



**НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ**

лекарственных средств и медицинских изделий

ISSN 3006-0818

ISSN 2310-6115

(online)

ФАРМАЦИЯ КАЗАХСТАНА

#3 ИЮНЬ 2024 Г.

**ҚАЗАҚСТАН ФАРМАЦИЯСЫ
PHARMACY OF KAZAKHSTAN**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ, ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ФАРМАЦИИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



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.А. 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 НАН РК. Лауреат международной премии Сократа за вклад в интеллектуальное развитие современного общества

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Рамазанова Бахыт Амануolloвна - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, действительный член Европейского общества по клинической микробиологии и ин-

фекционными заболеваниями (ESCMID), Действительный член межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), член международной ассоциации по биобезопасности

Сидоренко Ольга Альбертовна - к.м.н., доцент, заместитель руководителя Учебного центра Национального научного центра фтизиопульмонологии РК

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

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

Международный редакционный совет

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Адрес редакции:

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

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

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

Ответственность за рекламу несет рекламодатель.

Мнение редакции может не совпадать с мнением автора.

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

В журнале используются фотоматериалы и изображения из открытых интернет источников.

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ

АРИНГАЗИНА РАЙСА АБДИЖАППАРОВНА, ЖОЛДАСОВА НУРГУЛЬ ЖАНАБАЕВНА, КАЙБАГАРОВА ИНДИРА БОРАНБАЕВНА, КУРМАНАЛИН БАХТИЯР АМАНУЛЛИНОВИЧ, НУРГАЛИЕВА ЖАНСУЛУ ЖУМАБЕККЫЗЫ, РАХМЕТОВА ВЕНЕРА САМЕТОВНА. Нарушения метаболизма у пациентов с диагнозом «острый инфаркт миокарда» опыт Актюбинского медицинского центра.....	7
Е.Т. КОШЕРБЕКОВ, З.Г. ДАВЛЕТГИЛЬДЕЕВА, М.Қ. ӘКІМЖАН, А.Ж. ДҮЙСЕНБАЕВА, К.Б. ТАДЖИБАЕВА. Современные представления проблемы часто болеющего ребенка.....	16
L.G. MAKALKINA, M.ZH. SHAKENOV, A.N. IHAMBAEVA, ZH.A. SEIKENOVA, U.SH. ABDRAKHMANOVA, K.K. KUSAINOVA, N.T. ALDIYAROVA. Analysis of antibiotic consumption in the national center of children's rehabilitation for 2019-2020 in the conditions of the Covid-19 pandemic.....	24
А.К. АЯЗБЕКОВ, Г.Н. ТАСКЫНОВА, Р.Г. НУРХАСИМОВА, А.Е. ОШИБАЕВА, М.Н. ТАУБЕКОВА. Особенности прегравидарной подготовки женщин фертильного возраста, перенесших коронавирусную инфекцию.....	29
Д.Б. БИКТАШЕВ, С.В. ТРОФИМОВА, С.Ж. КУБЕКОВА, Ж.А. БАЛЬМУХАМЕДОВА, Н.Л. ЗАГОРУЛЯ. Применение стволовых клеток при сердечной недостаточности.....	42
Г.У. КУЛКАЕВА, М.А. ГРАФ, Н.Т. АЛДИЯРОВА, В.М. ТАРАСОВА, Т.С. НУРГОЖИН. Актуальные вопросы регулирования клинических исследований в Казахстане.....	52
ГУЛЬШАТ КОЙШАНКЫЗЫ ДАЛИБАЕВА, ГУЛЬЖАН ХАМЗЕНИЧНА ГАБДУЛИНА, СУНДЕТКАЛИ БЕРКИНУЛЫ КАЛМАХАНОВ. Потенциальные факторы риска и причины развития ревматоидного артрита.....	59
Ж.Х. ИСАНГУЖИНА, А.З. МУСИНА, Г.А. КУЛЬДЕЕВА. «Желтая карта» в практике врачей детских стационаров.....	69
А.А. ТУРМАНБАЕВА, Г.О. НҰСҚАБАЕВА, К.Ж. САДЫКОВА, Е.Ғ. САРУАРОВ, Д.Б. НЕМЕТОВА, Д.Н. АЙДАРБЕКОВА. Метаболизмдік синдромы бар адамдарда тамақтану тәртібі мен өмір салты бұзылыстарының релі (әдеби шолу).....	77
А.С. ЖУСУПОВА, Г.Б. АБАСОВА, Ж.О. БЕЙСЕТАЕВА, Р.А. БЕЛЯЕВ, Ж.Х. ЖЕЛДЫБАЕВА, С.М. КАРИБАЕВА, Ж.Е. КУТТЫГУЛОВА, Р.П. ПЛЫСЕНКО, Ж.Т. ТАКЕНОВ, Н.В. ТАРАСОВА, А.М. ШОКИНА. Применение препарата Мидокалм® в инъекционной форме у пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины: пострегистрационное исследование безопасности.....	87

СОДЕРЖАНИЕ

ZH.I. RYSBAYEVA, G.A. KARKIMBAYEVA, N.B. IZENBAEV, A.T. UATAYEVA, B.A. OMAROVA, M.G. KONYSBAYEV. Comparative analysis of cellular components in chronic catarrhal gingivitis in children.....	100
Ж.М. МОЛДАКУЛОВ, М.К. ХАЛХОДЖАЕВ. Шинирование акромиально-ключичного сустава при его повреждениях (обзор литературы).....	106
АЛЕКСАНДР Е. ГУЛЯЕВ, ШЫНГЫС Д. СЕРГАЗЫ, АСЕЛЬ С. УРАЗБАЕВА, ЗАРИНА Т. ШУЛЬГАУ, ВАЛЕРИЙ В. БЕНБЕРИН. Оксидативный стресс при сахарном диабете типа 2 и сопутствующих заболеваниях: звено патофизиологии и мишень при скрининге новых лекарственных средств.....	115
А.М. ОСПАНОВА, А.У. КУДАБАЙ, Ф.А. САПАЕВА, К.А. САПАЕВА, А.А. КОПБАЙ. Изменения микробиома кожи при акне: современные исследования и перспективы применения в терапии акнеподобных дерматозов.....	127
Ш.М. СЕЙДИНОВ, У.Ф. САЙДЕНОВ, Б.О. БАЙКЕЕВ, И.Ж. ТУРМЕТОВ. Опыт лечения пострадавшей 10 лет с тяжелой сочетанной политравмой нижней конечности (клинический случай).....	135
NURLAN N. BEKENOV, GULMIRA M. DATKAYEVA, AIGUL O. KYLYSHBAEVA, AIZHAN O. ORALBEK, MAYA B. MAKSUT, GULNARA U. ZHOLDYBAEVA, BAKHYT S. NYSHANOVA, MANABBAT P. SERIKBAEVA. The effect of proper nutrition on the normalization of carbohydrate metabolism in children with diabetes mellitus.....	142
А.А. АМАНГЕЛЬДИЕВА, Р.З. БОРАНБАЕВА, Г.К. АБДИЛОВА. Случай прогрессирования болезни гоше при длительном лечении имиглюцеразой.....	150
АЗИЗА М. ИМАМАТДИНОВА, ЛЯЗЗАТ К. КОШЕРБАЕВА, ЛАУРА Б. СЕЙДУАНОВА, ЖАНАР С. САБЫРДІЛДА, АЛЕКСАНДР ВАГНЕР. Применение технологии отслеживания взгляда для выявления расстройств аутистического спектра: мировой опыт.....	158
А.М. ОСПАНОВА, А.А. НАУРЫЗОВА, Қ.О. УАЛИХАН, А.А. КӨПБАЙ, Ф.Ш. РАШИДОВА. Устекинумабтың (стелара препараты) облыстық тері-венерологиялық диспансері поликлиника бөлімінде тері псориазынан зардап шегетін науқастарда қолданылу тәжірибесін талдау.....	168
С. ТҰРҒАНБАЙ, Д.А. АСКАРОВА, Ж.И. ТАГАНОВ, А.Е. БЕРГАНАЕВА, М.А. БАЙБУРКУТОВА, А.М. САДВАКАС, Ю.Е. ТИН, С.Т. КЕНЕШЕВА, Ж.А. ИСКАКБАЕВА, С.М. ДЖУМАБАЕВА, Г.А. ЖАУМИТБАЕВА, А.Б. ДЖУМАГАЗИЕВА. Разработка жидких лекарственных форм на основе комплексного соединения йода и изучение антимикробной активности в отношении бактерий с множественной лекарственной устойчивостью.....	173
Z.B. YESSIMSITOVA, M.T. TILESHOVA, A.S. KOZHAMZHAROVA, G.E. YELTAY, G.A. YESTEMIROVA, U.Y. YERKINBEK, S.E. MOMBEKOV. Structural and functional changes in animal organs under the action of the component «Silybum Marianum (L.) Gaertn.» in obesity.....	183
Х.И. КУДАБАЕВА, Е.Ш. БАЗАРГАЛИЕВ, Р.Н. КОСМУРАТОВА, С.С. КУРМАНГАЛИЕВА. Молекулярные эффекты метформина при ожирении: спонтанные фокусы двунитовых разрывов ДНК лимфоцитов крови.....	191

СОДЕРЖАНИЕ

С.Ж. ЖАНБЫРБАЕВ, М.К. КУЛЬЖАНОВ, А.Т. ДЖУМАБЕКОВ, М.А. БАЙМУРАТОВА, Ә. ШЕРТАЕВА, Е.Н. КИБАТОЛДИНОВ, Б.Н. САДЫКОВ, А.Е. ТУРСЫНБЕКОВА, Г.Ж. АХАНОВ. Роль симуляционного центра в освоении практическими врачами малоинвазивных методов лечения в торакальной хирургии (обзор литературы).....	198
--	-----

Г.Н. Кылышбекова, Г.М. Калменова, Ж.Ж. Бекмуратова, Б. А. Усханова. Редкий случай врожденной энтеропатии, вызванной мутациями в гене <i>neurog3</i>	207
--	-----

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

Г.У. ЕСЕТОВА, Л.Р. ИДРИСОВА, С.С. САЛИМОВА, Г. КАЛДЫБАЕВА. Шкалы-опросники САТ и MMRC для выявления больных с хронической обструктивной болезнью (ХОБЛ).....	213
---	-----

A. SMAGULOV, K. KURAKBAEV, A.N. BAYMAKHANOV, A.N. NURBAKYT. Prospects for the development of public-private partnerships in the healthcare system of Kazakhstan.....	219
---	-----

ТЕХНОЛОГИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА

К.Т. РАГАНИНА, М.И. ТЛЕУБАЕВА, М.А.ЖАНДАБАЕВА, А.Е.КУСНИЕВА, Э.Н. КАПСАЛЯМОВА, Г.Б. КУРМАНГАЛИЕВА, М.В. СМАГУЛОВА, Ш.Т. АМЕРГАЛИЕВА. Влияние методов экстрагирования гриба чага (<i>Inonotus Obliquus</i>) на получение экстрактов с более высоким содержанием БАВ.....	226
--	-----

ФАРМАЦИЯ

А.Г. БЕЙСЕХАНОВА, М.Р. САМАХУНОВА, А.Б. ЕРГАЛИЕВА, М.Ж. КИЗАТОВА. Разработка состава мази с маслом амаранта для лечения кожных заболеваний.....	227
--	-----

С.Е. ЕРҒАЗИНА, Ш. НӨКЕРБЕК, А.Ш. АМИРХАНОВА, М.К. КОЙЛЫБАЕВА, А. АБДРАХМАН. Қызыл таспа (<i>Polygonum Aviculare</i> L.) Экстрактысы негізінде жақпа майдың оңтайлы құрамы мен технологиясын әзірлеу.....	242
--	-----

К.С. ЖАКИПБЕКОВ, Н.А. РАХЫМБАЕВ, С.Е. МОМБЕКОВ, А.Б. ДЖУМАҒАЗИЕВА, Н.Е. КОНАШ. Түркістан облысында өсетін сасық құрай (<i>Ferula Asafoetida</i> L.) Өсімдік шикізатының микроскопиялық құрылымын зерттеу.....	248
---	-----

СОДЕРЖАНИЕ

К.С. ЖАКИПБЕКОВ, Н.А. РАХЫМБАЕВ, Э.А. СЕРИКБАЕВА, Р.М. АНАРБАЕВА, А.Ө. ДАУЛБАЕВА, А.А. ЕГИЗБАЕВА. Определение антимикробной активности экстракта ферулы вонючей (<i>Ferula Asafoetida</i> L.), произрастающей в Туркестанской области.....	255
М.А. ЖАНДАБАЕВА, С. ЖАҢАБАЙҚЫЗЫ, К.Т. РАГАНИНА, Э.Ф. РЫСБЕК, А.Қ. САРҚЫТБЕКОВА. Кәдімгі үркегүл (<i>Filipendula Vulgaris</i> M.) экстрактының химиялық құрамын талдау.....	265
Ш.А. ЕГИЗБАЕВА, Н.Н. ЖУМАБАЕВ, К.С. ЖАКИПБЕКОВ, Н.Ж. ЖУМАБАЕВ, О.В. ПОСЫЛКИНА, Г.Ж. УМУРЗАХОВА, Э.А. СЕРИКБАЕВА, Н.Е. КОНАШ. Анализ современного состояния фармацевтического рынка Республики Казахстан.....	271
Д.С. ЖҰМАБАЙ, А.Ш. АМИРХАНОВА, М.К. КОЙЛЫБАЕВА, А. АБДРАХМАН, Г.К. ЕЛЕКЕН, Ғ.Б. ОСПАНОВА. Хромато-масс-спектрометрическое изучение химического состава жидкого экстракта ястребинки волосистой (<i>Hieracium Pilosella</i> L.).....	286
Г.А. ЖУМАХАНОВА, Д.Ю. КОРУЛЬКИН, САМИР АНИС РОСС. Rumex Қазақстандық өсімдіктерінің биологиялық белсенділігі (әдеби шолу).....	293
A. KADYRBAI, L.N. IBRAGIMOVA, M.B. IBRAYEVA, T.S. BEKEZHANOVA, R.V. KUZMINA, V.V. KUZMINA, A.A. BAKYTKHANOVA, A.A. SATUR, Z.B. SAKIROVA. Analysis of pharmaceutical preparations of antiparasitic profile.....	300
G.K. KAIRANOVA, A.T. MAMUROVA, A. BEYATLI. Analysis of the geographical distribution and medicinal properties of the promising type <i>Zygophyllum Fabago</i> L.....	322
Г.Т. МУРЗАЛИЕВА, Н.М. ӘНУАРОВА, Г.Т. ХАСЕНОВ, М.Ю. ИШМУРАТОВА. Сравнительный анализ анатомо-морфологического строения корневища <i>Potentilla Bifurca</i> L с некоторыми представителями рода <i>Potentilla</i> L.....	328
Д. ӨСТЕМІРҚЫЗЫ, Э.Н. КАПСАЛЯМОВА, Г.О. УСТЕНОВА, Н.Г. ГЕМЕДЖИЕВА, Н.Е. КОНАШ, Н.Н. ЖУМАБАЕВ. Растение парнолистник обыкновенный (<i>Zygophyllum Fabago</i> L.) - как источник биологически активных веществ.....	333
Н.А. РАХЫМБАЕВ, Б.К. МАХАТОВ, К.С. ЖАКИПБЕКОВ, Р.М. АНАРБАЕВА, Г.Н. ТОБАГАБЫЛОВА, Н.О. МАКАШЕВА, Н.А. АСЫЛОВА, С.Е. НУРБАЕВА. <i>Ferula Asafoetida</i> L. жер асты бөлігі көмірқышқылды экстрактысының компоненттік құрамын зерттеу.....	339
Ә.Қ. ТҰРДЫБАЙ, М.А. ЖАНДАБАЕВА, А.Қ. САРҚЫТБЕКОВА, К.Т. РАГАНИНА, Р.Б. АЮПОВА. Кәдімгі киикоты (<i>Origanum Vulgare</i> L.) өсімдік шикізатынан экстракттар алу және оның химиялық құрамын талдау.....	345
А. БАХЫТ, А.О. САПИЕВА, Н.Г. ГЕМЕДЖИЕВА, Ш.А. МАДИЕВА, Ж.Ж. КАРЖАУБЕКОВА, А.М. ГАББАСОВА, Н.А. СУЛТАНОВА. <i>Thermopsis turkestanica</i> Gand. Метаболиттерін және олардың антиоксиданттық белсенділігін зерттеу.....	354
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА	
Z.B.YESSIMSITOVA, G.E.YELTAY, G.A.YESTEMIROVA, A.S.KOZHAMZHAROVA, A.G.KARBOZOVA, A.A.KYDYRKHANOVA, S.E. MOMBEKOV. Morphological changes in rat skin after thermal burns.....	363

Получена: 11.03.2024 Принята: 13.06.2024 Опубликовано online: 29.06.2024

УДК: 616.1:616-008

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.32.31.001](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.32.31.001)

Арингазина Райса Абдижаппаровна^{1*}, Жолдасова Нургуль Жанабаевна², Кайбагарова Индира Боранбаевна³, Курманалин Бахтияр Амануллинович⁴, Нурғалиева Жансулу Жумабекқызы⁵, Рахметова Венера Саметовна⁶

¹⁻⁵Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Астана», Астана, Республика Казахстан

⁶Некоммерческое акционерное общество «Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан

НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА У ПАЦИЕНТОВ С ДИАГНОЗОМ «ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА». ОПЫТ АКТЮБИНСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ЦЕНТРА

Резюме: Инфаркт миокарда (ОИМ) часто становится фатальным для пациентов за счет поражения тканей и нарушения питания сердечной мышцы. Мировые данные свидетельствуют об усугублении течения данной патологии в сочетании с нарушениями метаболизма разного генеза: в частности, углеводного (диабет и предиабетические состояния) и липидного. **Целью проведенного нами исследования** стало изучение структуры распространенности нарушений углеводного обмена и уровень липидов крови среди пациентов с диагностированным острым инфарктом миокарда. Для решения представленной цели нами были проанализированы результаты инструментальных и биохимических анализов пациентов кардиологического отделения Актобинского медицинского центра с диагностированным ОИМ. Нами были проанализированы данные медицинских карт пациентов, находившихся на стационарном лечении в Актобинском медицинском центре в 2019 году. Среди пациентов, включенных в исследование, преобладали мужчины (61,7 % от общего количества госпитализированных). Средний возраст пациентов (как мужчин, так и женщин) превышал 45 лет. Нами установлено наличие и характер метаболических нарушений, сопутствующих ОИМ. Так, можно отметить наличие предиабетического состояния у обследованных пациентов, а также было установлено нарушение липидного обмена (в частности – общего холестерина, липопротеида высокой плотности и триглицеридов). При этом следует сказать об отсутствии достоверной разницы между показателями у мужчин и женщин (АД, содержание глюкозы и общего холестерина в сыворотке крови), что может свидетельствовать об общей тенденции развития метаболических и функциональных нарушений в процессе прогрессирования коронарных патологий. Клинико-биохимический контроль показателей углеводного и липидного обмена дает возможность предупредить усугубления патологии миокарда, а значит - прогрессирования органических изменений, как в сердце, так и в организме в целом.

Ключевые слова: глюкоза, предиабет, липидный обмен, артериальное давление, индекс массы тела, метаболизм.

Raisa Aringazina^{1*}, Nurgul Zholdassova², Indira Kaibagarova³, Bakhtiyar Kurmanalin⁴, Zhansulu Nurgaliyeva⁵, Venera Rakhmetova⁶

¹⁻⁵Non-Commercial joint-stock Society «West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University»,

Aktobe, Republic of Kazakhstan

⁶Non-Commercial joint-stock Society «Astana Medical University», Astana, Republic of Kazakhstan

METABOLIC DISORDERS IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION. AKTOBE MEDICAL CENTER'S EXPERIENCE

Resume: Myocardial infarction (AMI) often becomes fatal for patients due to tissue damage and malnutrition of the heart muscle. World data indicate an aggravation of the course of this pathology in combination with metabolic disorders of various origins: in particular, carbohydrate (diabetes and pre-diabetic conditions) and lipid. Our study aimed to study the presence of dependences in metabolic disorders, particularly glucose metabolism, in patients with diagnosed coronary heart disease. In this aim, we have analyzed the results of instrumental and biochemical analyzes of patients with AMI in the cardiology department at the Aktobe Medical Center diagnosed. Data from the medical records of patients hospitalized at the Aktobe Medical Center in 2019 have been used in the research. Among the patients included in the study, males were prevailed (61.7% of the total number of hospitalized patients). The average age of patients (both men and women) was over 45 years. We have fixed the presence and nature of metabolic disorders associated with coronary pathology. Thus, the presence of a pre-diabetic state in the examined patients can be noted, and a violation of lipid metabolism (in particular, total cholesterol, high-density lipoprotein, and triglyceride) was established. At the same time, it should be said that there is no significant difference between the indicators in both gender (BP, glucose, and total cholesterol in the blood serum), which may indicate a general trend in the development of metabolic and functional disorders in the progression of coronary pathologies. So, clinical and biochemical monitoring of carbohydrate and lipid metabolism makes it possible to prevent the aggravation of myocardial pathology, and hence the progression of organic changes, both in the heart and in the body as a whole.

Keywords: glucose, pre-diabetes, lipid metabolism, arterial pressure, body mass index, metabolism.

