «ҚР денсаулық сақтау үздігі» төсбелгісімен, ҚР ДСМ Құрмет грамотасымен марапатталған.

Қазіргі таңда Арыстанова Т.Ә. «Астана» Медициналық университеті фармацевтикалық пәндер кафедрасының алдыңғы қатарлы профессоры, өзінің ғылыми мектебінде магистранттар мен докторанттар даярлауда.

Арыстанова Танагул Әкімбайқызын мерей тойымен құттықтай отырып, зор денсаулық, бақ-береке, жұмысына ары қарай шығармашылық табыс тілейміз.

Көптеген шәкірттерінің атынан –
Ордабаева С.К., фарм.ғ.д., профессор.

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