Раиса Арынғазина^{1*}, Нұрғұл Жолдасова², Индира Қайбағарова³,
Бахтияр Құрманалин⁴, Жансулу Нұрғалиева⁵, Венера Рахметова⁶

¹⁻⁵ «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» коммерциялық емес акционерлік қоғамы,
Ақтобе, Қазақстан Республикасы

⁶ «Астана медицина университеті» коммерциялық емес акционерлік қоғамы, Астана, Қазақстан Республикасы

**ЖЕДЕЛ МИОКАРД ИНФАРКТИСІ ДИАГНОЗЫ ҚОЙЫЛҒАН НАУҚАСТАРДАҒЫ МЕТАБОЛИКАЛЫҚ БҰЗЫЛУЛАР.
АҚТӨБЕ МЕДИЦИНАЛЫҚ ОРТАЛЫҒЫНЫҢ ТӘЖІРИБЕСІ**

Түйін: Миокард инфарктісі (МИ) көбінесе тіндердің зақымдануы және жүрек бұлшықетінің жеткіліксіз қанмен қамтамасыз етілмеуі салдарынан науқастар үшін өлімге әкелетін күй. Әлемдік әртүрлі деректер метаболикалық бұзылыстар: атап айтқанда, көмірсулар (қант диабеті және предиабеттік жағдайлар) және липидтер аурудың ағымын нашарлатуын көрсетеді. Зерттеуіміздің мақсаты – жедел миокард инфарктісі диагнозы қойылған науқастар көмірсу алмасуының және қандағы липидтердің бұзылуының тарлау деңгейінің құрылымын зерттеу. Мақсатқа жету үшін Ақтөбе медициналық орталығының кардиологиялық бөлімшесінде "Жедел миокард инфарктісі" диагнозы қойылған науқастардың аспаптық және биохимиялық нәтижелеріне және 2019 жылы Ақтөбе медициналық орталығына жатқызылған науқастардың медициналық құжаттарының деректеріне талдау жасалды. Зерттеуге енгізілген науқастардың ішінде ерлер саны басым болды (ауруханаға жатқызылған науқастардың жалпы санынан 61,7%). Науқастардың орташа жасы (ерлер де, әйелдер де) 45 жастан асты. Талдау барысында жедел миокард инфарктісімен бірге жүретін метаболикалық бұзылулардың болуы мен сипатын анықтауға мән берілді. Осылайша, тексерілген науқастарда диабет алды (предиабеттік) жағдайдың және липидтер алмасуының бұзылуын (атап айтқанда, жалпы холестерин, жоғары тығыздықтағы липопротеидтер және триглицеридтер) болуы байқалды. Сонымен қатар, ерлер мен әйелдердің көрсеткіштерін салыстырғанда (қан қысымы, қан сарысуындағы глюкоза және жалпы холестерин) арасында айтарлықтай айырмашылық жоқ екенін байқатты, яғни бұл коронарлық патологияларда метаболикалық және функционалдық бұзылулардың дамуының жалпы тенденциясын көрсетуі мүмкін. Көмірсулар мен липидтер алмасуының көрсеткіштерінің клиникалық және биохимиялық бақылануы миокард ауруларының нашарлауын болдырмауға мүмкіндік береді, демек, жүректе де, жалпы организмде де органикалық өзгерістердің өршуін алдын алуға мүмкіндік тудырады.

Түйінді сөздер: глюкоза, предиабет, липидтер алмасуы, жүректің ишемиялық ауруы, қан қысымы, жүректің ишемиялық ауруы, дене салмағының индексі, метаболизм.

Введение

Коронарная (ишемическая) болезнь сердца часто становится причиной развития острого инфаркта миокарда (ОИМ), а так же – острого коронарного синдрома (ОКС) с сопутствующими нарушениями обмена углеводов [1]. ОИМ влечет развитие ишемии кардиомиоцитов и интенсивной воспалительной реакции [2]. Так специалисты рассматривают гипергликемию как один из предикторов развития ОИМ. Что примечательно, гипергликемия оказывает свое пагубное влияние на развитие ОИМ, как у пациентов с наличием сахарного диабета (СД), так и без него (даже в большей степени). Хотя стоит отметить, что прогноз для пациентов с сочетанием ОИМ и СД более осторожный [3].

Повышение уровня глюкозы провоцирует нарушение обменных процессов, влияя на проницаемость сосудов, усугубляя патологические изменения, и генерализирует поражение сердца, провоцируя развитие диастолической и систолической дисфункций, а также – атеросклероза сосудов сердца [4]. Развитие стрессовой гипергликемии у пациентов в постинфарктный период негативно коррелирует с прогнозом и значительно связана с обширностью ОИМ [3, 5]. Хотя диагностика стрессовой гипергликемии может осложняться наличием СД и предиабетического состояния [3, 6], состояниями являющимися предикторами развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), среди которых ОИМ лидирует и остается превалирующей причиной смертности пациентов с СД [6, 7]. Постоянный высокий уровень глюкозы в крови пациентов способствует развитию кардиомиопатии и может рассматриваться как независимый фактор риска развития ОИМ [8]. К тому же, СД 2 типа часто сопряжен с прогрессированием метаболического синдрома (МС), основными компонентами которого являются: абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия (АГ), нарушение обмена липидов в организме (в частности общего холестерина и триглицеридов, липопротеидов низкой и высокой плотности) [9].

Липидный обмен непосредственно влияет на состояние сосудов, а значит, является предиктором развития ОИМ [10]. Резкие колебания уровня глюкозы в сочетании с нарушением обмена триглицеридов в крови чрезвычайно вредны, а адекватная оценка гипергликемии, как и липидного профиля крови, в постинфарктный период даст возможность стратифицировать постинфарктные риски [3, 11].

Целью проведенного нами исследования стало изучение структуры распространенности нарушений углеводного обмена и уровень липидов крови среди пациентов с диагностированным острым инфарктом миокарда.

Материалы и методы

Ретроспективное исследование было проведено в 2019 году в отделение интервенционной кардиологии Актюбинского медицинского центра, г. Актобе, Республика Казахстан. Дизайн и все этапы исследования были рассмотрены локальным комитетом по биоэтике НАО ЗКМУ имени М. Оспанова, который своим протоколом подтвердил соответствие процедур представленного исследования принципам проведения медицинских экспериментов с участием людей либо животных (Хельсинская декларация 1964 г.).

Характеристика пациентов, включенных в исследование

В исследование были включены 222 пациента с диагностированным ОИМ, госпитализированных в Актюбинский медицинский центр, г. Актобе, Казахстан. Анализ гендерного состава показал превалирование мужской популяции (более 60 %), что визуально отображено на рисунке 1.

Количество обследованных пациентов, чел.

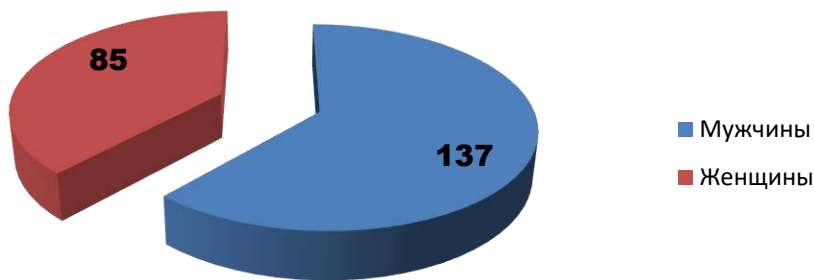


Рисунок 1 - Гендерное распределение пациентов с ОКС, включенных в исследование (Актюбинский медицинский центр, Казахстан)

Средний возраст обследованных пациентов составил $47,40 \pm 4,3$ года для мужчин и $45,23 \pm 4,1$ для женщин. У всех пациентов получено согласие на не персонифицированную обработку результатов инструментальных и лабораторных исследований, для анализа состояния метаболизма у пациентов с ОКС.

Дизайн исследования

Ретроспективное, одномоментное исследование включало изучение информации медицинских карт пациентов, находившихся на стационарном лечении в отделении интервенционной кардиологии. При обращении в отделение госпитализация производилась в соответствии с рекомендациями Общества интервенционных кардиологов и эндоваскулярных хирургов Казахстана (рисунок 2) [12].



Рисунок 2 - Рекомендации диагностирования ОИМ согласно рекомендациям Общества интервенционных кардиологов и эндоваскулярных хирургов Казахстана [12]

Всем пациентам, включенным в исследование, при поступлении в стационар был поставлен направительный диагноз ОКС без подъема сегмента ST или с подъемом сегмента ST. Для детализации диагноза у госпитализированных пациентов была оценена анатомия коронарных сосудов (проведение коронарографии), установлен липидный спектр крови (уровень общего холестерина), определен индекс массы тела (ИМТ), а также – наличие предикторов развития ИБС, а именно регистрация АГ и СД 2 типа / предиабета [13].

Для верификации диагноза ОИМ учитывалась симптоматика ишемии миокарда, также диагностировались повышение концентрации кардиальных маркеров (тропонина и креатинкиназы) в крови, а также фиксировали характерные изменений при проведении электрокардиографии (ЭКГ) согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов [14], Американского колледжа кардиологии [15] и Национальной кардиологической

рекомендации [16].

Статистическая обработка результатов

Обработка результатов исследования была проведена с помощью статистического пакета STATISTICS (10 версия), с определением среднего показателя (M), отклонения от среднего (m) и уровня статистической значимости (достоверности) в соответствии с критерием достоверности Стьюдента (t). Достоверным считался результат при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Отделение интервенционной кардиологии Актюбинского медицинского центра рассчитано на 30 коек. Согласно стандартам и принципам доказательной медицины (утверждены Министерством здравоохранения Республики Казахстан), в отделении оказывают помощь пациентам с ИБС, АГ, нарушениями сердечного ритма, а также — сердечной недостаточностью. Для пациентов доступны (согласно назначению) суточный мониторинг электрокардиографическим методом, суточный мониторинг артериального давления (АД), ультразвуковое исследование сердца, нагрузочные пробы (тредмил-тест, велоэргометрия), коронароангиография.

Так, после госпитализации для уточнения первичного диагноза все пациенты, госпитализированные в отделение, были обследованы согласно протоколу [12] с определением биохимического маркера некроза, а также проведением коронарографии [13, 16]. Результаты инструментальных исследований показали, что 65 пациентов перенесли инфаркт миокарда с зубцом «Q», инфаркт без зубца «Q» был диагностирован у 118 человек и повторный инфаркт миокарда — у 39 пациентов.

Среди наблюдаемых пациентов с инфарктом миокарда по данным коронароангиографии безобструктивные или обструктивные поражения коронарных артерий менее 50% установлено у 0,04% (9 чел.). Наша диагностика при постановке этой формы инфаркта миокарда основалась на клиническую симптоматику, изменение на ЭКГ или лабораторного биомаркера. Также после проведенной коронарной ангиографии и оценки клинической картины нами был установлен диагноз инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий (MINOCA): инфаркт миокарда при неструктивном поражении коронарных артерий.

Анализ антропометрических и биохимических исследований, представленных в таблице 1, свидетельствует о развитии МС у пациентов. Согласно полученным данным, зафиксировано повышение нормы концентрации глюкозы [17] и холестерол-липопротеидов низкой плотности (холестерол-ЛПНП) [18] в сыворотке крови, как у мужчин, так и у женщин (таблица 1).

Таблица 1 - Результаты клинического обследования пациентов с ОИМ

Показатель	Мужчины (n=137)	Женщины (n=85)	Норма
Индекс массы тела, кг/м ²	30,8±0,8	31,60±0,6	18,50-24,99
Глюкоза, натощак, ммоль/л*	6,1±0,3	5,9±0,6	4,1-5,6
Холестерол-липопротеиды низкой плотности, ммоль/л**	5,8±0,17	5,9±0,28	<3
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	0,82±0,27	0,91±0,23	до 4,5
Триглицериды, ммоль/л	4,32±0,95	3,8±0,63	0,63-3,37 (мужчины), 0,50-2,10 (женщины)
Артериальное давление, мм рт.ст.***	153,4±3,50 / 92,7±1,4	157,55±2,3 / 94,5±0,8	от 110 / 70 до 130 / 85

* согласно рекомендациям Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation – IDF), 2012 [17]

** согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), 2010 [18]

*** соотношение систолического и диастолического АД [16].

Содержание глюкозы в сыворотке крови пациентов позволяет предположить о наличии преддиабетического состояния госпитализированных: уровень глюкозы превышал норму, но не соответствовал показателям, характеризующим СД (<11,1ммоль/л [17]). Учитывая представленные данные и рекомендации IDF [17], нами был проанализирован уровень инсулина и гликированного гемоглобина (HbA1) в сыворотке крови пациентов. Так средний уровень инсулина в сыворотке крови составил 26,8±2,12 мМЕ/мл для женщин [25,02-35,63 мМЕ/мл]; для мужчин этот показатель был несколько ниже 26,3±2,7 мМЕ/мл [22,4-30,8] при норме 2,3-26,4 мМЕ/мл [17, 19]. Анализ уровня HbA1 (5,65% у женщин и 5,03% у мужчин) не подтвердил развитие диабета у пациентов, но о развитии метаболического синдрома, как у мужчин, так и у женщин, свидетельствовало снижение концентрации липопротеинов высокой плотности с одновременным превышением нормы сложных эфиров глицерина и жирных кислот (триглицеридов), что можно рассматривать как фактор, осложняющий прогноз при ОИМ [20].

Нами также были зафиксировано повышение средних показателей АД (развитие АГ), при этом достоверной разницы между показателями об общей тенденции наличия АГ у пациентов с ОИМ. Отметим, что внутрибольничная смертность составила 1,3% на фоне измененного уровня глюкозы (более 5,6 ммоль/л) и ревазуляризации.

У всех пациентов был зарегистрирован повышенный ИМТ (> 30), что свидетельствует о развитии ожирения и является одной из составляющих МС [17, 18]. Также следует отметить наличие взаимосвязи ИМТ и окружности бедер ($r = 0,44$, $p < 0,05$). Средний показатель соотношения ИМТ и окружности бедер у обследованных пациентов составил $0,91 \pm 0,03$ см. Нарушение липидного обмена подтверждается также и уровнем холестерина-ЛПНП в сыворотке крови (более 5 ммоль/л) как у мужчин, так и у женщин.

Обсуждение результатов

В ходе настоящего исследования были проанализированы антропометрические параметры, показатели АД, а также – углеводного и липидного обмена пациентов Актюбинского медицинского центра с диагностированным ОИМ. При этом поражения коронарных артерий менее 50% диагностировано у 9 пациентов (0,04%), а также диагностирован инфаркт миокарда по типу MINOCA (Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries), что диагностируется при отсутствии альтернативного диагноза, такого как миокардит или тромбоэмболия легочной артерии. И по данным Сафоновой и Сукмановой MINOCA является рабочим диагнозом, хотя и требующий установления причины, лежащей в основе ОИМ [21]. По результатам гематологических исследований у пациентов было установлено превышение уровня глюкозы (более 5,6 ммоль/л согласно рекомендациям IDF) - $6,1 \pm 0,3$ ммоль/л у мужчин и $5,9 \pm 0,6$ ммоль/л у женщин, что стало причиной анализа уровня инсулина и HbA1.

Уровень инсулина, как гормона, отвечающего за метаболизм глюкозы в организме и стимулирующий её поглощение клетками [17, 19], показал превышение допустимого уровня, что свидетельствует об инсулинорезистентности тканей организма пациентов. При норме 2,3-26,4 мМЕ/мл у женщин этот показатель был на уровне $26,8 \pm 2,12$ мМЕ/ и $26,3 \pm 2,7$ мМЕ/мл у мужчин. Согласно рекомендациям IDF [17], такие показатели глюкозы и инсулина являются рекомендацией к определению HbA1 – показателя, отражающего средний уровень глюкозы в крови за последние 2-3 месяца [19]. И отметим, что значимость данного показателя довольно высока: уровень HbA1, по сути, является ключевым современным индикатором диагностирования СД 2 типа, эффективным лабораторным показателем, определяющим как диагностические, так и прогностические характеристики СД 2 типа. С его помощью можно определить либо скорректировать тактику лечения [19, 22]. По результатам анализа HbA1 (5,65% у женщин и 5,03% у мужчин) можно говорить о нормальной толерантности тканей к глюкозе, тогда как показатель 6,0-6,4% является показателем, свидетельствующим о нарушении толерантности организма к глюкозе, и свидетельствует о высокой возможности диагностирования СД у пациента, но по итогу анализа концентрации глюкозы и инсулина в крови [19]. Также следует отметить, что сопутствие инфаркту миокарда гипергликемии подтверждают ряд авторов [3, 5, 8, 11]. Они указывают, что ОИМ провоцирует стрессовую гипергликемию [3, 11], а нарушение углеводного обмена (от нарушения толерантности организма к глюкозе до развития СД) характерно для 58 % людей с диагностированным ОИМ [5], что значительно отягощает прогноз и требует стабилизации (снижения) уровня глюкозы в организме для эффективного лечения [8].

Отдельного внимания заслуживает факт наличия признаков развития МС у пациентов [18]: ИМТ > 30; окружности бедер более 0,44 см ($0,91 \pm 0,03$ см); гипертония, дислипидемия и гипергликемия натощак. Эти показатели являются дополнительными факторами риска развития кардиоваскулярных осложнений и ОИМ в том числе [18], а сочетание этих компонентов увеличивает как частоту регистрации, так и тяжесть ССЗ, что может значительно отягощаться с возрастом, наличием вредных привычек и нарушением культуры питания [25].

Так нами у 100% пациентов диагностирована гипертония (АД более 130 / 85 мм.рт.ст. [16, 17]) - $153,4 \pm 3,50$ / $92,7 \pm 1,4$ мм.рт. ст. у мужчин и $157,55 \pm 2,3$ / $94,5 \pm 0,8$ мм.рт. ст. у женщин – усугубляет течение болезни и осложняет терапию. Отметим также, что АД можно рассматривать как предиктор развития ОИМ [24]. При этом АД провоцирует гиперконцентрацию ионов Ca^{2+} и повышение внутриклеточного давления [25]. Отметим, что ОИМ может провоцировать дополнительное поднятие АД, так как поврежденные кардиомиоциты (часто группами) теряют свои характерные свойства — возбудимость, сократимость и проведение (передачу). Это нарушает механизм восприятия и реализации регулирующих воздействий [26]. В свою очередь, этот патологический механизм ведёт к повышению силы и количества сердечных сокращений, и как следствие – повышению АД, что создает дополнительный риск разрыва хрупких ишемически измененных сосудов, как и агрегации тромбоцитов в местах патологически измененных сосудов [25, 26].

Средний возраст госпитализированных в нашем исследовании (как мужчин, так и женщин) составил свыше 45 лет. И этот факт можно назвать триггером нарушения обмена липидов, несмотря на высокий ИМТ и значительный индекс окружности бедер, что указывает на накопление висцеральных жировых отложений и нарушение промежуточного обмена жиров [18]. Зафиксированная нами высокая концентрация триглицеридов — свыше 2,26 ммоль/л (до 5,65), согласно рекомендациям National Cholesterol Education Program может рассматриваться, как выраженная угроза развития и прогрессирования поражения коронарных сосудов [20].

Некоторые исследования [8] показывают превалирование в группах женского населения с ОКР в сочетании с метаболическими нарушениями, хотя наш эксперимент показал преобладание мужчин среди госпитализированных (61,7 %) в кардиологическом отделении Актюбинского медицинского центра, что может быть региональной, экологической, поведенческой, либо генетической особенностью и требует более детального исследования. Но следует учитывать, что концентрация триглицеридов свыше 1,7 ммоль/л, согласно рекомендациям National Cholesterol Education Program [20], является причиной повышенного риска развития ССЗ и ОИМ, в том числе. Отметим, что в нашем исследовании показатели уровня триглицеридов у мужчин составляли $4,32 \pm 0,95$ ммоль/л, а у женщин - $3,8 \pm 0,63$ ммоль/л.

Заключение

Среди госпитализированных пациентов в кардиологическом отделении Актюбинского медицинского центра с ОИМ были зафиксированы нарушение углеводного и липидного обменов, высокий ИМТ, а также – гипертонию. Отметим, что гипертония свыше 130/85 мм.рт.ст. фиксировалась у 100 % пациентов ($153,4 \pm 3,50$ / $92,7 \pm 1,4$ у мужчин и $157,55 \pm 2,3$ / $94,5 \pm 0,8$ у женщин), что является дополнительным предиктором развития повторного инфаркта миокарда (согласно IDF) и требует постоянного контроля и коррекции. Также у 100% пациентов с диагностированным ОИМ в возрасте свыше 45 лет фиксировались симптомы развития метаболического синдрома (гипертония, ИМТ > 30, гипергликемия, дислипидемия), что также является дополнительным предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений в постинфарктный период. Особенного внимания заслуживает гипергликемия (свыше 5,6 ммоль/л), которая, наряду с развитием стрессовой гипергликемии в постинфарктный период, сигнализирует о метаболических нарушениях. Так уровень инсулина был на уровне $26,8 \pm 2,12$ мМЕ/ у

женщин и $26,3 \pm 2,7$ мМЕ/мл у мужчин. Отдельного внимания заслуживает концентрация HbA1 на уровне 5,65% у женщин и 5,03% у мужчин, что до уровня 6,0% является показателем нормальной толерантности организма к глюкозе, но уже показатель 6,1% свидетельствует о развитии предиабетического состояния, а свыше 6,4% - о высокой вероятности развития сахарного диабета.

Так клинико-биохимический контроль состояния сигнальных путей нарушения метаболизма у пациентов с диагностированным ОИМ позволяет диагностировать, предотвратить прогрессирование и облегчить степень нарушения метаболизма, что может быть одной из причин повреждения тканей миокарда.

Перспективы внедрения полученных результатов

Учитывая научную основу взаимного влияния метаболических нарушений (углеводов, липидов и белков) и развития ОИМ будут сформулированы рекомендации для предиктивного и превентивного диагностирования сердечно-сосудистых патологий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Александров А.А. Инфаркт миокарда и сахарный диабет: «Мюнхенский сговор». *Болезни сердца и сосудов*. 2007;2(2):235.
- 2 Paolisso P., Bergamaschi L., Santulli G., et al. Infarct size, inflammatory burden, and admission hyperglycemia in diabetic patients with acute myocardial infarction treated with SGLT2-inhibitors: a multicenter international registry. *Cardiovascular Diabetology*. 2022;21(1):1-12. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01506-8>
- 3 Luo J., Xu S., Li H., et al. Prognostic impact of stress hyperglycemia ratio in acute myocardial infarction patients with and without diabetes mellitus. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2022;32(10):2356-2366. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2022.07.004>
- 4 Марданов Б.У., Мосолова Е.С. Структурно-функциональные особенности миокарда у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2021;9(32):20-26. <https://doi.org/10.24412/2311-1623-2021-32-20-26>
- 5 Gyberg V., De Bacquer D., De Backer G., et al. Patients with coronary artery disease and diabetes need improved management: a report from the EUROASPIRE IV survey: a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *Cardiovascular diabetology*. 2015;14(1):1-11. <https://doi.org/10.1186/s12933-015-0296-y>
- 6 Барбараш О.Л., Воевода М.И., Галстян Г.Р., и др. Предиабет как междисциплинарная проблема: определение, риски, подходы к диагностике и профилактике сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(4):83-91. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-83-91>
- 7 Frantz S., Ducharme A., Sawyer D., Rohde L.E., Kobzik L., Fukazawa R., Tracey D., Allen H., Lee R.T., Kelly R.A. Targeted deletion of caspase-1 reduces early mortality and left ventricular dilatation following myocardial infarction. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2003;35(6):685-694. [https://doi.org/10.1016/S0022-2828\(03\)00113-5](https://doi.org/10.1016/S0022-2828(03)00113-5)
- 8 Pérez-Cremades D., Chen J., Assa C., Feinberg M.W. MicroRNA-mediated control of myocardial infarction in diabetes. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2022;33(4):195-201. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2022.01.004>
- 9 Матвеева С.А. Своевременная оценка факторов риска ишемической болезни сердца - основа профилактики ее осложнений. *Клиническая медицина*. 2012;90(11):19-23.
- 10 Middlekauff H.R., Cooper Z.D., Strauss S.B. Drugs of misuse: Focus on vascular dysfunction. *Canadian Journal of Cardiology*, 2022;38(9):1364-1377. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2022.04.011>
- 11 Li S., Guo B., Chen H., et al. The role of the triglyceride (triacylglycerol) glucose index in the development of cardiovascular events: a retrospective cohort analysis. *Scientific Reports*. 2019;9(1):7320. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43776-5>
- 12 Общество интервенционных кардиологов и эндоваскулярных хирургов Казахстана. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST. Клинический протокол, диагностика и лечение. *Министерство здравоохранения и социального развития Республики Казахстан*. (5):1-47.
- 13 Knuuti J., Wijns W., Saraste A., et al. 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*. 2019;41(3):407-477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
- 14 Fleisher L.A., Beckman J.A., Brown K.A., et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery. *Circulation*. 2007;116:418-500. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.185699>
- 15 Buse, J.B., ACCORD Study Group. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods. *The American journal of cardiology*. 2007;99(12):S21-S33. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.03.003>
- 16 Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Халимов Ю.Ш., Шестакова М.В., Бойцов С.А. *Кардиологические аспекты сахарного диабета 2 типа*. Москва: Перо. 2018:68 с.
- 17 International Diabetes Federation. *Global Guideline for Type 2 Diabetes. Clinical Guidelines Task Force*. Brussels, Belgium: Merck and Co., Inc. 2012.
- 18 Всероссийское научное общество кардиологов. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома второй пересмотр. *Практическая медицина*.

2010;(44):81-101.

19 Российская ассоциация эндокринологов. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрав РФ. 2019:1-228.

20 National Cholesterol Education Program. ATP III Guidelines At-A-Glance Quick Desk Reference. *U.S. Department of Health and Human Services: NIH*. 2001;01-3305:6.

21 Сафонова Е.А., Сукманова И.А. Инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий (MINOCA). *Клиническая медицина*. 2020;98(2):89-97. <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-89-97>

22 Милукова Г.Н., Песков А.Б., Манина Н.А., и др. Факторы, влияющие на уровень гликированного гемоглобина больных, госпитализируемых по поводу сахарного диабета 2 типа. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2022;(1):18-28. <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2022-1-18-28>

23 Di Meo S., Venditti P. Evolution of the knowledge of free radicals and other oxidants. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/9829176>

24 Chaulin A.M. Hypertension as one of the main non-myocardial infarction-related causes of increased cardiospecific troponins: from mechanisms to significance in current medical practice. *Journal of Clinical Medicine Research*. 2022;14(11):448. <https://doi.org/10.14740%2Fjocmr4796>

25 Макарова Н.А. Роль компенсаторных механизмов в патогенезе ишемической болезни сердца. *Клиническая медицина*. 2013;91(9):4-9.

26 Шабров А. В., Кухарчик Г. А. Кардиологические проявления и осложнения метаболического синдрома. *Университетский терапевтический вестник*. 2021;3(3):77-99.

REFERENCES

1 Aleksandrov A.A. Myocardial infarction and diabetes: 'Munich collusion'. *Bolezni serdtsa i sosudov = Heart and vascular diseases*. 2007;2(2):235.

2 Paolisso P., Bergamaschi L., Santulli G., et al. Infarct size, inflammatory burden, and admission hyperglycemia in diabetic patients with acute myocardial infarction treated with SGLT2-inhibitors: a multicenter international registry. *Cardiovascular Diabetology*. 2022;21(1):1-12. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01506-8>

3 Luo J., Xu S., Li H., et al. Prognostic impact of stress hyperglycemia ratio in acute myocardial infarction patients with and without diabetes mellitus. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2022;32(10):2356-2366. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2022.07.004>

4 Mardanov B.U., Mosolova E.S. Structural and functional features of the myocardium in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus. *Mezhdunarodnyy zhurnal serdtsa i sosudistykh zabolevaniy*. 2021;9(32):20-26. <https://doi.org/10.24412/2311-1623-2021-32-20-26>

5 Gyberg V., De Bacquer D., De Backer G., et al. Patients with coronary artery disease and diabetes need improved management: a report from the EUROASPIRE IV survey: a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *Cardiovascular diabetology*. 2015;14(1):1-11. <https://doi.org/10.1186/s12933-015-0296-y>

6 Barbarash O.L., Voevoda M.I., Galstyan G.R., et al. Pre-diabetes as an interdisciplinary problem: definition, risks, approaches to the diagnostics and prevention of type 2 diabetes and cardiovascular complications. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(4):83-91 (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-83-91>

7 Frantz S., Ducharme A., Sawyer D., et al. Targeted deletion of caspase-1 reduces early mortality and left ventricular dilatation following myocardial infarction. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2003;35(6):685-694. [https://doi.org/10.1016/S0022-2828\(03\)00113-5](https://doi.org/10.1016/S0022-2828(03)00113-5)

8 Pérez-Cremades D., Chen J., Assa C., Feinberg M.W. MicroRNA-mediated control of myocardial infarction in diabetes. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2022;33(4):195-201. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2022.01.004>

9 Matveeva S.A. Modern assessment of risk factors for coronary heart disease is the basis for the prevention of its complications. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*. 2012;90(11):19-23.

10 Middlekauff H.R., Cooper Z.D., Strauss S.B. Drugs of misuse: Focus on vascular dysfunction. *Canadian Journal of Cardiology*, 2022;38(9):1364-1377. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2022.04.011>

11 Li S., Guo B., Chen H., et al. The role of the triglyceride (triacylglycerol) glucose index in the development of cardiovascular events: a retrospective cohort analysis. *Scientific Reports*. 2019;9(1):7320. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43776-5>

12 Society of Interventional Cardiologists and Endovascular Surgeons of Kazakhstan. Acute coronary syndrome without ST segment elevation. Clinical protocol, diagnosis and treatment. Ministry of Health and Social Development of the Republic of Kazakhstan. (5):1-47.

13 Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E. et al. 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*. 2019;41(3):407-477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>

14 Fleisher L.A., Beckman J.A., Brown K.A., et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery. *Circulation*. 2007;116:418-500. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.185699>

15 Buse, J.B., ACCORD Study Group. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods. *The American journal of cardiology*. 2007;99(12):S21-S33. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.03.003>

16 Sergienko I.V., Ansheles A.A., Khalimov Yu.Sh., Shestakova M.V., Boytsov S.A. *Cardiological aspects of type 2 diabetes mellitus*. Moscow: Pero. 2018:68 p.

17 International Diabetes Federation. *Global Guideline for Type 2 Diabetes. Clinical Guidelines Task Force*. Brussels. Belgium: Merck and Co., Inc. 2012.

18 All-Russian Scientific Society of Cardiology. Recommendations of experts of the All-Russian Scientific Society of Cardiology for the diagnosis and treatment of metabolic syndrome, second revision. *Practical medicine*. 2010;(44):81-101.

19 Russian Endocrinologists Association. Type 2 diabetes mellitus in adults. Clinical guidelines. *Ministry of Health of the*

Russian Federation. 2019:1-228.

20 National Cholesterol Education Program. ATP III Guidelines At-A-Glance Quick Desk Reference. U.S. Department of Health and Human Services: NIH. 2001;01-3305:6.

21 Safonova E.A., Sukmanova I.A. Myocardial infarction without obstructive coronary artery disease (MINORCA). *Klinicheskaya meditsina = Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(2):89-97. <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-89-97>

22 Milyukova G.N., Peskov A.B., Manina N.A. et al. Factors affecting the level of glycated hemoglobin in hospitalized type 2 diabetes mellitus patients. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2022;(1):18-28. <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2022-1-18-28>

23 Di Meo S., Venditti P. Evolution of the knowledge of free radicals and other oxidants. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/9829176>

24 Chaulin A.M. Hypertension as one of the main non-myocardial infarction-related causes of increased cardiospecific troponins: from mechanisms to significance in current medical practice. *Journal of Clinical Medicine Research*. 2022;14(11):448. <https://doi.org/10.14740%2Fjocmr4796>

25 Makarova N.A. The role of compensatory mechanisms in the pathogenesis of coronary heart disease. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*. 2013;91(9):4-9.

26 Shabrov A.V., Kukharchik G.A. Cardiological manifestations and complications of the metabolic syndrome. *Universitetskiy Terapevticheskiy Vestnik*. 2021;3(3):77-99.

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.

Автор, ответственный за корреспонденцию: Райса Абдижаппаровна Арингазина, aringazaraisa@gmail.com

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.

Corresponding author: Raisa A. Aringazina, aringazaraisa@gmail.com

Сведения об авторах:

Арингазина Райса Абдижаппаровна - кандидат медицинских наук, доцент, профессор кафедры внутренних болезней №1, <https://orcid.org/0009-0005-1932-9177>; aringazaraisa@gmail.com; тел. +77770322705

Жолдасова Нургуль Жанабаевна - кандидат медицинских наук, руководитель кафедры терапевтической и ортопедической стоматологии, <https://orcid.org/0000-0002-4289-9195>; n.zholdasova@mail.ru; тел. +77025020842

Кайбагарова Индира Боранбаевна - ассистент кафедры фармакологии, <https://orcid.org/0000-0003-0691-5298>; utesheva_indira@mail.ru; тел. +77783300346

Курманалин Бахтияр Амануллинович - ассистент кафедры детских болезней № 2, 4 <https://orcid.org/0000-0002-0469-0649>; kba1509@gmail.com; тел. +87022148707

Нурғалиева Жансұлу Жумабекқызы - кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии, <https://orcid.org/0000-0001-8732-5833>; nzhansulu@mail.ru; тел. + 87781548122

Рахметова Венера Саметовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней с курсом нефрологии, гематологии, аллергологии и иммунологии,

<https://orcid.org/0000-0001-5721-6409>; venerarakhmetova@gmail.com; тел. +77011855557

Авторлар туралы мәліметтер:

Арингазина Райса Әбдіжаппарқызы - медицина ғылымдарының кандидаты, доцент, №1 ішкі аурулар кафедрасының профессоры, <https://orcid.org/0009-0005-1932-9177>; aringazaraisa@gmail.com; тел. +77770322705

Жолдасова Нұргүл Жаңабайқызы - медицина ғылымдарының кандидаты, терапевтік және ортопедиялық стоматология кафедрасының басшысы, <https://orcid.org/0000-0002-4289-9195>; n.zholdasova@mail.ru; тел. +77025020842

Кайбағарова Индира Боранбайқызы - фармакология кафедрасының ассистенті, <https://orcid.org/0000-0003-0691-5298>; utesheva_indira@mail.ru; тел. +77783300346

Курманалин Бахтияр Амануллинулы - № 2, 4 балалар аурулары кафедрасының ассистенті <https://orcid.org/0000-0002-0469-0649>; kba1509@gmail.com; тел. +87022148707

Нұрғалиева Жансұлу Жумабекқызы - медицина ғылымдарының кандидаты, фармакология кафедрасының доценті, <https://orcid.org/0000-0001-8732-5833>; nzhansulu@mail.ru; тел. + 87781548122

Рахметова Венера Саметовна - медицина ғылымдарының докторы, нефрология, гематология, Аллергология және иммунология курсы бар ішкі аурулар кафедрасының профессоры,

<https://orcid.org/0000-0001-5721-6409>; venerarakhmetova@gmail.com; тел. +77011855557

Корреспондент: Раиса Әбдіжаппарқызы Арингазина, aringazaraisa@gmail.com

Information about authors:

Raisa Aringazina – Ph.D. in medicine, Associate Professor, Professor at the Department of internal diseases № 1, <https://orcid.org/0009-0005-1932-9177>; aringazaraisa@gmail.com; tel. +77770322705

Nurgul Zholdassova - Ph.D. in medicine, Chief of the Department of Therapeutic and Orthopedic Dentistry, <https://orcid.org/0000-0002-4289-9195>; n.zholdasova@mail.ru; tel. +77025020842

Indira Kaibagarova – Assistant of the Pharmacology Department, <https://orcid.org/0000-0003-0691-5298>; utesheva.indira@mail.ru; tel. +77783300346

Venera Rakhmetova - Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of Internal Medicine with a course of nephrology, hematology, allergology and immunology,

<https://orcid.org/0000-0001-5721-6409>; venerarakhmetova@gmail.com; tel. +77011855557

Kurmanalin Bahtiyar Amanullinovich – Assistant of the Child disease Department № 2, <https://orcid.org/0000-0002-0469-0649>; kba1509@gmail.com; tel. +87022148707

Nurgalieva Zhansulu Zhumabekkyzy - PhD in medicine, Assistant Professor at the Pharmacology Department, <https://orcid.org/0000-0001-8732-5833>; nzhansulu@mail.ru; tel. + 87781548122

Получена: 30.03.2024 Принята: 07.06.2024 Опубликовано online: 29.06.2024

УДК 615.371:616.9

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.63.80.002](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.63.80.002)

**Е.Т. Кошербеков, З.Г. Давлетгильдеева, М.Қ. Әкімжан,
А.Ж. Дуйсенбаева, К.Б.Таджибаева**

*НАО “Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова”,
г. Алматы, Республика Казахстан*

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ ЧАСТО БОЛЕЮЩЕГО РЕБЕНКА

Резюме: Данный обзор литературы посвящен наиболее важным проблемам часто болеющего ребенка. Частая заболеваемость ОРВИ детей первых 7 лет жизни обусловлена анатомо-физиологическими особенностями дыхательной и иммунной систем. Выделяют определенные критерии включения детей различного возраста в группу часто болеющих рекуррентными респираторными инфекциями. Подчеркивается важность анализа провоцирующих факторов у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями. Отмечена необходимость выделения групп и типов часто болеющих детей, что позволит на ранних этапах наблюдения данной группы пациентов своевременно определить конкретный объем медикаментозных и реабилитационных мероприятий, с целью повышения иммунологической реактивности ребенка, предупреждения рецидивов заболевания, устранения хронических очагов инфекции и избежания полипрагмазии. Основные усилия педиатров, врачей общей практики при ведении часто болеющих детей должны быть направлены на формирование комплексной программы оздоровления для конкретного ребенка с учетом его индивидуальных особенностей.

Ключевые слова: часто болеющие дети, рекуррентные респираторные заболевания, факторы риска

Е.Т. Кошербеков, З.Г. Давлетгильдеева, М.Қ. Әкімжан, А.Ж. Дуйсенбаева, К.Б. Таджибаева

КеАҚ “С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті”, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

ЖИ АУЫРАТЫН БАЛАЛАР ПРОБЛЕМАСЫНЫҢ ҚАЗІРГІ КЕЗДЕГІ КӨРІНІСТЕРІ

Түйін: Аталмыш әдебиеттік шолу жиі ауыратын баланың ең маңызды мәселелеріне арналған. Балалардың 7 жасқа дейін жиі ЖРВИ мен ауыруы тыныс алу жолдарының және иммундық жүйенің анатомо-физиологиялық ерекшеліктеріне байланысты. Әртүрлі жастағы балаларда жиі қайталанатын респираторлық инфекция тобына қосудың белгілі бір нышандары бар. Тыныс алу жолдарының қайталанатын аурулары бар балаларда қоздырғыш факторларды талдаудың маңыздылығы ескеріледі. Жиі ауыратын балалардың топтары мен түрлерін анықтау қажеттілігі атап өтілді, бұлай жіктеу осы топтағы балаларды бақылаудың бастапқы кезеңдерінде иммунологиялық реактивтілікті арттыруға, дәрілік және оңалту шараларының нақты көлемін уақтылы анықтауға, аурудың қайталануын болдырмауға, созылмалы инфекция ошақтарын жою және полипрагмазияның алдын алуға мүмкіндік береді. Жиі ауыратын балаларды емдеу барысында педиатрлар мен жалпы тәжірибелік дәрігерлердің негізгі емдеу жолдары әр науқастың жеке ерекшеліктерін ескере отырып денсаулығын кешенді сауықтыру бағдарламасын құруға бағытталуы керек.

Түйінді сөздер: жиі ауыратын балалар, қайталанатын респираторлық аурулар, қауіп факторлары

**E.T. Kosherbekov, Z.G. Davletgildeeva, M.K. Akimzhan,
A.Zh. Duisenbayeva, K.B. Tadzhibayeva**

Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

CONTEMPORARY PERSPECTIVES ON THE PROBLEM OF FREQUENTLY ILL CHILDREN

Resume: This literature review addresses the most significant issues related to frequently ill children. The frequent occurrence of acute respiratory viral infections (ARVI) in children under 7 years of age is due to anatomical and physiological characteristics of the respiratory and immune systems. Specific criteria for including children of different ages in the group of frequently ill children with recurrent respiratory infections are identified. The importance of analyzing triggering factors in children with recurrent respiratory diseases is emphasized. It is noted that it is necessary to identify groups and types of frequently ill children, which will allow timely determination of the specific scope of drug and rehabilitation measures in order to enhance the child's immune reactivity, prevent disease recurrence, eliminate chronic infection foci, and avoid polypragmasy. The primary efforts of pediatricians and general practitioners in managing frequently ill children should focus on developing a comprehensive health improvement program for each child, taking into account their individual characteristics.

Keywords: frequently ill children, recurrent respiratory diseases, risk factors

Ребенка, подверженного частым острым респираторно-вирусным инфекциям (ОРВИ), принято называть часто болеющим. Наибольшая заболеваемость острыми респираторными инфекциями отмечается у детей раннего возраста, дошкольников и учащихся начальных классов. Дети первых 3 лет жизни болеют ОРВИ в течение года в 2—2,5 раза чаще, чем дети в возрасте 10 лет и старше. В формировании группы риска по часто болеющим детям (ЧБД) ведущее место принадлежит здоровью матери. Среди хронических заболеваний матерей особое место занимают

анемии (88,3%), хронический тонзиллит (65,7%) и инфекции мочевыводящих путей (ИМП) (33,5%). Анемия у матерей эпизодически болеющих детей (ЭБД) отмечается у 72%. Матери ЭБД гораздо реже страдают заболеваниями, как хронический тонзиллит - 12% и ИМП - 8%. Хронические очаги инфекции оказывают угнетающее влияние на иммунологическое состояние матерей и создают предпосылки развитию внутриутробного инфицирования плода (ВУИ). Родившийся ребенок с ВУИ со временем может стать часто болеющим. Из отягощенных акушерско-гинекологических факторов, влияющих на формирование ЧБД отмечены многократные (36,3%) и затяжные роды (44,5%). При первых родах организм матерей не адаптирован, а при третьих и более родах ослаблен [1]. Группа риска по ЧБД формируется с момента рождения ребенка. По данным Лебедевой Т.М. [2] группа риска по ЧБД составляет 94,3%, а реализуется в 35,8% случаях. Высокая заболеваемость ОРВИ детей первых 7 лет жизни обуславливается АФО дыхательной и иммунной систем, среди которых выделяются 4 основные:

1. У детей раннего возраста биоценоз верхних дыхательных путей (ВДП) находится в процессе становления, просветы дыхательных путей узкие, недостаточное развитие эластической ткани, микробный пейзаж нестабилен, полиморфен, зависим от окружающей среды и приближается к таковому взрослого человека, только к 8 годам жизни [3].

2. Иммунная система детей раннего возраста характеризуется высокой пролиферативной активностью лимфоцитов. В возрасте с полутора до 3-х лет происходит переориентация иммунного ответа на инфекционные агенты с превалирования Th2-пути ответа, свойственного плодам, новорожденным и детям первых месяцев жизни, на Th1-ответ, типичный для инфекционного процесса у взрослого человека.

4. Особенностью иммунной системы детей раннего и дошкольного возрастов является состояние лимфоэпителиальной ткани глоточного кольца, осуществляющего местную противоифекционную защиту респираторного тракта. В раннем детстве формируется лимфоэпителиальная глоточная система (ЛЭГС). Начиная со 2-го полугодия первого года жизни, формируются небные миндалины. На 2-м году начинается формирование глоточной миндалины (аденоиды). ЛЭГС обладает выраженной лимфопоэтической функцией, участвует в производстве и «обучении» В-лимфоцитов для «своего региона» – слизистой оболочки дыхательных путей, где они осуществляют местную продукцию IgA и IgM. Функциональная активность ЛЭГС зависит от возраста: у здоровых детей максимум увеличения небных миндалин приходится на возраст 3–5 лет, а увеличение глоточной миндалины (аденоидов) – на возраст 5–7 лет. После этих «пиков» отмечается постепенная редукция ЛЭГС, завершающаяся обычно к 18 годам [4]. Снижение количества CD11b-клеток, куда входят гранулоциты, моноциты, натуральные киллеры и макрофаги, экспрессирующие молекулы межклеточной адгезии, а также уменьшение количества эндотелиальных клеток, экспрессирующих межклеточные молекулы адгезии 1-го типа и рецепторы к риновирусам объясняют повышение чувствительности детей к повторным ОРВИ [5, 26].

Критериями включения в группу ЧБД (В.Ю. Альбицкий) является частота эпизодов ОРВИ в год в зависимости от возраста [25]: На 1-м году жизни частота ОРВИ ≥ 4 , с 1-го до 3-х лет число эпизодов ≥ 6 в год, в 4-5 лет ≥ 5 и у детей старше 5 лет ≥ 4 случаев ОРВИ. У детей в возрасте старше 3 лет в качестве критерия для включения в группу ЧБД используется инфекционный индекс (ИИ), т.е. отношение суммы всех случаев ОРВИ в течение года к возрасту ребенка: $ИИ = \frac{\text{сумма случаев ОРВИ в течение года}}{\text{возраст ребенка в годах}}$. ИИ у редко болеющих детей составляет 0,2–0,3, а у группы ЧБД - 1,1–3,5. Если ребенок в течение 1,5–2 мес. переносит два эпизода ОРВИ или в течение 3 месяцев 2 и более эпизодов ОРВИ, то не надо ждать, сколько ОРВИ он перенесет в течение года, а сразу же рассчитать индекс резистентности (ИР). ИР – это отношение количества эпизодов ОРВИ, деленное на число мес. наблюдения. К ЧБД можно отнести детей с ИР выше 0,3. Знание ИР врачу-педиатру необходимо, чтобы начать обследовать ребенка для исключения патологических состояний, имитирующих частые ОРВИ, т.е. сходные с диспансерной группой ЧБД. Это – острые и хронические заболевания носоглотки, аномалии легких, бронхиальная астма и другие аллергические заболевания, первичные иммунодефициты [6, 16,17, 31].

Не только педиатры Казахстана, других стран СНГ, но и в англоязычной литературе выделяют группу ЧБД. В руководстве J.G. Bartlett (Великобритания), детей у которых ОРВИ повторяются в течение года более 8 раз, называют «пациенты с рекуррентными ОРВИ» или «рецидивирующими ОРВИ» [10,11]. При этом синдром «sickly child» (часто болеющий ребенок) не надо путать с детьми с периодическими рекуррентными ОРВИ, о которых пишет J. Cohen [12], или синдромом тяжелых персистирующих рецидивирующих респираторных инфекций, который выделяют M. Jesenak [11]. Так, J. Cohen [12] и S.S. Kilic [13] пишут о рецидивирующем острым отите, как проявлении ОРВИ, – это 3 эпизода острого среднего отита у ребенка в течение 6 мес. или 4 эпизода за год. Рецидивирующий острый тонзиллофарингит (ангина) – это 7 или более острых тонзиллофарингитов в течение года или 10 тонзиллофарингитов в течение 2 последних лет [12]. Под рецидивирующим острым синуситом подразумевают острый синусит, который повторяется 3–4 раза в год на фоне ОРВИ, независимо от возраста ребенка [14]. Выделяют и рецидивирующие стенозирующие ларингиты и ларинготрахеиты, когда на фоне ОРВИ развивается 2 эпизода и более стенозирующего ларингита/ларинготрахеита в год [14]. О рецидивирующих бронхитах можно говорить в тех случаях, когда в течение года отмечается не менее 3 эпизодов острого бронхита. В отношении рецидивирующей внебольничной пневмонии, как наиболее тяжелой формы респираторной инфекции у детей, принятое определение – это 2 эпизода пневмонии в течение года [12, 13]. Среди этих рекуррентных заболеваний респираторного тракта у детей встречаются связанные с парциальными иммунными дефицитами (ПИД), которых к настоящему времени насчитывается свыше 150. Эти рецидивирующие заболевания, в т.ч. рецидивирующие ринофарингиты и фарингиты, регистрируются не только у детей раннего и дошкольного возраста, среди которых наиболее часто формируется группа ЧБД, но и у детей любого возраста и даже у взрослых. Так, J. Cohen [12, 19] пишет, что при рецидивирующих отитах имелись более низкие уровни антител к определенным серотипам пневмококка, чем у здоровых детей контрольной группы того же возраста. А M. Jesenak [11], приводят целый список ПИД, которые наблюдаются у детей с рецидивирующими заболеваниями респираторного тракта, в т.ч. рецидивирующими ринофарингитами и фарингитами. Это и дефект Fc-рецептора IIIa (CD16) на натуральных киллерах, и дефект интерлейкина (ИЛ) рецептор-ассоциированной киназы 4, и сниженная продукция ИЛ12, и полиморфизм в генах

CCR2, CCR5, мутации в TLR4, и дефективное преобразование нейтрофилов в альвеолярные макрофаги, и патологическая продукция кислорода в полинуклеарных клетках, и сниженный хемотаксис нейтрофилов, и умеренное снижение количества CD4, CD8, CD19 и NK-клеток, и измененная продукция цитокинов лимфоцитами (ИЛ4↑, ИЛ10↑, ИФНγ↓, ИЛ2↓), и снижение субклассов иммуноглобулинов А, М, G, и снижение продукции постинфекционных специфических антител. Эти дефекты иммунитета, один или, реже, 2–3, имеют или врожденный, или приобретенный генез, причем приобретенный – как следствие перенесенных вирусных инфекций [15, 29,30]. Следует указать, что наиболее целесообразно отнести к группе ЧБД в зависимости от возраста и частоты ОРВИ: **- 8 и более задокументированных ОРВИ у детей до 3-х лет;**

- 6 и более эпизодов ОРВИ у детей старше 6 лет при отсутствии какого-либо патологического состояния, лежащего в основе рецидивирующих инфекций.

По данным Н.А. Коровиной, Заплатникова А.Л. [7,20]: «Ребенка правомочно отнести в группу ЧБД в тех случаях, когда повышенная заболеваемость вирусно-бактериальными респираторными инфекциями не связана со стойкими врожденными, наследственными или приобретенными патологическими состояниями». ЧБД нуждаются в особом внимании, так как частые ОРВИ могут обусловить срыв основных адаптационных механизмов, привести к значительным нарушениям функционального состояния организма и способствовать раннему развитию хронической патологии. ЧБД относятся ко II группе здоровья (в 71 - 74% случаях) — дети с отягощенным акушерским анамнезом, функциональными и морфологическими особенностями без наличия у них хронического заболевания, реже к III группе здоровья (в 23-28% случаев). Итак, ЧБД – это группа диспансерного наблюдения детей раннего и дошкольного возраста, преимущественно II группы здоровья, с полигенной наследственной предрасположенностью к повышенной заболеваемости ОРВИ в силу иммунологической незрелости организма, проявляющейся снижением ИФН, ИЛ2, IgG-антительного ответа.

Часто болеющий ребенок (ЧБР) — это не нозологическая форма и не клинический диагноз, а ребенок, относящийся к группе диспансерного наблюдения, с частыми ОРВИ, возникающими из-за транзиторных корригируемых отклонений в защитных системах организма, а также не имеющий стойких органических нарушений в них. У каждого ЧБР с частыми ОРВИ необходимо уточнять причины повышенной заболеваемости и выявлять конкретные провоцирующие факторы [27,28,32]. Прежде чем определить ребенка с частой респираторной заболеваемостью (более 4–8 раз в год) в группу диспансерного наблюдения ЧБД необходимо тщательно провести дифференциальную диагностику причин частых ОРВИ. В группу ЧБД многие врачи-педиатры включают детей, страдающих аллергическими заболеваниями, например бронхиальной астмой, аллергическим ринитом, хронической ЛОР-патологией, неврологической патологией, наследственными нарушениями, даже заболеваниями системы крови и желудочно-кишечного тракта. Безусловно, эти дети болеют ОРВИ чаще, чем их здоровые сверстники, так как у них в силу их хронических заболеваний страдают отдельные звенья иммунитета, но основной патологией являются хронические заболевания, которыми страдают эти дети. При этом ОРВИ являются лишь клиническим проявлением или осложнением этих хронических заболеваний. [32, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 47].

Выделяют эндогенные и экзогенные факторы риска развития частой заболеваемости ОРВИ. К экзогенным факторам риска повторных ОРВИ у детей относятся раннее начало посещения детских организованных коллективов, туристические поездки до 3-летнего возраста, плохие социальные условия жизни, нерациональное питание и режим дня, неудовлетворительные бытовые условия, низкий уровень образования и санитарной культуры в семье, вредные привычки родителей, плохие взаимоотношения между супругами и частые стрессовые ситуации в семье, «пассивное курение», приводящее к снижению местного иммунитета слизистых респираторного тракта и повышению аллергизации организма, проживание в экологически неблагоприятных районах. К эндогенным факторам относят семейную предрасположенность к повторным ОРВИ, морфофункциональную незрелость, гнойно-септические заболевания в периоде новорожденности, перинатальные поражения центральной нервной системы (ЦНС). Кроме того, относят такие премоурбидные состояния детей раннего возраста, как гиповитаминозы, белково-энергетическую недостаточность, рахит, железодефицитную анемию. По данным Ключникова С.О. [8] в анамнезе у значительного числа ЧБД отмечается осложненное течение перинатального периода (неблагоприятное течение беременности, преждевременные роды у матери, экстренные операции родоразрешения). Одним из неблагоприятных факторов является возраст матери старше 35 лет. Среди ЧБД более 10% составляют недоношенные и более 40% — дети, имеющие массу при рождении менее 3000 г. М.Г. Романцов и В.В. Ботвиньева отмечают повышение частоты антигенов в группе ЧБД HLA A9, B7, DR 2 и гаплотипов A3B7, A3B27, A9B27 и A9B35, что говорит о семейной, наследственной предрасположенности к частым ОРВИ. В результате генеалогического анализа установлено, что подверженность к бронхолегочным заболеваниям у родственников ЧБД в 44,8 раз выше, чем у редко БД и проведенный математический анализ показал, что наследственное предрасположение к повторным респираторным заболеваниям имеет полигенную основу и реализуется под воздействием неблагоприятных факторов. Доля наследственности составляет 74,3%, свидетельствуя о высокой роли генетических факторов в формировании частой респираторной заболеваемости у детей. Все перечисленные выше эндогенные факторы могут быть причиной так называемого позднего иммунного старта – синдрома, обусловленного медленной и/или поздней дифференцировкой и формированием функций иммунной системы, приводящего к повышенной чувствительности детского организма к заболеванию ОРВИ.

В настоящее время выделяют группы и типы ЧБД (Романцов М.Г.). Выделяют 5 групп ЧБД [9, 21]. **1-я группа ЧБД:** В нее входят дети с преобладающими явлениями аллергии и аллергической патологии в анамнезе, как по материнской, так и по отцовской линии. У родственников часто выявляются заболевания органов пищеварения, патология носоглотки и органов дыхания. У матерей часто выявляют гестозы первой и второй половины беременности и ОРВИ в периоде беременности. У детей 1-й группы при рождении выявляют паратрофический статус, свидетельствующий о склонности к аллергии. Повторные заболевания у детей связаны с переводом на искусственное вскармливание и началом посещения детских дошкольных учреждений. **2-я группа ЧБД:** В данную группу относят детей с неврологической патологией. Дисбаланс центральных регуляторных механизмов создает условия для проявления разнообразных органотипических диатезов, на фоне которых развиваются вирусные и

бактериальные инфекции, глистно-протозойные инвазии. Дети болеют с рождения, детские дошкольные учреждения, как правило, не посещают. У матерей этих детей наблюдаются обострения хронических заболеваний, чаще возникают ОРВИ и воспалительные заболевания гениталий, стрессы и депрессивный синдром. Беременность сопровождается угрозой прерывания и/или кровотечениями, определяется большое количество травмирующих факторов в родах (преждевременные и/или запоздалые роды, слабость родовой деятельности, стремительные роды, роды с кесаревым сечением, тазовое предлежание плода), что приводит к острой травме ЦНС новорожденного. 3-я группа ЧБД: Третью группу составляют дети с соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы, обусловленными наследственным фактором. Все матери этих детей страдают различными формами нейроциркуляторной дистонии. ОРВИ проявляется длительным субфебрилитетом и периодами длительного (до нескольких месяцев) кашля. Часто у них встречаются заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). 4-я группа ЧБД: В 4-ю группу входят дети с преимущественным поражением лимфатической системы с рождения, что обуславливает возможность большой частоты различных заболеваний с выраженной клинической симптоматикой, гипертермией, сменяющейся субфебрилитетом. Подобная патология выявляется у отцов детей и родственников по отцовской линии. Беременность матерей этих детей сопровождается угрозой прерывания с маточными кровотечениями во 2-м триместре. Роды стремительные. Дети рождаются с признаками лимфатико-гипопластического диатеза, болеют с рождения. 5-я группа ЧБД: Эта группа включает детей с обменно-конституциональным нарушением. У детей наблюдаются заболевания мочевыделительной системы. ОРВИ затяжные, продолжительностью до 5 недель. Дети начинают болеть при переводе их на искусственное вскармливание и при посещении детских дошкольных учреждений. Во всех семьях у родителей выявляются обменные заболевания и хроническая патология органов мочевого выделения. Беременность у матерей сопровождается гестозом первой половины и инфекциями мочевыводящих путей. По клиническим особенностям выделяют 3 клинических типа ЧБД [9, 21,22,23, 24]. 1. Соматический тип - Формирование соматического типа происходит на фоне гипоксически-ишемической энцефалопатии, атопического дерматита. Частота ОРВИ высокая (8 раз и более в течение года, индекс резистентности 0,67 и выше). Заболевания сопровождаются выраженной интоксикацией, высокой температурой, фебрильными судорогами. В периоде реконвалесценции отмечается длительный затяжной кашель. Осложнения проявляются в виде острых и обструктивных бронхитов и пневмоний. 2. Оториноларингологический тип - Формирование данного типа происходит на фоне лимфатико-гипопластического диатеза. Часто отмечается длительный, затяжной, волнообразный характер заболевания (4-6 раз в год). 3. Смешанный тип - К смешанному клиническому типу ЧБД относится наиболее тяжелый контингент детей с полисистемными и полиорганными отклонениями в состоянии здоровья. У детей этого клинического типа выявляются неврологические нарушения вследствие перенесенного перинатального поражения ЦНС (гипертензионно-гидроцефальный синдром, синдром дефицита внимания с гиперреактивностью, синдром повышенной возбудимости). Часто выявляются отклонения функции сердечно-сосудистой системы (систолический шум, пролапс митрального клапана), нарушения функционирования ЖКТ, опорно-двигательного аппарата, верхних дыхательных путей. Обращает на себя внимание высокая частота поведенческих нарушений (повышенная тревожность, преобладание отрицательных эмоций, нарушение сна, аппетита, двигательная расторможенность). Число отклонений возрастает на 3-м и 7-м году жизни, совпадая с возрастными кризисами. Нервно-психическое развитие ЧБД замедлено. Наблюдается задержка активной речи, сенсорики, конструирования как основы формирования логического и наглядно-образцового мышления, нарушена моторика мелких мышц, что проявляется в трудностях с одеванием, застегиванием пуговиц, завязываем шнурков. Владение информацией о критических периодах становления иммунной системы детского организма делает понятным скачкообразный характер заболеваемости в различные периоды детства. Д.В. Стефани, Ю.Е. Вельтищев **выделяют 5 критических периодов в онтогенезе ребенка.**

Первым критическим периодом после рождения является период новорожденности, когда организм внезапно встречается с огромным количеством антигенов. Второй критический период (3—6 мес) характеризуется ослаблением пассивного гуморального иммунитета в связи с катаболизмом материнских антител. Третий критический период — 2-й год жизни. Система местного иммунитета (мукозального) остается неразвитой, дети чувствительны к респираторно-вирусным инфекциям. Четвертый критический период — 4—6-й год жизни. В этом возрасте отмечается второй перекрест в содержании форменных элементов крови. Система местного иммунитета у большинства детей завершает свое развитие. У 90-95% детей дошкольного возраста отмечаются функциональные отклонения и хронические заболевания и лишь 7-10% дошкольников являются абсолютно здоровыми (1 группа здоровья), в дальнейшем у школьников с возрастом данный показатель еще снижается [33,34]. Пятый критический период — подростковый возраст (у девочек с 12—13 лет, у мальчиков с 14—15 лет). Пубертатный скачок роста сочетается с уменьшением массы лимфоидных органов. Повышение секреции половых гормонов ведет к подавлению клеточного звена иммунитета и стимуляции его гуморального звена.

Ряд исследователей указывают на нарушение процессов интерферонобразования у ЧБД [18]. Способность клеток к синтезу α -интерферона у них снижена (5,7 ед/мл) по сравнению с редко болеющими детьми (РБД) (11,3 ед/мл), кроме того, нет выраженных сезонных ритмов синтеза интерферонов: низкий уровень синтеза определяется в течение всех сезонов, а у РБД синтез интерферонов клетками усиливается осенью и зимой.

В заключение следует подчеркнуть, что основные усилия педиатров, врачей общей практики при ведении часто болеющих детей должны быть направлены на формирование комплексной программы оздоровления для конкретного ребенка с учетом его индивидуальных особенностей [46], детального анализа «медикаментозного» анамнеза, экологических факторов и социально-экономических условий семьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Сирожиддинова Х.Н., Усманова М.Ф. Материнский анамнез как фактор формирования группы часто болеющих детей. *Журнал кардиореспираторных исследований.* – Самарканд, Узбекистан 2022; 1:61-64.

- 2 Лебедева Т.М. Оздоровление детей, часто болеющих респираторными инфекциями, в условиях детской поликлиники. *Педиатрия* Москва, Россия 2006; 3:123-124.
- 3 Романова Л.К. Пренатальный и постнатальный рост и развитие легких. Клеточная биология легких в норме и при патологии. Под ред. В.В. Ерохина и Л.К. Романовой. М.: Медицина, 2000: 72–95.
- 4 Богомилский М.Р., Чистякова В.Р. Детская оториноларингология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2001. - 432 с.
- 5 Заплатников А.Л. Клинико-патогенетическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики вирусных и бактериальных заболеваний у детей: автореф. дисс... докт. мед. наук. - М., 2003. - 40 с.
- 6 Макарова З.С., Голубева Л.С. Оздоровление и реабилитация часто болеющих детей. - М.: 2004. - 25 с.
- 7 Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Чебуркин А.В., Захарова И.Н. Часто и длительно болеющие дети; современные возможности иммунореабилитации: Руководство для врачей. - М.: Контимед, 2001. - 68 с.
- 8 Ключников С.О. Часто болеющие дети. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2007;2:26.
- 9 Романцов М.Г., Мельникова И.Ю., Сарвилина И.В. Синдром «часто болеющий ребенок». *Антибиотики и химиотерапия* 2012; 10: 8–16.
- 10 Bartlett JG. Management of respiratory tract infection; 3rd Ed. Philadelphia, 2001: 178–182.
- 11 Jesenak M, Ciljakova M, Rennerova Z, Babusikova E, Banovcin P. Recurrent Respiratory Infections in Children – Definition, Diagnostic Approach, Treatment and Prevention. Martin-Loeches, ed. In: Bronchitis. In Tech, 2011.
- 12 Cohen J, Just M, Koskas E, Francois M, Garnier JM, Guillot M, Ployet MJ, Schlemmer C. Gaudelus Infections respiratoires recidivantes: quel bilan, quels traitements? *Archives de Pediatrie*. 2005; 12: 183–190.
- 13 Kilic SS. Recurrent respiratory tract infection. *Recent Advances in Pediatrics*. Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi, 2004: 1–18.
- 14 Богомилский М.Р., Самсыгина Г.А. Инфекции верхних дыхательных путей Нац. руководство. Том 2, гл. 73. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009: 55–85.
- 15 Bossuyt X, Moens L, VanHoeuyveld E, Jeurissen A, Bogaert G, Sauer K, DeBoeck K. Coexistence of (Partial) Immune Defects and Risk of Recurrent Respiratory Infections. *Clinical Chemistry*. 2007; 53: 124–130
- 16 Самсыгина Г.А., Выжлова Е.Н. Еще раз о проблемах понятия «часто болеющие дети» – *Педиатрия* Москва, Россия 2016; 4:209-215.
- 17 Бочарова И.И., Зароченцева Н.В., Аксенов А.Н. Профилактика ОРВИ у новорожденных детей и их матерей в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии* – 2021; 20 (2): 66-74 DOI: 10.20953/1726 -1678-2021-2-66-74.
- 18 Кушнарева М.В., Виноградова Т.В. и др. Особенности иммунного статуса и системы интерферонов у детей раннего возраста. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2016; 61 (3): 12-21. DOI: 10.21508/1027–4065–2016-61–3–12–21.
- 19 Jesenak M, Guljakova M. Recurrent Respiratory Infections in Children – Definition, Diagnostic Approach, Treatment and Prevention, In: Infectious Diseases “Bronchitis”, Ignacio Martin-Loeches MD, ed Published: August 23, 2011, DOI: 10.5772/19422.
- 20 Заплатников А.Л., Фиокки А. и др. Часто-болеющие дети: причины недостаточной эффективности оздоровления и резервы иммунопрофилактики. *Русский медицинский журнал*, 2015; 3; 178-182.
- 21 Романцов М.Г. и др. Часто болеющие дети, вопросы фармакотерапии. *Поликлиника*, 2014; 6; 72-74.
- 22 Корнеева Л.Н., Казберюк Н.А. К вопросу о критериях определения категории «часто болеющих детей», *Современная медицина*, 2013; 25; 17-20.
- 23 Абрамова Н.А. Факторы риска часто болеющих детей в социально благополучных семьях в условиях мегаполиса (г. Москвы): автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - М.: 2014: 28.
- 24 Заплатников А.Л., Гирина А.А. К проблеме «часто болеющих детей». *Педиатрия* 2015; 94 (4): 215-218
- 25 Альбицкий В.Ю. Актуальные проблемы социальной педиатрии. - М: Союз педиатров России 2012; 312
- 26 Гурина О.П. и др. Часто болеющие дети: иммунодиагностика и реабилитация. *Педиатр*, 2011; 2: 45-52.
- 27 Голуюченко О.А. Обоснование метода оценки индивидуальной предрасположенности к острым респираторным инфекциям детей группы диспансерного наблюдения «часто болеющие дети». *Вестник ВГМУ*, 2015; 14 (5): 78-86.
- 28 Абрамова Н.А., Савенкова М.С. Роль внутрисемейного инфицирования часто болеющих детей. *Детские инфекции* 2014; 1: 52-58.
- 29 А.Е. Блинов Часто болеющие дети. *Педиатр* 2011; 2 (2): 45-52.
- 30 Э.Л. Чупак, К.А. Арутюнян Клинико-лабораторные особенности часто болеющих детей. *Амурский медицинский журнал* 2019; 3:29-31.
- 31 Канкасова М.Н., Мохова О.Г. и др. Часто болеющие дети: взгляд инфекциониста. *Педиатрия* 2014; 2.
- 32 Самсыгина Г.А. Дифференциальная диагностика причин частых острых респираторных инфекций у детей. *Педиатрия*. 2019; 98 (1): 193-200.
- 33 Намазова-Баранова Л.С., Кучма В.Р. и др. Заболеваемость детей в возрасте от 5 до 15 лет в Российской Федерации. *Медицинский совет*. 2014;1:6-10
- 34 Антонова А.А., Яманова Г.А. и др. Основные тенденции заболеваемости среди детского населения. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2021; 1 (103): 6-9. DOI: 10.23670/IRJ.2021.103.1.054
- 35 Schaad UB, Esposito S, Razi CH. Diagnosis and Management of Recurrent Respiratory Tract Infections in Children: A Practical Guide, *Arch Pediatr Infect Dis*. 2016; 4 (1): e31039. DOI: 10.5812/pedinfect.31039.
- 36 Первичная цилиарная дискинезия у детей. Союз педиатров России. М., 2016: 28. ID: КР 34923.
- 37 Кистозный фиброз у детей. Клинические рекомендации. Союз педиатров России. М., 2016: 58. ID: КР 372.
- 38 Тяжелая врожденная нейтропения у детей. Клинические рекомендации. Национальное общество детских гематологов. Национальное общество экспертов в области первичных иммунодефицитов. - М., 2016. ID: КР338.
- 39 Калматов Р.К. Цитокиновый статус часто болеющих детей и детей с бронхиальной астмой до и после лечения. *Новые медицинские технологии*. 2016; 23 (4): 112–118. DOI: 10.12737/23859.

- 40 Бронхиальная астма у детей. Клинические рекомендации. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. М., 2016: 65. ID: КР 359
- 41 Аллергический ринит у детей. Клинические рекомендации. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. - М., 2016: 37. ID: КР 34
- 42 Кравченко И.А. Заболеваемость детей дошкольного возраста по данным выборочного исследования. *Детская больница*. 2013; 2: 6–9.
- 43 Самсыгина Г.А. Кашель у детей. - М.: изд-во ПедиатрЪ, 2016: 146.
- 44 Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению первичных иммунодефицитов гуморального звена. РААКИ. М., 2014: 35 с. <http://www.nrcci.ru/docs/pid.pdf>
- 45 Гастроэзофагальная рефлюксная болезнь у детей. Клинические рекомендации. Союз педиатров России. М., 2016: 37. ID: КР 402.
- 46 Каримова Д.Ю., Харина Д.В., Каримов Б.Н. Пути оптимизации оздоровительных мероприятий среди часто и длительно болеющих детей в дошкольных учреждениях. *Вопросы практической педиатрии*. 2018; 13(4): 112–118. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-4-112-118
- 47 Харина Д.В., Нестерова И.В., Сепиашвили Р.И. Новые подходы к проведению иммунореабилитации детей раннего возраста из группы риска по частым и длительным респираторным инфекциям. *Аллергология, иммунология*. 2018;19(1):5-11.

REFERENCES

- 1 Sirozhiddinova H.N., Usmanova M.F. Materinskij anamnez kak faktor formirovaniya gruppy chasto boleyushchih detej. *Zhurnal kardiopulmonarnykh issledovanij*. – Samarkand, Uzbekistan 2022; 1:61-64.
- 2 Lebedeva T.M. Ozdorovlenie detej, chasto boleyushchih respiratornymi infekcijami, v usloviyah detskoj polikliniki. *Pediatrics Moskva, Rossiya* 2006; 3:123-124.
- 3 Romanova L.K. Prenatal'nyj i postnatal'nyj rost i razvitie legkih. *Kletochnaya biologiya legkih v norme i pri patologii*. Pod red. V.V. Erohina i L.K. Romanovoj. - M.: Medicina, 2000: 72–95.
- 4 Bogomil'skij M.R., CHistyakova V.R. *Detskaya otorinolaringologiya*. - M.: GEOTAR-Media, 2001. - 432 s.
- 5 Zaplatnikov A.L. *Kliniko-patogeneticheskoe obosnovanie immunoterapii i immunoprofilaktiki virusnyh i bakterial'nyh zabolevanij u detej: avtoref. diss... dokt. med. nauk*. - M., 2003. - 40 s.
- 6 Makarova Z.S., Golubeva L.S. *Ozdorovlenie i reabilitacija chasto boleyushchih detej*. - M.: 2004. – 25 s.
- 7 Korovina N.A., Zaplatnikov A.L., CHEburkin A.V., Zaharova I.N. *CHasto i dlitel'no boleyushchie deti; sovremennye vozmozhnosti immunoreabilitacii: Rukovodstvo dlya vrachej*. - M.: Kontimed, 2001. – 68 s.
- 8 Klyuchnikov S.O. *CHasto boleyushchie deti. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii* 2007;2:26.
- 9 Romancov M.G., Mel'nikova I.YU., Sarvilina I.V. *Sindrom «chasto boleyushchij rebenok»*. *Antibiotiki i himioterapiya* 2012; 10: 8–16.
- 10 Bartlett JG. *Management of respiratory tract infection*; 3rd Ed. Philadelphia, 2001: 178–182.
- 11 Jesenak M, Ciljakova M, Rennerova Z, Babusikova E, Banovcin P. *Recurrent Respiratory Infections in Children – Definition, Diagnostic Approach, Treatment and Prevention*. Martin-Loeches, ed. In: *Bronchitis*. In Tech, 2011.
- 12 Cohen J, Just M, Koskas E, Francois M, Garnier JM, Guillot M, Ployet MJ, Schlemmer C. *Gaudelus Infections respiratoires recidivantes: quel bilan, quels traitements?* *Archives de Pедиатрии*. 2005; 12: 183–190.
- 13 Kilic SS. *Recurrent respiratory tract infection. Recent Advances in Pediatrics*. Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi, 2004: 1–18.
- 14 Bogomil'skij M.R., Samsygina G.A. *Infekcii verhnih dyhatel'nyh putej Nac. rukovodstvo. Tom 2, gl. 73*. M.: GEOTAR-Media, 2009: 55–85.
- 15 Bossuyt X, Moens L, VanHoeyveld E, Jeurissen A, Bogaert G, Sauer K, DeBoeck K. *Coexistence of (Partial) Immune Defects and Risk of Recurrent Respiratory Infections*. *Clinical Chemistry*. 2007; 53: 124–130.
- 16 Samsygina G.A., Vyzhlova E.N. *Eshche raz o problemah ponyatiya «chasto boleyushchie deti»* – *Pediatrics Moskva, Rossiya* 2016; 4:209-215.
- 17 Bocharova I.I., Zarochenceva N.V., Aksenov A.N. *Profilaktika ORVI u novorozhdennyh detej i ih materej v usloviyah pandemii novoj koronavirusnoj infekcii. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* – 2021; 20 (2): 66-74 DOI: 10.20953/1726-1678-2021-2-66-74.
- 18 Kushnareva M.V., Vinogradova T.V. i dr. *Osobennosti immunnogo statusa i sistemy interferonov u detej rannego vozrasta. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii* 2016; 61 (3): 12-21. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-3-12-21.
- 19 Jesenak M, Guljakova M. *Recurrent Respiratory Infections in Children – Definition, Diagnostic Approach, Treatment and Prevention*, In: *Infectious Diseases “Bronchitis”*, Ignacio Martin-Loeches MD, ed Published: August 23, 2011, DOI: 10.5772/19422.
- 20 Zaplatnikov A.L., Fiokki A. i dr. *CHasto-boleyushchie deti: prichiny nedostatochnoj effektivnosti ozdorovleniya i rezervy immunoprofilaktiki. Russkij medicinskij zhurnal*, 2015; 3; 178-182.
- 21 Romancov M.G. i dr. *CHasto boleyushchie deti, voprosy farmakoterapii. Poliklinika*, 2014; 6; 72-74.
- 22 Korneeva L.N., Kazberyuk N.A. *K voprosu o kriteriyah opredeleniya kategorii «chasto boleyushchih detej»*, *Sovremennaya medicina*, 2013; 25; 17-20.
- 23 Abramiva N.A. *Faktory riska chasto boleyushchih detej v social'no blagopoluchnyh sem'yah v usloviyah megalopolisa (g. Moskvy): avtoref. diss. ... kand. med. nauk*. - M.: 2014: 28.
- 24 Zaplatnikov A.L., Girina A.A. *K probleme «chasto boleyushchih detej»*. *Pediatrics* 2015; 94 (4): 215-218
- 25 Al'bickij V.YU. *Aktual'nye problemy social'noj pediatrii*. - M: Soyuz pediatrov Rossii 2012; 312
- 26 Gurina O.P. i dr. *CHasto boleyushchie deti: immunodiagnostika i reabilitacija*. *Pediatr*, 2011; 2: 45-52.
- 27 Golyuchenko O.A. *Obosnovanie metoda ocenki individual'noj predispozitsionnosti k ostrym respiratornym infekcijam detej gruppy dispansernogo nablyudeniya «chasto boleyushchie deti»*. *Vestnik VGMU*, 2015; 14 (5): 78-86.

- 28 Abramova N.A., Savenkova M.S. Rol' vnutrisemejnogo inficirovaniya chasto boleyushchih detej. Detskie infekcii 2014; 1: 52-58.
- 29 A.E. Blinov CHasto boleyushchie deti. Pediatri 2011; 2 (2): 45-52.
- 30 E.L. CHupak, K.A. Arutyunyan Kliniko-laboratornye osobennosti chasto boleyushchih detej. Amurskij medicinskij zhurnal 2019; 3:29-31.
- 31 Kankasova M.N., Mohova O.G. i dr. CHasto boleyushchie deti: vzglyad infekcionista. Pediatriya 2014; 2.
- 32 Samsygina G.A. Differencial'naya diagnostika prichin chastyh ostryh respiratornyh infekcij u detej. Pediatriya. 2019; 98 (1): 193-200.
- 33 Namazova-Baranova L.S., Kuchma V.R. i dr. Zabolevaemost' detej v vozraste ot 5 do 15 let v Rossijskoj Federacii. Medicinskij sovet. 2014;1:6-10
- 34 Antonova A.A., Yamanova G.A. i dr. Osnovnye tendencii zabolevaemosti sredi detskogo naseleniya. Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal. 2021; 1 (103): 6-9. DOI: 10.23670/IRJ.2021.103.1.054
- 35 Schaad UB, Esposito S, Razi CH. Diagnosis and Management of Recurrent Respiratory Tract Infections in Children: A Practical Guide, Arch Pediatr Infect Dis. 2016; 4 (1): e31039. DOI: 10.5812/pedinfect.31039.
- 36 Pervichnaya ciliarnaya diskineziya u detej. Soyuz pediatrov Rossii. M., 2016: 28. ID: KR 34923.
- 37 Kistoznyj fibroz u detej. Klinicheskie rekomendacii. Soyuz pediatrov Rossii. M., 2016: 58. ID: KR 372.
- 38 Tyazhelaya vrozhdannaya nejtropeniya u detej. Klinicheskie rekomendacii. Nacional'noe obshchestvo detskih gematologov. Nacional'noe obshchestvo ekspertov v oblasti pervichnyh immunodeficitov. M., 2016. ID: KR338.
- 39 Kalmatov R.K. Citokinovyy status chasto boleyushchih detej i detej s bronhial'noj astmoj do i posle lecheniya. Novye medicinskie tekhnologii. 2016; 23 (4): 112-118. DOI: 10.12737/23859.
- 40 Bronhial'naya astma u detej. Klinicheskie rekomendacii. Rossijskaya associaciya allergologov i klinicheskikh immunologov. M., 2016: 65. ID: KR 359
- 41 Allergicheskij rinit u detej. Klinicheskie rekomendacii. Rossijskaya associaciya allergologov i klinicheskikh immunologov. M., 2016: 37. ID: KR 34
- 42 Kravchenko I.A. Zabolevaemost' detej doskol'nogo vozrasta po dannym vyborochnogo issledovaniya. Detskaya bol'nica. 2013; 2: 6-9.
- 43 Samsygina G.A. Kasha' u detej M.: izd-vo Pediatr", 2016: 146.
- 44 Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu pervichnyh immunodeficitov gumoral'nogo zvena. RAAKI. M., 2014: 35 s. <http://www.nrcii.ru/docs/pid.pdf>
- 45 Gastroezofagal'naya refluksnaya bolez'n' u detej. Klinicheskie rekomendacii. Soyuz pediatrov Rossii. M., 2016: 37. ID: KR 402.
- 46 Karimova D.YU., Harina D.V., Karimov B.N. Puti optimizacii ozdorovitel'nyh meropriyatij sredi chasto i dlitel'no boleyushchih detej v doskol'nyh uchrezhdeniyah. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2018; 13(4): 112-118. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-4-112-118
- 47 Harina D.V., Nesterova I.V., Sepiashvili R.I. Novye podhody k provedeniyu immunoreabilitacii detej rannego vozrasta iz gruppy riska po chastym i dlitel'nym respiratornym infekcijam. Allergologiya, immunologiya. 2018;19(1):5-11.

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:

Кошербеков Е.Т., кандидат медицинских наук, доцент кафедры "Общей врачебной практики №2" НАО "Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова", г. Алматы, Республика Казахстан, erbol20082008@mail.ru

Давлетгильдеева З.Г., кандидат медицинских наук, доцент кафедры "Общей врачебной практики №2" НАО "Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова", г. Алматы, Республика Казахстан

Әкімжан М. Қ., ассистент кафедры "Общей врачебной практики №2" НАО "Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова", г. Алматы, Республика Казахстан

Дуйсенбаева А.Ж., ассистент кафедры “Общей врачебной практики №2” НАО “Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова”, г. Алматы, Республика Казахстан
Таджибаева К.Б., ассистент кафедры “Общей врачебной практики №2” НАО “Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова”, г. Алматы, Республика Казахстан.

Авторлар туралы мәліметтер:

Е.Т. Кошербеков, “№ 2 жалпы дәрігерлік тәжірибе” кафедрасының доценті, КеАҚ “С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті”, Алматы қ., Қазақстан Республикасы
З.Г. Давлетгильдеева, “№ 2 жалпы дәрігерлік тәжірибе” кафедрасының доценті, КеАҚ “С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті”, Алматы қ., Қазақстан Республикасы
М.Қ. Әкімжан, “№ 2 жалпы дәрігерлік тәжірибе” кафедрасының ассистенті, КеАҚ “С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті”, Алматы қ., Қазақстан Республикасы
А.Ж. Дуйсенбаева, “№ 2 жалпы дәрігерлік тәжірибе” кафедрасының ассистенті, КеАҚ “С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті”, Алматы қ., Қазақстан Республикасы
К.Б. Таджибаева, “№ 2 жалпы дәрігерлік тәжірибе” кафедрасының ассистенті, КеАҚ “С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті”, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Authors' information:

E.T. Kosherbekov, Associate professor of the Department of General Medical Practice №2, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan
Z.G. Davletgildeeva, Associate professor of the Department of General Medical Practice №2, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan
M. K. Akimzhan, Assistant of the Department of General Medical Practice №2, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan
A.Zh. Duisenbayeva, Assistant of the Department of General Medical Practice №2, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan
K.B. Tadzhibayeva, Assistant of the “Department of General Medical Practice №2”, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

Received: 03.05.2024 Accepted: 13.06.2024 Published online: 29.06.2024

UDC 616.24-002-085.33:614.21.

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.16.40.003](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.16.40.003)L.G. Makalkina ^{1,2}, M.Zh. Shakenov ², A.N. Ihambaeva ¹, Zh.A. Seikenova ²,
U.Sh. Abdrakhmanova ², K.K. Kusainova ², N.T. Aldiyarova ³¹JSC «Astana Medical University», Astana, Republic of Kazakhstan²JSC «National center for children's rehabilitation», Astana, Republic of Kazakhstan ³RPA «Professional Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists», Astana, Republic of Kazakhstan

ANALYSIS OF ANTIBIOTIC CONSUMPTION IN THE NATIONAL CENTER OF CHILDREN'S REHABILITATION FOR 2019-2020 IN THE CONDITIONS OF THE COVID-19 PANDEMIC

Background. The COVID-19 pandemic has posed a major challenge for all humanity and health systems in all countries. Excessive and unjustified use of antibiotics is one of the most important factors in the development of antibiotic resistance.**Objective of the study:** to identify the dynamics of antibiotic consumption in a children's rehabilitation center during the COVID-19 pandemic for 2019-2020 and to identify factors affecting the incidence of infectious diseases and the consumption of antibiotics.**Research methods:** the calculation of antibiotic consumption was carried out according to the ATC / DDD methodology of the WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology using the WHO database [4] to assign the ATC index and DDD values of drugs**Results:** The total consumption of antibacterial agents for systemic use (group J01) showed a decrease in DBD in 2020 compared to 2019 by 40% and amounted to 39.29 DBD in 2019 and 28.04 DBD in 2020. When assessing dynamic consumption antibiotics on arrival, we have identified a downward trend in antibiotic consumption after the introduction of strict quarantine measures at the Center. That, combined with data for 2020 on a decrease in the number of patients who were prescribed antibiotics and a decrease in the number of antibiotics per patient, showed the high effectiveness of restrictive measures at the Center related to the COVID-19 pandemic.**Conclusions:** the results of the study of antibiotic consumption for 2019-2020. according to the ATC / DDD methodology, it revealed an overall decrease in consumption in 2020 compared to 2019 by 40%, which is a positive result of the strict quarantine measures and an increase in the justification for prescribing antibiotics at the Center during the COVID-19 pandemic.**Key words:** antibiotics, consumption, antibiotic resistanceЛ.Г. Мақалкина ^{1,2}, М.Ж. Шакенов ², А.Н. Ихамбаева ¹, Ж.А. Сейкенова ²,
У.Ш. Абдрахманова ², К.К. Кусаинова ², Н.Т. Алдиярова ³¹КЕАҚ «Астана Медицина университеті» Астана, Қазақстан²КЕАҚ «Ұлттық балаларды оңалту орталығы», Астана, Қазақстан³«Клиникалық фармакологтар мен фармацевтердің кәсіби қауымдастығы» РҚБ, Астана, Қазақстан2019-2020 ЖЫЛДАРЫ COVID-19 ПАНДЕМИЯСЫ КЕЗІНДЕ ҰЛТТЫҚ БАЛАЛАРДЫ ОҢАЛТУ ОРТАЛЫҒЫНДА
АНТИБИОТИКТЕРДІ ТҰТЫНУ НӘТИЖЕЛЕРІН ТАЛДАУ**Түйін:****Маңыздылығы:** COVID-19 пандемиясы барлық елдердің денсаулық сақтау жүйесіне және адамзатқа үлкен қиындықтар туғызды. Антибиотиктерді шамадан тыс және негізсіз қолдану антибиотиктерге төзімділіктің дамуының маңызды факторларының бірі болып табылады.**Зерттеудің мақсаты:** 2019-2020 жылдары COVID-19 пандемиясы кезінде балаларды оңалту орталығында антибиотиктерді тұтыну динамикасын анықтау және жұқпалы аурулармен аурушандық пен антибиотиктерді тұтынуға әсер ететін факторларды анықтау.**Зерттеу әдістері:** антибиотиктерді тұтынуды есептеу ДДСҰ-ның дәрілік заттардың статистикалық әдістемесі бойынша бірлескен орталығының (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) ATC/DDD әдістемесі бойынша деректер базасын пайдалана отырып, препараттардың ATC индексі мен DDD көрсеткіштерін анықтау арқылы жүргізілді.**Нәтижесі:** Жүйелі қолдануға арналған бактерияға қарсы препараттарды жалпы тұтыну (J01 тобы) 2020 жылы 2019 жылмен салыстырғанда 40% төмендегенін көрсетті және 2019 жылы 39,29 DBD және 2020 жылы 28,04 DBD құрады. Антибиотиктердің динамикада тұтынуын бағалау кезінде біз орталықта қатаң карантиндік шаралар енгізілгеннен кейін антибиотиктерді тұтынудың төмендеу тенденциясын анықтадық. Бұл 2020 жылғы антибиотиктер тағайындалған науқастар санының азаюы және бір пациентке шаққанда антибиотиктер санының азаюы туралы мәліметтермен бірге Орталықта COVID-19 пандемиясына байланысты шектеу шараларының жоғары тиімділігін көрсетті.**Қорытынды:** 2019-2020 жж. антибиотиктерді тұтынуды зерттеу нәтижелері ATC/DDD әдістемесіне сәйкес 2020 жылы тұтынудың 2019 жылмен салыстырғанда 40%-ға жалпы төмендеуін анықтады, бұл қатаң карантиндік шаралардың және орталықта COVID-19 кезінде антибиотиктерді дұрыс тағайындаудың оң нәтиже бергенін дәлелдейді.**Түйінді сөздер:** антибиотиктер, тұтыну, антибиотиктерге төзімділік.Мақалкина Л.Г.^{1,2}, Шакенов М.Ж.², Ихамбаева А.Н.¹, Сейкенова Ж.А.²,
Абдрахманова У.Ш.², Кусаинова К.К.², Алдиярова Н.Т.³

¹НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Республика Казахстан

²НАО «Национальный центр детской реабилитации Астана, Республика Казахстан

³РОО «Профессиональная Ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов», Астана, Республика Казахстан

АНАЛИЗ ПОТРЕБЛЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ В НАЦИОНАЛЬНОМ ЦЕНТРЕ ДЕТСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ЗА 2019-2020 ГОДЫ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

Актуальность. Пандемия COVID-19 явилась серьезным вызовом для всего человечества и систем здравоохранения всех стран. Избыточное и необоснованное применение антибиотиков является одним из важнейших факторов развития антибиотикорезистентности.

Цель исследования: выявить динамику потребления антибиотиков в детском реабилитационном центре в период пандемии COVID-19 за 2019-2020 годы и выявить факторы, влияющие на заболеваемость инфекционными заболеваниями и потребление антибиотиков.

Методы исследования: расчет потребления антибиотиков проводился по методологии АТС/DDD Центра ВОЗ по методологии лекарственной статистики (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) с использованием базы данных ВОЗ для присвоения индекса АТС и значений DDD лекарственных средств.

Результаты: Общее потребление антибактериальных средств для системного применения (группа J01) показало снижение показателя DBD в 2020 году в сравнении с 2019 годом на 40% и составило 39,29 DBD в 2019 г. и 28,04 DBD в 2020. При оценке динамического потребления антибиотиков по заездам мы выявили тенденцию к снижению потребления антибиотиков после введения жестких карантинных мер в Центре. Что, в совокупности с данными за 2020 г. по снижению количества пациентов, которым были назначены антибиотики и снижению количества антибиотиков на 1 пациента показало высокую эффективность ограничительных мер в Центре, связанных с пандемией COVID-19.

Выводы: результаты исследования потребления антибиотиков за 2019-2020 гг. по методологии АТС/DDD выявило общее снижение потребления в 2020 году в сравнении с 2019 годом на 40%, что является позитивными результатами проводимых жестких карантинных мероприятий и повышения обоснованности назначений антибиотиков в Центре во время пандемии COVID-19.

Ключевые слова: антибиотики, потребление, антибиотикорезистентность

Relevance. The COVID-19 pandemic has posed a major challenge for all humanity and health systems in all countries. The international community has raised concerns about the increasing development of antimicrobial resistance due to over-prescription of antibiotics in COVID-19, especially in primary care [1, 2, 3, 4, 5].

The rapid spread of antimicrobial resistance is a major public health concern, as it jeopardizes our ability to treat life-threatening infections. Patients with infections with resistant bacteria have an increased risk of negative clinical outcomes and death, and consume more medical resources than patients infected with non-resistant strains of the same bacteria [6, 7].

It is generally accepted that the decisive factor in the development of antibiotic resistance is the excessive and irrational use of antibiotics in the treatment of various diseases. For quantifying antibiotic consumption, WHO strongly recommends the use of ATC / DDD methodologies aimed at assessing drug use at different levels (hospital, region, country) and for different users; identification of problems associated with excessive or insufficient use of drugs; evaluation of the effectiveness of programs to improve drug use practice. Comparison of data on drug consumption with other similar structures allows comparing drug use practice with external data [8, 9].

In view of the above, assessing the use of antibiotics in the context of the COVID-19 pandemic becomes even more important, especially in terms of evaluating the effectiveness of various measures aimed at the reasonable and rational use of antibiotics.

Objective of the study: to identify the dynamics of antibiotic consumption in children's rehabilitation center during the COVID-19 pandemic.

Research objectives:

1. Conduct an analysis of the consumption of antibacterial drugs of the J01 group for 2019-2020 at the National Center for Children's Rehabilitation of the CF "UMC".

Research materials and methods:

1. Material statements of the consumption of antibacterial drugs in the National Center for Children's Rehabilitation of the CF "UMC" (here in after - the Center).

2.The calculation of antibiotic consumption was carried out according to the ATC / DDD methodology of the WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology using the WHO database for assigning the ATC index and DDD values of drugs (here in after - drugs).

DDD is the established daily dose.

DDDs is the number of prescribed daily doses.

The calculation of the drug consumption indicator is presented as the number of established daily doses DDD - NDDD for a certain period. NDDD is calculated as the ratio of the quantity (Q - quantity) of a particular drug used in a selected period of time to the DDD of that drug.

The amount of drugs (Q) is calculated based on information about drugs with the same INN applied during the analyzed period at the Center and is expressed in the same units as DDD (g, mg, µg, etc.) $NDDD = Q / DDD$.

The calculation of the number of DDDs (DDDs) was carried out according to the formula $DDDs = \text{amount of drug} / DDD$.

This is followed by the calculation of the result: $DBD = (DDDs \times 100) / \text{number of bed-days}$. This indicator is used to estimate the consumption of antibiotics.

The number of bed days for 2019-2020 is presented by the statistics department using the official reporting of the Center.

3.The structure of antibiotic consumption was carried out according to the ATC methodology.

Anatomical Therapeutic Chemical Classification (here in after - ATC) drugs (Anatomical Therapeutic Chemical, ATC). The ATX system uses international non-proprietary names (here in after - INN) drugs. Medicines in the ATC classification system are divided into 5 levels. Each drug according to the ATX system has a code depending on the action on a particular anatomical organ or system, as well as on its chemical, pharmacological and therapeutic properties.

Research results and discussion.

The National Center for Children's Rehabilitation conducts the rehabilitation of children under 18 with the following pathological conditions: cerebral palsy, congenital or acquired disorders of the central nervous system and musculoskeletal system, Down syndrome, autism.

The health of children is carried out using the check-in system, i.e. children stay at the Center for 24 days in full board. In 2019, before the introduction of quarantine restrictions, 4,282 patients underwent rehabilitation at the Center. Of these, 186 patients (4.3%) received antibiotics, mainly for respiratory tract infections. A total of 220 antibiotics were prescribed (a total of 1.2 antibiotics per patient), of which 74 patients received parenteral antibiotics (33.5%) and 146 patients received orally (66.5%). The data obtained indicate the high efficiency of routine measures for the prevention of infectious diseases carried out within the framework of the infection control system at the Center and the observance of the rules for the rational prescription of antibiotics.

In 2020, the Center took additional measures to prevent COVID-19 infection in patients and their accompanying persons. These measures included, in addition to the basic requirements of infection control: strengthening the quarantine regime, refusal of mass events at the Center, visits to patients by relatives from excursions and visits by patients to the city, isolation of patients with ARVI, compliance with the rules for prescribing antibiotics.

In 2020, 3,382 patients were treated (21% less compared to 2019). This was due to the introduction of quarantine restrictive measures in the context of the COVID-19 pandemic. Of these, 91 patients (2.7%) received antibiotics, mainly for respiratory tract infections. A total of 91 antibiotics were prescribed (1 antibiotic per patient), of which 41 patients received parenteral antibiotics (45%) and 50 patients received oral antibiotics (55%).

The total consumption of antibacterial agents for systemic use (group J01) showed a decrease in DBD in 2020 compared to 2019 by 40% and amounted to 39.29 DBD in 2019 and 28.04 DBD in 2020 (see table 1).

Table 1 - Values of consumption of DDD 100 bed-days of antibacterial drugs for systemic use within groups for 2019-2020

ATX Code	INN	2019 y. ATC/DBD	2020 y. ATC/DBD
J01CA01	Ampicillin	0,05	0,03
J01CR02	Amoxicillin / clavulanic acid	15,855	7,209
J01FA10	Azithromycin	6,265	5,372
J01FA06	Roxithromycin	0,067	-
J01DB04	Cefazolin	3,109	1,518
J01DC02	Cefuroxime	9,293	11,137
J01DD04	Ceftriaxone	3,515	1,543
-	Ceftazidime	0,067	0,105
J01DD08	Cefixime	0,658	0,866
-	Cefepim	0,072	0,22
J01MA02	Ciprofloxacin	0,339	-
J01GB06	Amikacin		0,042
Total		39,29	28,04

Within ATC group J01, cephalosporins J01D were characterized by the highest consumption levels. The level of their use is almost twice that of antibacterial drugs of other groups. Such groups of drugs as extended-spectrum penicillins J01CA, beta-lactamase sensitive penicillins J01CE, combined penicillins with beta-lactamase inhibitors J01CR, macrolides J01FA, aminoglycosides J01GB, were characterized by lower values.

Analysis of the consumption of cephalosporins showed that within the group, the second-generation cephalosporins (cefuroxime) were the undisputed leader. The place of the fourth generation cephalosporins as reserve drugs determines the low level of their consumption.

When assessing the dynamic consumption of antibiotics by arrival, we identified a downward trend in the consumption of antibiotics after the introduction of strict quarantine measures at the Center. It is combined with data for 2020 on a decrease in the number of patients who were prescribed antibiotics and a decrease in the number of antibiotics per patient, showed the high effectiveness of restrictive measures associated with the COVID-19 pandemic.

If we compare the data on the consumption of antibacterial agents by the choice of the route of administration into the body, the oral route of administration is characterized by leading indicators. Oral administration is generally considered to be the most acceptable and economical method of administering antimicrobial drugs. Oral drug administration is associated with fewer complications and is associated with lower health care costs.

To increase the rational use of antibiotics, the Center has developed and implemented organizational and methodological measures: guidelines for the use of antibiotics, routine monitoring of the sensitivity of microorganisms to antibiotics and the

validity of prescriptions. Meanwhile, the obtained results of the analysis of the consumption of antibiotics require measures to reduce the consumption of the macrolide group.

The results of our study are consistent with the data of E. Rezel-Potts et al. [10], according to which, the months of the pandemic were initially associated with an increase in the number of prescribed antibiotics in the UK, which then fell below the expected level during national isolation. The findings are encouraging that the priorities for rational use of antibiotics have not gone unnoticed by COVID-19. Our data on the consumption of antibiotics convincingly showed that strict adherence to the requirements of infection control [11, 12, 13, 14] and the rationale for prescribing antibiotics have a fundamental effect on the incidence of infectious diseases and a decrease in antibiotic consumption.

Conclusions:

1. Results of the study of antibiotic consumption for 2019-2020 according to the ATC / DDD methodology, it revealed an overall decrease in consumption in 2020 compared to 2019 by 40%, which is a positive result of the strict quarantine measures and an increase in the justification for prescribing antibiotics at the Center during the COVID-19 pandemic.
2. An increase in the consumption of antibiotics in the observation group requires the identification of factors influencing the prescription of doctors and the development of measures to improve the rationality of the use of antibiotics.

LITERATURE

- 1 Monnet DL, Harbarth S. Will coronavirus disease (COVID-19) have an impact on antimicrobial resistance? *Euro Surveill.* 2020 Nov;25(45):2001886. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.45.2001886.
- 2 Rossato L, Negrão FJ, Simionatto S. Could the COVID-19 pandemic aggravate antimicrobial resistance? *Am J Infect Control.* 2020 Sep;48(9):1129-1130. doi: 10.1016/j.ajic.2020.06.192. Epub 2020 Jun 27. PMID: 32603851
- 3 Ashton J. The pandemic of coronavirus: tackling the latest plague. *J R Soc Med.* 2020 Mar;113(3):123-124. doi: 10.1177/0141076820910926.
- 4 Getahun H, Smith I, Trivedi K, Paulin S, Balkhy HH. Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic. *Bull World Health Organ.* 2020 Jul 1;98(7):442-442A. doi: 10.2471/BLT.20.268573.
- 5 Huttner BD, Catho G, Pano-Pardo JR, Pulcini C, Schouten J. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! *Clin Microbiol Infect.* 2020 Jul;26(7):808-810. doi: 10.1016/j.cmi.2020.04.024. Epub 2020 Apr 30
- 6 Global action plan to combat antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2015: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254884/9789244509760-rus.pdf> [accessed November 26, 2018
- 7 Antimicrobial resistance. WHO Bulletin 15 February 2018 <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
- 8 Guidelines for ATC classification and DDD assignment. <http://www.whocc.no/atcddd/>
- 9 http://www.whocc.no/atc_ddd_index
- 10 Emma Rezel-Potts, Veline L'Esperance, Martin C Gulliford. Antimicrobial stewardship in the UK during the COVID-19 pandemic: a population-based cohort study and interrupted time-series analysis. *Br J Gen Pract.* 2021 Apr 29;71(706):e331-e338. doi: 10.3399/BJGP.2020.1051. Print 2021 May
- 11 Chibabhai V, Duse AG, Perovic O, Richards GA. Collateral damage of the COVID-19 pandemic: Exacerbation of antimicrobial resistance and disruptions to antimicrobial stewardship programmes? *S Afr Med J.* 2020 Jun 2;110(7):572-573. doi: 10.7196/SAMJ.2020.v110i7.14917.
- 12 Lynch C, Mahida N, Gray J. Antimicrobial stewardship: a COVID casualty? *J Hosp Infect.* 2020 Nov;106(3):401-403. doi: 10.1016/j.jhin.2020.10.002. Epub 2020 Oct 9.
- 13 Stevens MP, Patel PK, Nori P. Involving antimicrobial stewardship programs in COVID-19 response efforts: All hands on deck. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020 Jun;41(6):744-745. doi: 10.1017/ice.2020.69
- 14 Fathizadeh H, Maroufi P, Momen-Heravi M, Dao S, Köse Ş, Ganbarov K, Pagliano P, Esposito S, Kafil HS. Protection and disinfection policies against SARS-CoV-2 (COVID-19). *Infez Med.* 2020 Ahead of print Jun 1;28(2):185-191.

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.

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

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

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

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

Қаржыландыру жүргізілмеді.

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

Конфликт интересов – не заявлен.

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

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

Финансирование – не проводилось.

Authors' information:

Makalkina L.G. assistant professor of Clinical Pharmacology Department of JSC «Astana Medical University», vice-president RPA «Professional Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists», Astana, Republic of Kazakhstan, larisa_makalkina@mail.ru +77017857056

<https://orcid.org/0000-0003-3486-9997>

Shakenov M.Zh. chief of strategic development and marketing department, NJSC «National center for children's rehabilitation», Astana, Republic of Kazakhstan, <http://orcid.org/0000-0003-3933-1969>, me.shakenov@nccr.kz

Ihambaeva A.N. assistant, JSC «Astana Medical University» Astana, Republic of Kazakhstan, ainur_ihambaeva@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4530-5700>

Aldiyarova N.T. vice-president RPA «Professional Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists», Astana, Republic of Kazakhstan, <https://orcid.org/0000-0003-3191-2531>, aldiyarovan@mail.ru

Abdrakhmanova U.Sh. JSC «National center for children's rehabilitation», pediatrician, Astana, Republic of Kazakhstan, umutzhan.abdrakhmanova@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-6356-4943>

Kusainova K.K. Head of patient support and internal control, neurologist JSC «National center for children's rehabilitation», Astana, Republic of Kazakhstan, Astana, ke.kusainova@nccr.kz,
<https://orcid.org/0009-0004-6009-1765>

Corresponding author: Larissa Makalkina, Candidate of Medical Sciences, PhD, MD, Clinical pharmacologist, JSC «Astana Medical University», JSC «National center for children's rehabilitation», Astana, Republic of Kazakhstan

Postal code: 010000

Address: Kazakhstan, Astana, Turan avenue 36

Phone: + 77017857056

E-mail: larisa_makalkina@mail.ru

Авторлар туралы мәліметтер:

Макалкина Л.Г. клиникалық фармакология кафедрасының доценті Астана Медицина университеті "АҚ вице-президенті РПА "Кәсіби қауымдастығы клиникалық фармакологов және фармацевт", Астана, Қазақстан Республикасы, larisa_makalkina@mail.ru +77017857056 <https://orcid.org/0000-0003-3486-9997>

Шакенов М.Ж. Стратегиялық даму және маркетинг бөлімінің басшысы КеАҚ "Ұлттық балаларды оңалту орталығы", спорт медицина және оңалту кафедрасы доценті «Астана Медицина университеті», Астана, Қазақстан Республикасы, <http://orcid.org/0000-0003-3933-1969>, me.shakenov@nccr.kz

Ихамбаева А.Н. ассистенті клиникалық фармакология кафедрасының доценті Астана Медицина университеті "АҚ, Астана, Қазақстан Республикасы, ainur_ihambaeva@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-4530-5700>

Алдиярова Н.Т. вице-президенті РПА "Кәсіби қауымдастығы клиникалық фармакологов және фармацевт", Астана, Қазақстан Республикасы, <https://orcid.org/0000-0003-3191-2531>, aldiyarovan@mail.ru

Абдрахманова У. Ш. Ұлттық орталығы "АҚ балаларды оңалту", педиатр дәрігер, Қазақстан Республикасы, Астана umutzhan.abdrakhmanova@mail.ru

<https://orcid.org/0009-0004-6356-4943>

Кусаинова К.К. - Пациенттерді қолдау және ішкі бақылау бөлімінің басшысы, невролог Ұлттық орталығы "АҚ балаларды оңалту", Қазақстан Республикасы, Астана қ., ke.kusainova@nccr.kz, <https://orcid.org/0009-0004-6009-1765>

Сведения об авторах:

Макалкина Л.Г. доцент кафедры клинической фармакологии АО «Медицинский университет Астаны», вице-президент РПА «Профессиональная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов», Астана, Республика Казахстан, larisa_makalkina@mail.ru +77017857056, <https://orcid.org/0000-0003-3486-9997>

Шакенов М.Ж. Начальник отдела стратегического развития и маркетинга НАО «Национальный центр детской реабилитации», доцент кафедры спортивной медицины и реабилитации АО «Медицинский университет Астаны», Астана, Республика Казахстан, <http://orcid.org/0000-0003-3933-1969>, me.shakenov@nccr.kz

Ихамбаева А.Н. ассистент кафедры клинической фармакологии АО «Медицинский университет Астаны» Астана, Республика Казахстан, ainur_ihambaeva@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-4530-5700>

Алдиярова Н.Т. вице-президент РПА «Профессиональная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов», Астана, Республика Казахстан, <https://orcid.org/0000-0003-3191-2531>, aldiyarovan@mail.ru

Абдрахманова У.Ш. АО «Национальный центр реабилитации детей», врач педиатр, Астана, Республика Казахстан umutzhan.abdrakhmanova@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-6356-4943>

Кусаинова К.К. руководитель службы поддержки пациентов и внутреннего контроля, врач невролог, НАО «Национальный центр детской реабилитации», г. Астана, ke.kusainova@nccr.kz, <https://orcid.org/0009-0004-6009-1765>

Получена: 16.03.2024 Принята: 28.05.2024 Опубликовано online: 29.06.2024

УДК 618.3-06

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.66.29.004](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.66.29.004)

А.К. Аязбеков, Г.Н. Таскынова, Р.Г. Нұрхасимова, А.Е. Ошибаева, М.Н. Таубекова
*Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи ахмеда Ясави,
г. Туркестан, Казахстан*

ОСОБЕННОСТИ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА, ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ

Резюме. Важным компонентом заботы о здоровье матери и ребенка является прегравидарная подготовка, учитывая главный вызов для глобальной системы здравоохранения начала XXI века – пандемию SARS-CoV-2 (COVID-19), в этом контексте актуальным является рассмотрение вопроса прегравидарной подготовки женщин, перенесших данную инфекцию. **Целью** данного исследования является комплексный и всесторонний анализ актуальной литературы на предмет состояния прегравидарной подготовки в условиях пандемии COVID-19, в том числе среди женщин, перенесших коронавирную инфекцию. В дополнение к основным целям, требовалось проанализировать современные научные публикации, чтобы оценить, как COVID-19 влияет на процесс беременности, а также выявить акушерско-гинекологические последствия инфекции и ее тяжелых форм. В данном исследовании были использованы следующие методы: библиографический, аналитический и метод литературного систематического обзора. В данном исследовании рассмотрено концепция прегравидарной подготовки, актуальные тенденции и международные рекомендации в оказании услуги, ее трансформацию перед лицом пандемии. Отдельное влияние уделено интеграции телемедицины в систему прегравидарной подготовки, преимущества и перспективы дальнейшего развития. Изучено взаимодействие в системе "COVID-19 – репродуктивное здоровье" от влияния перенесенной инфекции на фертильность до исхода родов. Подчеркнуто влияние острой инфекции на здоровье женщин репродуктивного возраста, выделено как физические аспекты в виде Long-COVID-19, так и последствия для психического здоровья, в том числе стрессовые реакции и тревожных расстройств. Фокус внимания сосредоточен на прегравидарной подготовке женщин, перенесших коронавирную инфекцию в разных ее проявлениях и степенях тяжести. Сформулировано ряд рекомендаций к проведению ПП, с учетом современных тенденций и международного опыта. Это исследование предоставляет основу для разработки научно обоснованных подходов к прегравидарной подготовке в период пандемии COVID-19. Оно также способствует обеспечению благополучия будущих матерей, предоставляя информацию и рекомендации медицинским специалистам и другим заинтересованным сторонам.

Ключевые слова: планирование беременности, преконцепционная подготовка, SARS-CoV-2, COVID-19, репродуктивное здоровье.

А.К. Аязбеков, Г.Н. Таскынова, Р.Г. Нұрхасимова, А.Е. Ошибаева, М.Н. Таубекова
*Х. А. Ясауи атындағы ХҚТУ,
Түркістан қ., Kazakhstan*

КОРОНАВИРУСТЫҚ ИНФЕКЦИЯМЕН АУЫРҒАН ФЕРТИЛЬДІ ЖАСТАҒЫ ӘЙЕЛДЕРДІҢ ПРЕГРАВИДАРЛЫ ДАЙЫНДЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Түйін. XXI ғасырдың басындағы жаһандық денсаулық сақтау жүйесі – SARS-CoV-2 (COVID-19) пандемиясы үшін басты сын-қатерді ескере отырып, прегравидарлық дайындық ана мен бала денсаулығына қамқорлық жасаудың маңызды құрамдас бөлігі болып табылатынын, бұл тұрғыда осы инфекцияны жұқтырған әйелдерді прегравидарлық даярлау мәселесін қарастыру өзекті болатынын көрсетті. Бұл зерттеудің мақсаты COVID-19 пандемиясы жағдайында, оның ішінде коронавирустық инфекциядан зардап шеккен әйелдер арасында прегравидарлық дайындық жағдайына қатысты өзекті әдебиеттерді кешенді және жан-жақты талдау болып табылады. Негізгі мақсаттардан басқа, COVID-19 жүктілік барысына қалай әсер ететінін бағалау, сондай-ақ инфекцияның акушерлік және гинекологиялық салдарын және оның ұзаққа созылған асқынуларын анықтау үшін актуальды ғылыми басылымдарды талдау қажет болды. Бұл зерттеуде келесі әдістер қолданылды: библиографиялық, аналитикалық және әдебиетке жүйелі шолу әдісі. Бұл зерттеуде прегравидарлық дайындық ерекшелігі, қызмет көрсетудегі өзекті тенденциялар мен халықаралық ұсыныстар, пандемия жағдайында оны өзгерту қарастырылды. Телемедицинаны прегравидарлық дайындық жүйесіне интеграциялауға, одан әрі дамудың артықшылықтары мен перспективаларына ерекше көңіл бөлінді. "COVID-19 – репродуктивті денсаулық" жүйесіндегі өзара іс-қимыл, өткен инфекцияның фертильділікке әсер етуінен бастап босану нәтижесіне дейін зерттелді. Жедел инфекцияның репродуктивті жастағы әйелдердің денсаулығына әсері атап өтілді, Long-COVID-19 кезіндегі физикалық аспектілер де, стресстік реакциялар мен мазасыздықты қоса алғанда, психикалық денсаулықтың салдары да атап өтілді. Коронавирустық инфекцияны әртүрлі көріністерде және ауырлық дәрежесінде бастан өткерген әйелдерді алдын-ала дайындауға назар аударылады. Қазіргі тенденциялар мен халықаралық тәжірибені ескере отырып, прегравидарлық дайындықты өткізуге бірқатар ұсыныстар жасалды. Бұл зерттеу COVID-19 пандемиясы кезінде прегравидарлық дайындықтың ғылыми негізделген тәсілдерін әзірлеуге мүмкіндік береді. Ол сондай-ақ медицина мамандары мен басқа да мүдделі тараптарға ақпарат пен ұсыныстар беру арқылы болашақ аналардың денсаулығын жақсартуға ықпал етеді.

Түйінді сөздер: жүктілікті жоспарлау, преконцепциялық дайындық, SARS-CoV-2, COVID-19, репродуктивті денсаулық.

A.K. Ayazbekov, G.N. Taskinova, R.G. Nurkhasimova, A.E. Oshibaeva, M.N. Taubekova
*Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University,
Turkestan, Kazakhstan*

FEATURES OF PRE-PREGNANCY TRAINING OF WOMEN OF FERTILE AGE WHO HAVE SUFFERED A CORONAVIRUS INFECTION

Resume. An important component of maternal and child health care is pre-pregnancy training, given the main challenge for the global health system at the beginning of the XXI century - the SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic, in this context, it is relevant to consider the issue of pre-pregnancy training for women who have suffered this infection. The purpose of this study is a comprehensive and comprehensive analysis of the current literature on the state of pre-gravidar training in the conditions of the COVID-19 pandemic, including among women who have had a coronavirus infection. In addition to the main goals, it was necessary to analyze modern scientific publications in order to assess how COVID-19 affects the pregnancy process, as well as to identify obstetric and gynecological consequences of infection and its protracted forms. The following methods were used in this study: bibliographic, analytical and systematic review of the literature. This study examines the concept of pre-gravidar training, current trends and international recommendations in the provision of services, its transformation in the face of a pandemic. Special attention is paid to the integration of telemedicine into the system of pre-gravidar training, advantages and prospects for further development. The interaction in the "COVID-19 – reproductive health" system from the impact of infection on fertility to the outcome of childbirth was studied. The influence of acute infection on the health of women of reproductive age is emphasized, both physical aspects in the form of Long-COVID-19 and consequences for mental health, including stress reactions and anxiety disorders, are highlighted. The focus of attention is focused on the pre-pregnancy training of women who have suffered a coronavirus infection in its various manifestations and degrees of severity. A number of recommendations have been formulated for conducting PP, taking into account current trends and international experience. This study provides the basis for the development of evidence-based approaches to pre-gravidar training during the COVID-19 pandemic. It also contributes to the well-being of expectant mothers by providing information and recommendations to medical professionals and other interested parties.

Keywords: pregnancy planning, pre-conception preparation, SARS-CoV-2, COVID-19, reproductive health.

Введение: В рамках Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан на 2020 – 2025 годы, первостепенным приоритетом является защита здоровья матерей и детей, поскольку это напрямую влияет на уровень рождаемости, прирост населения и общее здоровье нации. Пандемия COVID-19 оказала значительное влияние на аспекты беременности и репродуктивного здоровья, подчеркивая важность исследования и обеспечения поддержки для беременных женщин, поскольку она выявила новые вызовы и риски, с которыми они сталкиваются, и требует адаптации здравоохранительных систем для обеспечения безопасности и здоровья будущих матерей и их детей. Все упомянутое тесно связано с репродуктивным здоровьем женщин, исходами беременности и родов. Прегравидарная подготовка (ПП) – комплекс лечебно-диагностических, профилактических и социальных мероприятий, включающий оценку имеющихся факторов риска и устранение и/или уменьшение их влияния для подготовки женщин и их партнеров в периоды до или между беременностями, направленных на успешное зачатие, нормальное течение беременности и рождение здорового ребёнка, то есть важнейшая профилактическая услуга, которая улучшает исходы беременности для матерей и их детей. В условиях пандемии женщины репродуктивного возраста подвергаются влиянию больших факторов риска, чем в доковидные годы, что включает как факторы социальной изоляции и проистекающие из них психологические проблемы, так и последствия перенесенной острой коронавирусной инфекции, вышеизложенное может быть скорректировано путем проведения ПП. Одновременно с этим, женщины репродуктивного возраста сталкиваются с рядом проблем в оказании акушерско – гинекологических услуг, таких как недостаток времени, средств, труднодоступность специализированных медицинских центров и их перепрофилирование на оказание стационарной помощи в условиях пандемии. Таким образом, решение проблема проведения ПП, ее оптимизации, особенно для женщин, перенесших SARS-CoV-2, привлекает взоры ученых со всего мира, будучи затронутой как отечественными исследователями, так и учеными из зарубежья.

Как утверждают в своем исследовании Н. В. Беспалова и соавторы [1], ПП представляет собой комплекс медицинских и психологических мероприятий, направленных на подготовку женщины к беременности до её фактического наступления. Основная цель прегравидарной подготовки заключается в обеспечении оптимальных условий для беременности и здорового развития будущего ребенка. Это включает в себя оценку и коррекцию образа жизни, ведение хронических заболеваний, контроль за питанием и физической активностью, а также обеспечение психологической поддержки будущей матери. Прегравидарная подготовка способствует уменьшению рисков для здоровья как матери, так и ребенка, а также повышению вероятности успешной беременности и благополучного исхода родов.

Ю.С. Подилякина и соавторы в своих исследованиях [2-3] подчеркивают важность ПП, как заблаговременного вмешательства, что связано с тремя группами факторов: прямое и опосредственное воздействие на плод как образа жизни матери, так и отца, что осуществляется путем реализации эпигенетических механизмов; отсутствие или несовершенство планирования беременности, что часто приводит к поздней осведомленности о факте беременности; вредные привычки (злоупотребление спиртными напитками и табачными изделиями) и прочие поведенческие расстройства, в том числе те, что сопровождаются набором чрезмерной массы тела, практически невозможно корректировать в короткие сроки.

В течении последних десятилетий сформирован взгляд на ПП как на биопсихосоциальное мероприятие, направленное не только на мать, хотя она и играет основополагающую роль, но и на семью в целом, что помогает достичь больших результатов.

Ряд отечественных исследователей проводили научную работу в области акушерства, затрагивая тему COVID-19.

А.А. Гардер *et al.* а так же Н. Т. Джайнакбаев *et al.* [4-5] в своих исследованиях раскрыли тему течения беременности у женщин, больных COVID-19 и пришли к заключению что пусть и не выявлено достоверных доказательств того, что коронавирусная инфекция имеет негативное влияние на само течение беременности, она, тем не менее, приводит к ухудшению соматического состояния, что учащает случаи применения аппаратов искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и исхода родов путем кесарева сечения.

Отдельного внимания заслуживают такие проявления коронавирусной инфекции как Long-COVID-19 или Post-COVID-19 (постковидный синдром/лонг-ковид), которые также способны отягощать течение беременности, что важно при проведении ПП. В своем исследовании Б. Н. Джусупова и Л. Б. Сейдуанова [6] подчеркивают, что эффект, который COVID-19 оказывает на репродуктивную систему женщин, может быть связан с несколькими факторами, включая потенциальное токсическое воздействие медикаментов, продолжительное пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии, а также ухудшение хронических заболеваний, сопутствующих состоянию. В настоящее время остается неясным, какое именно влияние на репродуктивное здоровье женщин может оказать сам COVID-19. По этой причине все женщины, особенно те, кто перенесли COVID-19 в тяжелой форме, имеют повышенный риск развития осложнений и должны подвергаться внимательному медицинскому наблюдению в течение года после госпитализации. Это необходимо для определения наилучших стратегий восстановления менструального цикла, лечения бесплодия, хирургического вмешательства при гинекологической патологии, выбора методов контрацепции, проведения заместительной гормональной терапии и других специализированных медицинских вмешательств в зависимости от клинических показаний.

Целью данного исследования является всесторонний комплексный анализ научных материалов на предмет современного состояния ПП в контексте глобальной системы здравоохранения, изменений, обусловленных вызовами, такими как пандемия COVID-19. Также дополнительной задачей было рассмотреть течение коронавирусной инфекции у женщин на разных сроках беременности, влияние такой формы заболевания как Long-COVID-19 на готовность к вынашиванию ребенка и очертить возможные акушерско – гинекологические последствия заболевания, что может влиять на методику проведения ПП у женщин, перенесших COVID-19.

Материалы и методы:

Для проведения данного исследования было прибегнуто как к общетеоретическим методам познания, так и к следующим методам: библиографический, аналитический и модификации в виде систематического литературного обзора.

С помощью анализа и синтеза был проведен обширный поиск литературы, запросы включали различные комбинации, связанные с процессами подготовки к беременности (прегравидарная подготовка, планирование беременности, беременность, здоровье женщины, здоровье ребенка), ее поведением (начало, продолжение, прекращение, выбор, причина) и влиянием (социальные, культурные, экономические, политические) в авторитетных научных источниках, включая PubMed, Web of Science, Science Direct, CINAHL, Cochrane Library, Psychology Database, JSTOR, EMBASE и Ovid. Этот поиск охватывал статьи с 2019 по 2023 год и включал как фундаментальные исследования, так и актуальные научные публикации для лучшего понимания методологической основы данной темы.

Результаты были скорректированы, чтобы сфокусировать внимание на статьях в научных журналах, специализирующихся в области биомедицины, где было рассмотрено не только биологические и прочие патофизиологические аспекты, но и биосоциальные аспекты ПП. В результате этой работы было выделено более ста научных материалов. Затем был проведен тщательный отбор материалов с использованием четких критериев включения и исключения. В данном исследовании критериями включения были публикации про планирование беременности, прегравидарную подготовку женщин фертильного возраста, влияние коронавирусной инфекции на течение беременности и родов, исключались материалы, не относящиеся к прегравидарной подготовке женщин и COVID-19. Этот подход позволил выбрать 48 наиболее актуальных материалов. Кроме того, дополнительные исследования были включены в набор данных после прямого поиска, что увеличило общее количество соответствующих статей до 50. Следующим этапом был проведен систематический и всесторонний анализ выбранных статей, включая их тематику, область интересов, теоретические основы и методологии. Это позволило получить комплексное представление о взаимосвязи между ПП и коронавирусом в научной литературе.

С целью всесторонней консолидации имеющихся знаний о прегравидарной подготовке и воздействии коронавируса на репродуктивную сферу, включая влияние на ход беременности и процесс родов, помимо традиционных методов исследования был применен двухэтапный подход, основанный на проверенных аналитических и библиографических методологиях рекомендованных Boell *et al.* [7]. Эта методологическая основа была с особой тщательностью разработана для минимизации возможных ошибок при сборе данных.

Результаты и обсуждение

Современные взгляды на проведение прегравидарной подготовки в свете пандемии SARS-CoV-2, проблемы очерченные ВОЗ, ICMR, FOGSI и перспектива использования достижений телемедицины.

Как пишут авторы Côté, S. M. *et al.* [8], корни поведенческих, когнитивных и физических проблем со здоровьем у взрослых можно отнести к факторам риска в период внутриутробного развития и раннего детства. В течение последних трех десятилетий было достигнуто широкое согласие на основе научных исследований [9-11] относительно важности заблаговременного вмешательства в пренатальном периоде. Это связано с тем, что дети, сталкивающиеся с физическими и психологическими проблемами на ранних этапах своей жизни, подвергаются высокому риску для серьезных физических, психологических, образовательных и социальных проблем на протяжении всего своего жизненного пути, что может быть предотвращено путем ПП [12].

Особенно важно выделить объем этих исследований в контексте пандемии SARS-CoV-2, так как последствия, вероятно, ухудшили проблемы, с которыми столкнулись родители и их дети [13-14]. Это связано с рядом факторов, в том числе психологических: Всемирная организация здравоохранения, ICMR (Индийский совет медицинских исследований) и FOGSI (Федерация акушерских и гинекологических обществ Индии) выделяют важность

обеспечения психологической поддержки беременных женщин и потенциальных матерей, столкнувшихся с COVID-19, из-за повышенного риска развития у них тревоги и психических расстройств, что подтверждается результатами различных исследований [15-17]. Проблемы, связанные с COVID-19 и его воздействием на будущих матерей и беременных женщин, являются частью четвертой волны пандемии, которая будет ощущаться еще многие годы после завершения активного периода пандемии. Хотя большинство потребностей беременных и родильниц в сфере здравоохранения могут быть удовлетворены через службы первичной медицинской помощи или ПП [18], некоторые из них могут потребовать специализированного вмешательства.

Исследования показывают, что пандемия COVID-19 может сказываться на времени, выбранном для зачатия, стимулировать более осознанное планирование будущих беременностей. Парадоксально, она также может оказать положительное воздействие, поощряя заботу о здоровье на этапе подготовки к зачатию. В то же время, пандемия может увеличить риск формирования недостаточного активного или неоптимального образа жизни, что может негативно сказаться на исходе беременности. В период с апреля по сентябрь 2020 года, по сравнению с показателями предыдущих лет, в Великобритании замечено снижение числа женщин, посещающих дородовые консультации. Эти результаты подчеркивают изменения в планировании беременности во время пандемии COVID-19 и могут объяснить снижение рождаемости. Беспокойство женщин о воздействии вируса, доступе к медицинским услугам перед родами и ограниченном доступе к противозачаточным средствам и лечению бесплодия стали основными причинами отсрочки беременности. Эти факторы могут объяснить снижение уровня рождаемости в 2020 году [19].

Исходя из этого, в случае будущих пандемий и социального дистанцирования, важно разработать прагматичные подходы, которые обеспечат доступ женщин к медицинским услугам в безопасной среде, при этом предоставляя им соответствующую поддержку и информацию от медицинских специалистов. Закономерным выходом из подобного положения может стать использование телемедицины.

Особенности течения COVID-19 во время беременности, корреляция между тяжестью течения коронавирусной инфекции и родоразрешением, а также последствия для матери и новорожденного.

Предыдущие исследования предоставили противоречивые результаты относительно клинических особенностей течения коронавирусной инфекции во время беременности.

Исход родов у женщин, больных COVID-19, достоверно связано с увеличением частоты проведения кесарева сечения. Это связано как с необходимостью минимизации контакта матери и ребенка, так и с более тяжелым общесоматическим состоянием. Одно исследование в больнице третичного уровня в Пекине обнаружило [20] повышение риска преждевременного разрыва плодных оболочек на 11% и увеличение риска дистресса плода на 14%. Кроме того, число женщин, набирающих недостаточный или чрезмерный вес во время беременности, также увеличилось во время пандемии COVID-19 в Китае.

Была установлена корреляция между тяжестью коронавирусной инфекции и тяжестью исхода родов [21]. Подобные формы заболевания имели связь с возможностью возникновения различных осложнений в перинатальном периоде. Среди этих осложнений можно выделить необходимость проведения операции кесарева сечения, развитие высокого артериального давления во время беременности и ранние роды. Также было выявлено, что тяжесть течения коронавирусной инфекции позитивно коррелирует с риском тромбозомболических осложнений. Кроме того, серьезное состояние матери также связано с более высоким риском госпитализации в отделении интенсивной терапии. Что касается новорожденных, для них существенным остается риск рождения с меньшей массой тела, что не свойственно для рожденных от матерей, перенесших заболевание в легкой форме.

В то же время, исследование, в котором подавляющее большинство беременных женщин имели легкое течение инфекции COVID-19 [22], не выявило связи между этой инфекцией и акушерскими осложнениями.

Беспокоящим является факт того, что инфекция SARS-CoV-2 в период беременности может вызвать значительные гистопатологические изменения в ткани плаценты [23-24]. Среди наиболее распространенных из них следует выделить аномалии развития сосудов как у плода, так и у матери, а также villitis неопределенной этиологии. Тем не менее, взаимосвязь между указанными микроскопическими изменениями и окончательными акушерскими исходами требует более глубокого изучения.

Long-COVID-19, Post-COVID-19, акушерско - гинекологические последствия перенесенной инфекции и их потенциальное влияние на проведение прегравидарной подготовки.

Особенности ПП после перенесенного острого COVID-19 обусловлены как акушерско - гинекологическими последствиями, так и развитием таких специфических форм болезни как Long-COVID-19 или Post-COVID-19.

Long-COVID-19 становится все чаще выявляется, как осложнение после острой инфекции COVID-19. Британский Национальный Институт Здравоохранения (NICE) [25] определяет его как набор симптомов, которые появляются во время или после инфекции, продолжают более 12 недель и не могут быть объяснены другими диагнозами. Оценки показывают, что 2-13% инфицированных COVID-19 людей сталкиваются с долгосрочными симптомами, и в настоящее время нет данных о том, как беременность может повлиять на риск развития Long-COVID-19 [26].

Long-COVID-19 представляет собой мультисистемное заболевание, которое имеет сложности в диагностике, так как многие из 200 симптомов, связанных с ним, могут легко смешиваться с другими обыденными состояниями. Это связано с тем, что рецептор инвазии SARS-CoV-2 ACE2 присутствует во многих тканях, что может вызвать дисфункцию ряда органов. Основными симптомами Long-COVID-19 являются усталость, одышка и когнитивные расстройства, напоминающие "затуманивание сознания" [27]. Клинические проявления Long-COVID-19 могут меняться со временем, что делает его лечение сложным. Даже клинический осмотр и стандартные исследования могут не выявить патологии.

Последнее исследование в Великобритании, в котором участвовало более 28 000 пациентов, показало, что вероятность развития Long-COVID-19 снижается на 12,8% после одной вакцинации и дополнительно на 8,8% после второй дозы [28]. Это подтверждает важность вакцинации и ее поощрения в период беременности и как часть ПП, так как она может снизить риск для здоровья населения.

Забота о беременных женщинах с Long-COVID-19 представляет дополнительные трудности, поэтому женщинам с признаками этого состояния следует уделять внимание и оптимизировать свое здоровье перед началом

беременности. Женщинам с выраженными симптомами рекомендуется ПП.

Потенциальные резидуальные изменения в женской половой системе связаны с ACE2, рецептором, через который SARS-CoV-2 проникает в организм, ACE2 играет важную роль в регуляции ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Эта система отвечает за гомеостаз в системе ангиотензина II (АГ II) и ангиотензина 1-7 (АГ 1-7) [29]. Инфекция COVID-19, после вторжения в клетки, разрушает РАС, уменьшая экспрессию ACE2 в клетках-хозяевах. Это ведет к увеличению воспалительной реакции, вызванной АГ II [29-30]. АГ II, ACE2 и АГ (1-7) играют ключевую роль в регуляции различных аспектов мужской и женской репродуктивной системы. У женщин они влияют на фолликулогенез, стероидогенез, созревание ооцитов, овуляцию [31] и регенерацию эндометрия [32].

Болезнь COVID-19 также может оказать влияние на функцию гипоталамо-гипофизарной оси у женщин, что может привести к снижению естественного выделения женских гормонов, таких как эстрогены и прогестерон [33]. На данный момент не существует опубликованных исследований, которые бы изучали конкретное воздействие COVID-19 на уровень гормонов, связанных с женским репродуктивным здоровьем.

Прегравидарная подготовка женщин, перенесших COVID-19: методологические основы, проблемы и перспективы их решения.

Учитывая масштабы пандемии и беспрецедентное количество женщин фертильного возраста, затронутых COVID-19, ПП имеет 4 этапа в контексте глобальной системы здравоохранения [34], направленных на минимизацию урона, нанесенного фертильному здоровью каждой отдельной женщины и популяции в целом:

1. Оценка степени ущерба, нанесенного COVID-19 супружеской паре.
2. Оказание помощи медицинским сотрудникам в введении в практику таких современных методов как телемедицина и дальнейшая поддержка в эффективном оказании высокотехнологичных услуг.
3. Оценка эффективности оказания услуг.
4. Оценка краткосрочных, среднесрочных и долгосрочных последствий воздействия, выявление преимуществ и недостатков с целью оптимизации процесса оказания услуг.

Ввиду нагрузки на систему здравоохранения, продолжающихся противоэпидемические мероприятий и риска возникновения новой волны коронавирусной инфекции настоятельно рекомендовано прибегать к телемедицине при проведении ПП женщин, перенесших COVID-19. Согласно последнему исследованию [35], женщины, которые воспользовались моделью телемедицины для трети своих родовых визитов через видеоконференции, выразили значительно большее удовлетворение по сравнению с теми, кто прошел от 12 до 14 личных консультаций в клинике. Исследования также демонстрируют, что женщины, у которых уже есть дети, и те, кто имеют партнера, более активно прибегают к моделям виртуального ухода в сравнении с теми, у кого это первая беременность.

Классическая ПП, согласно рекомендациям американских специалистов [35], состоит из 4 групп, которые включают ряд рекомендаций: нутрициологические и диетические интервенции; лабораторные и инструментальные методы обследования; профилактические интервенции; вмешательства в оказание подготовки для улучшения качества ПП.

Таблица 1 - Мероприятия, проводимые в рамках ПП

Нутрициологические и диетические интервенции	
Название	Рекомендация
Диета	Консультирование по вопросам здорового питания. Коррекция недостатка питательных веществ путем добавления в рацион соответствующих добавок.
Прием препаратов железа	Еженедельный пероральный прием препаратов железа в дозе не менее 30 мг.
Прием препаратов фолиевой кислоты	Еженедельный пероральный прием препаратов фолиевой кислоты в дозе не менее 2,8 мг.
Прием препаратов кальция	Еженедельный пероральный прием препаратов кальция в дозе не менее 1,5—2 г.
Прием препаратов витамина А	Применимо для регионов, где дефицит витамина А является эндемической проблемой.
Инструментальные методы обследования	
Анемия	Рекомендован общий анализ крови, как в рамках ПП, так и во время беременности.
Бессимптомная бактериурия	Рекомендован посев средней порции мочи, как в рамках ПП, так и во время беременности.
Сахарный диабет	Рекомендовано определение уровня глюкозы крови и гликозилированного гемоглобина как в рамках ПП, так и во время беременности (с целью выявления гестационного диабета).
Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)	Рассматривается как компонент плановой медицинской помощи, независимо от распространенности инфекции в регионе.
Сифилис	
Туберкулез	В случае распространенности туберкулеза, которая достигает 100 на 100000 населения.
Профилактические интервенции	
Антибактериальная терапия при бессимптомной бактериурии и прочих инфекций	Рекомендуется проведение недельного курса антибиотикопрофилактики с целью предупреждения состояний, обусловленных бактериальной инфекцией.
Вакцинация	Согласно локальных календарей вакцинации.

Предэкспозиционная профилактика ВИЧ	В качестве дополнительного метода профилактики в рамках комбинированного подхода.
Психологические консультации	Целью является выявление риска развития послеродовых нарушений психики.
Вмешательства в оказание подготовки для улучшения качества ПП	
Непрерывность	Рекомендована модель с постоянным доступом женщин к необходимой для проведения ПП информации и минимизацией риска прерывания того или иного этапа подготовки, что может привести к снижению эффективности мероприятия.
Создание мероприятий на уровне территориальных общин, муниципалитетов и высших уровнях	Применимо в сельских районах и территориях, где могут возникнуть проблемы с доступом к акушерской помощи.
Сохранение и расширение кадров в сельской местности	Группам интересов следует расширить медицинское присутствие в удаленных районах.

Источник: создано автором

Для женщин, которые перенесли COVID-19 бессимптомно или с легкими/умеренными симптомами, не требовавшими госпитализации, рекомендуется проводить стандартное наблюдение во время беременности [36]. В случае, если женщина перенесла COVID-19 в тяжелой или критической форме, что потребовало госпитализации, важно осуществлять более внимательное наблюдение со стороны акушера, учитывая влияние инфекции на органы и системы, а также возможное наличие состояний, связанных с долгосрочными последствиями (Long-COVID). Тем не менее, вмешательства остаются в рамках установленных норм и практик ПП. В случаях тяжелого состояния в следствии Long-COVID, следует прибегать к помощи мультидисциплинарной команды.

Отдельное внимание стоит уделить ряду исследований, который направлены на оптимизацию ПП в условиях пандемии COVID-19, освещают темы, непосредственно касающиеся перенесших коронавирусную инфекцию женщин, их психологическое состояние с учетом карантинных ограничений и перенесенной инфекции, иммунный статус и технологии искусственного оплодотворения в данном контексте.

Интеграция достижений телемедицины в проведение прегравидарной подготовки, как ответ на вызовы пандемии COVID-19.

В своем исследовании Markwei *et al.* [37] подчеркивают, что пандемия, став беспрецедентным испытанием для глобальной системы здравоохранения, существенно изменила подход к оказанием медицинской помощи. Беспрецедентная нагрузка на стационары и амбулатории как широко, так и узко специализированных отделений привела к снижению доступа к плановым медицинским услугам и увеличила риск возможного заражения коронавирусной инфекцией. Данное положение дел затронуло также и оказание помощи в виде ПП. Панацеей в данном контексте является адаптация оказания помощи в сфере акушерства и гинекологии путем использования достижений телемедицины. С. Ventola в своей работе [38] утверждает, что даже до пандемии телемедицина в сфере репродуктивного здоровья имела ряд преимуществ относительно других сфер применения, что является плодотворной почвой для дальнейшего развития, ведь уже существует ряд приложений, направленных на отслеживание беременности, которые могут быть адаптированы под оказание профессиональных услуг. ПП во многом направлена на предупреждение и коррекцию ряда модифицируемых и выявление немодифицируемых факторов здоровья как женщины, пытающихся забеременеть, так и их супругов что с помощью телемедицины может быть осуществлено даже эффективнее, чем в условиях амбулаторных посещений. Подобное утверждение обосновывается тем, что телемедицина предоставляет эффективные решения для решения именно хронических проблем со здоровьем, которые являются основным таргетом для ПП, предлагая более точный и непрерывный мониторинг заболеваний. Она осуществляет автоматическое предоставление отчетов, избавляя от необходимости пациентов вручную предоставлять данные. Эта методология также имитирует регулярные личные встречи с медицинскими специалистами, что способствует улучшению поведенческих результатов. Достаточно часто перед проведением ПП возникают проблемы с материальными средствами и недостатком времени, что может быть преодолено путем использования общедоступных интернет ресурсов. Они предоставляют индивидуальную, персонализированную и непрерывную информацию в масштабах, которые способствуют более эффективному управлению заболеваниями. Телемедицина открывает новые перспективы для изменения подходов к предоставлению высококачественной акушерской помощи, особенно оптимальным такой формат является для проведения ПП. В контексте улучшения качества медицинского обслуживания, телемедицина предоставляет решения для перегруженных систем здравоохранения. Она также способствует повышению уровня конфиденциальности предоставления услуг в сфере акушерства и гинекологии.

Иммунопрофилактика, как часть прегравидарной подготовки, в условиях пандемии COVID-19.

Дискуссионным остается вопрос иммунологического статуса у вакцинированных от COVID-19 и перенесших инфекцию, в том числе женщин фертильного возраста. В.Д. Москалюк и соавторы [39] в своем исследовании пришли к выводу, что изменчивость вируса и его склонность к мутациям обуславливают нестойкость иммунного реакции, особенно на новые штаммы и что лучшим способом профилактики заражения является плановая ревакцинация новыми типами вакцин. Точка зрения подтверждается Wagner *et al.*, которые выяснили, что для поддержания активного иммунитета необходима плановая ревакцинация, что касается даже людей, которые перенесли инфекцию. В контексте ПП женщин фертильного возраста перенесших коронавирусную инфекцию это имеет первоочередное значение, так как плановая вакцинация входит в ряд рекомендованных к ПП процедур.

Исследователи подчеркивают, что применение вакцин не является фактором риска для дальнейшей беременности, а ряд из них, при необходимости, можно использовать и на ранних терминах гестации.

Проблемы с ментальным здоровьем у женщин, перенесших COVID-19 и пути их коррекции в программе прегравидарной подготовки.

Отдельное место в ПП занимает психологическая поддержка и подготовка семьи к появлению ребенка. Как пишут авторы из исследований, в том числе Y, Krishnamoorthy *et al*, среди беременных женщин часто возникают симптомы тревожности, которые оказывают негативное воздействие на их качество жизни [41]. Это особенно актуально в периоды пандемий, когда психологические расстройства и симптомы психических заболеваний становятся более распространенными. Также существует определенная корреляция между перенесенной коронавирусной инфекцией, ее тяжестью и вероятностью развития тревожного расстройства. Таким образом, психологические тренинги должны занимать особенно важное место в ПП женщин, перенесших COVID-19. Pfefferbaum *et al*. [42] в своих изысканиях также пришли к выводу, что стресс является наиболее распространенным психологическим проявлением среди населения во время пандемии COVID-19 и связан с продолжительными периодами карантина. Этот стресс усугубляется факторами неопределенности, ограниченными ресурсами, финансовыми потерями, ограничениями на личную свободу и противоречивой информацией со стороны властей. Следовательно, женщины, готовящиеся к беременности, могут быть более подвержены негативным психосоциальным последствиям в периоды пандемии, что требует дополнительного мониторинга и коррекции, к чему следует прибегать в рамках ПП, особенно если женщина перенесла инфекцию недалеко прошлым. N.Berthelot *et al*. [43] предложили решение этой проблемы, в том числе как часть ПП у планирующих беременность женщин, методику STEP-COVID, шестисессионную пренатальную групповую программу, основанную на ментализации, предоставляемую онлайн во время пандемии. В рамках STEP-COVID проводятся сессии для групп беременных женщин, каждая из которых длится два часа и проходит в реальном времени. Они основаны на исследованиях, подчеркивающих важность улучшения ментализации (способности понимать и управлять своими эмоциями и отношениями) и регуляции эмоций у беременных женщин, особенно в периоды повышенного стресса, такие как пандемия COVID-19. Целью программы является помочь участникам развивать ментализацию относительно себя, материнства и отношений с будущим ребенком; снизить чувство изоляции, предоставляя возможность обмениваться опытом и проблемами с другими беременными женщинами; понять, какие вызовы возникают у беременных женщин в условиях пандемии; помочь участницам пересмотреть свой опыт беременности, особенно во времена неопределенности и страха; исследовать новые методы преодоления стресса и неприятных эмоций. Программа разработана с учетом теоретических основ и результатов научных исследований и включает структурированные действия, которые помогают участникам развивать ментализацию и рефлексивные навыки, а также обмен информацией и опытом под руководством координаторов, что позволяет качественно подготовить психику будущих матерей в рамках ПП.

Влияние коронавирусной инфекции на фертильность и использование вспомогательных репродуктивных технологий женщинами, перенесшими COVID-19.

Несмотря на то, что достоверных данных по поводу влияния перенесенной коронавирусной инфекции на фертильность как мужчин, так и женщин нет, M. Madjankov *et al*. [44] подчеркивают возможность необходимости применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). В своем материале ученые допускают влияние COVID-19 на способность к зачатию, но также, ссылаясь на авторитетные международные организации, предостерегают от использования ВРТ до спада пандемии. Исходя из международных рекомендаций было введено ограничения на проведение ВРТ и лечение бесплодия. Эти меры были приняты с целью поддержки перегруженных систем здравоохранения и снижения избыточного использования индивидуальных средств защиты, которые стали дефицитом во всем мире. Несмотря на отсутствие научных данных о рисках, связанных с COVID-19, у беременных женщин и пациентов, проходящих лечение бесплодия, практически все медицинские рекомендации, вскоре после объявления ВОЗ COVID-19 глобальной пандемией в марте 2020 года, предписывали приостановить процедуры индукции овуляции, внутриматочной инсеминации, экстракорпорального оплодотворения, криоконсервацию гамет, трансплантацию эмбрионов и прочие. Эти меры были приняты с целью предотвратить осложнения от ВРТ и беременности, связанные с ВРТ, снизить потенциальные осложнения, связанные с заражением SARS-CoV-2 во время беременности, сократить неизвестный риск вертикальной передачи вируса у пациентов с положительным тестом на SARS-CoV-2, обеспечить перераспределение необходимых ресурсов здравоохранения, соблюдения рекомендаций по социальному дистанцированию. Исключением из ограничений были только пациенты, нуждающиеся в срочной стимуляции и сохранении гамет, например, онкологические пациенты, у которых сохранение фертильности оставалось важным, и их медицинское обслуживание не подверглось изменениям. Таким образом, женщины, перенесшие COVID-19 с некоторой вероятностью могут страдать нарушением репродуктивной функции, в таком случае, в рамках ПП их следует направить на использование ВРТ, что должно быть сделано после спада пандемии, во избежание непредвиденных последствий как самих процедур, так и индуцированной ими беременности.

Выводы

Пандемия COVID-19 бросила колоссальный вызов системе здравоохранения, негативно повлияла на демографию и создала целую плеяду новых проблем в сфере медицины. Взаимодействие элементов в системе "COVID-19 – репродуктивное здоровье" остается не до конца изученным. Опираясь на многочисленные исследования можно утверждать, что инфекция фактически не влияет на тяжесть течение родов и существенно не затрагивает фертильность как у мужчин, так и у женщин. Тем не менее перенесенная острая коронавирусная инфекция может сопровождаться состоянием, известным как Long-COVID-19 или Post-COVID-19, что значительно ухудшает качество жизни и может повлиять на дальнейшие планы в отношении беременности. Прегравидарная подготовка – акушерско – гинекологическая услуга, направленная на подготовку потенциальных родителей к будущей беременности. В этом контексте особенно актуален вопрос проведения подготовки женщин фертильного возраста, перенесших COVID-19. Для женщин, которые перенесли инфекцию с бессимптомным течением или с легкими/умеренными симптомами и не требовали госпитализации, рекомендуется проводить стандартную ПП. В случае, если женщина перенесла COVID-19 в тяжелой или критической форме, что потребовало госпитализации,

необходимо более внимательное медицинское наблюдение под руководством акушера. Это включает в себя выявление влияния инфекции на органы и системы организма, а также возможное наличие состояний, связанных с долгосрочными последствиями – Long-COVID. Тем не менее, медицинские вмешательства остаются в пределах установленных норм и практик ПП. В случае тяжелых состояний, связанных с Long-COVID, рекомендуется обратиться за помощью к мультидисциплинарной команде специалистов. Для перенесших коронавирусную инфекцию женщин в рамках ПП рекомендовано пройти психологическое консультирование, так как в условиях пандемии увеличилась частота возникновения тревожных и стрессовых расстройств, что также положительно коррелирует с фактом перенесенной инфекции и тяжестью ее течения. Для решения подобных проблем разработано ряд программ, в том числе STEP-COVID. В рамках ПП предусмотрена программа вакцинации, женщинам, перенесшим COVID-19, не следует избегать вакцинации от коронавирусной инфекции, что обусловлено нестойкостью иммунитета и изменчивостью структуры вируса. Также существует вероятность возникновения ситуаций, требующих применения вспомогательных репродуктивных технологий. Согласно рекомендациям международных организаций, следует воздержаться от использования ВРТ до спада пандемии, во избежание неизученных последствий. Настоятельно рекомендуется привлечение технологий телемедицины к проведению ПП в условиях пандемии, что позитивно сказывается на доступности и непрерывности услуги. Таким образом, ПП в условиях пандемии подверглась трансформации в сторону интеграции с телемедициной, что же касается оказания услуги женщинам, перенесшим COVID-19, то за вычетом нескольких отдельных рекомендаций, при легкой и средней степени тяжести, ПП проводится рутинно, в случае же перенесения тяжелой инфекции рекомендовано привлечь мультидисциплинарную команду, с целью коррекции Long-COVID. Дальнейшие исследования в данной сфере рекомендовано направить на решения разногласий касательно непосредственного влияния коронавирусной инфекции на репродуктивное здоровье женщин, в том числе опосредственное взаимодействием с рецепторами АГ и способы их коррекции путем проведения прегравидарной подготовки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Беспалова, Н. В., Демидова, Ю. В., Муса, Б. Е., Торыбаева, Ж. Т., & Барташевич, К. С. (2021). Прегравидарная подготовка у женщин, планирующих беременность, экстрагенитальная патология и влияние на жизнь и здоровье матери и ребенка. Вестник науки, 1(2 (35)), 196-205. <https://cyberleninka.ru/article/n/pregravidarnaya-podgotovka-u-zhenschin-planiruyuschih-beremennost-ekstragenitalnaya-patologiya-i-vliyanie-na-zhizn-i-zdorovie>
- 2 Подилякина, Ю. С., Кулов, Д. Б., & Амирбекова, Ж. Т. (2020). Значение прегравидарной подготовки в формировании здорового поколения. Вестник Казахского национального медицинского университета, (2), 15-18. <https://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-pregravidarnoy-podgotovki-v-formirovanii-zdorovogo-pokoleniya>
- 3 Подилякина, Ю. С., Кулов, Д. Б., & Амирбекова, Ж. Т. (2021). Прегравидарная подготовка. Research'n Practical Medicine Journal, 8(2), 83-89. <https://cyberleninka.ru/article/n/pregravidarnaya-podgotovka-1>
- 4 Джайнакбаев, Н. Т., Нурғалиева, Л. И., Сансызбаева, Р. Ж., Нурғалиева, С. А., & Аумолдаева, З. М. (2023). Проблемные стороны влияния COVID-19 на течение беременности и неонатальный исход (обзор). Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины, 39(1), 73-79. <https://cyberleninka.ru/article/n/problemnye-storony-vliyaniya-covid-19-na-techenie-beremennosti-i-neonatalnyy-ishod-obzoro>
- 5 Гардер, А. А., Руденко, О. В., Суюнтаева, Ф. А., & Ошахтиева, Н. М. (2021). Влияние коронавирусной инфекции на течение беременности и родов, перинатальные исходы. Инновации. Наука. Образование, (29), 375-380. https://www.elibrary.ru/ip_restricted.asp?rpape=https%3A%2F%2Fwww%2Eelibrary%2Eru%2Fitem%2Easp%3Fid%3D45633438
- 6 Джусупова, Б. Н., & Сейдуанова, Л. Б. (2021). Организация оказания помощи женщинам репродуктивного периода перенесших COVID-19. Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины, 33(3), 41-44. <https://cyberleninka.ru/article/n/organizatsiya-okazaniya-pomoschi-zhenschinam-reproduktivnogo-perioda-perenesshih-covid-19>
- 7 Boell, S. K., & Cecez-Kecmanovic, D. (2015). On being 'systematic' in literature reviews. Formulating Research Methods for Information Systems: Volume 2, 48-78. https://www.researchgate.net/profile/Sebastian-Boell/publication/277340377_On_being_'Systematic'_in_Literature_Reviews_in_IS/links/56f8943308ae38d710a2605f/On-being-Systematic-in-Literature-Reviews-in-IS.pdf
- 8 Côté, S. M., Orri, M., Tremblay, R. E., & Doyle, O. (2018). A multicomponent early intervention program and trajectories of behavior, cognition, and health. Pediatrics, 141(5). https://publications.aap.org/pediatrics/article/141/5/e20173174/37891?utm_source=TrendM
- 9 Caspi, A., Houts, R. M., Belsky, D. W., Harrington, H., Hogan, S., Ramrakha, S., ... & Moffitt, T. E. (2016). Childhood forecasting of a small segment of the population with large economic burden. Nature human behaviour, 1(1), 0005. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5505663/>
- 10 Hayward, D. A., Pomares, F., Casey, K. F., Ismaylova, E., Levesque, M., Greenlaw, K., ... & Booij, L. (2020). Birth weight is associated with adolescent brain development: A multimodal imaging study in monozygotic twins. Human Brain Mapping, 41(18), 5228-5239. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/hbm.25188>
- 11 Orri, M., Pingault, J. B., Turecki, G., Nuyt, A. M., Tremblay, R. E., Côté, S. M., & Geoffroy, M. C. (2021). Contribution of birth weight to mental health, cognitive and socioeconomic outcomes: two-sample Mendelian randomisation. The British Journal of Psychiatry, 219(3), 507-514. <https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/66F6555503E55EC367B285DD04912250/S0007125021000155a.pdf/div-class-title-contribution-of-birth-weight-to-mental-health-cognitive-and-socioeconomic-outcomes-two-sample-mendelian-randomisation-div.pdf>
- 12 Orri, M., Russell, A. E., Mars, B., Turecki, G., Gunnell, D., Heron, J., Geoffroy, M. C. (2020). Perinatal adversity profiles and suicide attempt in adolescence and young adulthood: Longitudinal analyses from two 20-year birth cohort studies. Psychological Medicine. https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/bitstream/handle/1866/24964/Orri_2020_Psychol%20Med_ID_6723.pdf?sequence=1
- 13 Matar, R., Alrahmani, L., Monzer, N., Debiante, L. G., Berbari, E., Fares, J., Murad, M. H. (2021). Clinical presentation and

- outcomes of pregnant women with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 72(3), 521-533. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7337697/>
- 14 Prime, H., Wade, M., & Browne, D. T. (2020). Risk and resilience in family well-being during the COVID-19 pandemic. *American Psychologist*, 75(5), 631. <https://www.mghpcs.org/munncenter/Documents/weekly/June-4/Risk-and-Resilience-in-Family-Well-Being-Article.pdf>
- 15 BR, M. S., Annigeri, M. S., & Kudari, A. (2021). Management of Pregnancy in the COVID-19 Era. *International Journal of Obstetrics, Perinatal and Neonatal Nursing*, 7(1), 17-19. <https://nursingjournalspub.info/index.php?journal=IOPNN&page=article&op=view&path%5B%5D=1774>
- 16 Jabaris, S. SL. "The current situation of COVID-19 in India." *Brain, Behavior, & Immunity-Health* 11 (2021): 100200-100200. <https://europepmc.org/article/med/33521689>
- 17 ICMR, N. (2020). Guidance for Management of Pregnant Women in COVID-19 Pandemic. Indian Council of Medical Research. National Institute for Research in Reproductive Health. [https://www.icmr.gov.in/pdf/covid/techdoc/Guidance for Management of Pregnant Women in COVID19 Pandemic 1204 2020.pdf](https://www.icmr.gov.in/pdf/covid/techdoc/Guidance%20for%20Management%20of%20Pregnant%20Women%20in%20COVID-19%20Pandemic%202020.pdf)
- 18 Sharma, J. B., Sharma, E., Sharma, S., & Singh, J. (2020). Recommendations for prenatal, intrapartum, and postpartum care during COVID-19 pandemic in India. *American Journal of Reproductive Immunology*, 84(5), e13336. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/aji.13336>
- 19 Fazzi, C., Saunders, D. H., Linton, K., Norman, J. E., & Reynolds, R. M. (2017). Sedentary behaviours during pregnancy: a systematic review. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 14(1), 1-13. <https://ijbnpa.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12966-017-0485-z>
- 20 Stephens, A. J., Barton, J. R., Bentum, N. A. A., Blackwell, S. C., & Sibai, B. M. (2020). General guidelines in the management of an obstetrical patient on the labor and delivery unit during the COVID-19 pandemic. *American journal of perinatology*, 37(08), 829-836. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0040-1710308>
- 21 Metz, T. D., Clifton, R. G., Hughes, B. L., Sandoval, G., Saade, G. R., Grobman, W. A., ... & Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. (2021). Disease severity and perinatal outcomes of pregnant patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Obstetrics & Gynecology*, 137(4), 571-580. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7984765/>
- 22 Adhikari, E. H., Moreno, W., Zofkie, A. C., MacDonald, L., McIntire, D. D., Collins, R. R., & Spong, C. Y. (2020). Pregnancy outcomes among women with and without severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *JAMA network open*, 3(11), e2029256-e2029256. <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2773105>
- 23 He, M., Skaria, P., Kreutz, K., Chen, L., Hagemann, I. S., Carter, E. B., ... & Dehner, L. P. (2022). Histopathology of third trimester placenta from SARS-CoV-2-positive women. *Fetal and pediatric pathology*, 41(3), 403-412. <https://arxiv.org/pdf/2008.12104>
- 24 Hsu, A. L., Guan, M., Johannesen, E., Stephens, A. J., Khaleel, N., Kagan, N., ... & Wan, X. F. (2021). Placental SARS-CoV-2 in a pregnant woman with mild COVID-19 disease. *Journal of medical virology*, 93(2), 1038-1044. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7436499/>
- 25 Shah, W., Hillman, T., Playford, E. D., & Hishmeh, L. (2021). Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *bmj*, 372. <https://wrap.warwick.ac.uk/147687/1/WRAP-Managing-long-term-effects-covid-19-summary-NICE-SIGN-2021.pdf>
- 26 Ortiz, E. I., Herrera, E., & De La Torre, A. (2020). Coronavirus (COVID 19) infection in pregnancy. *Colombia médica*, 51(2). http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S1657-95342020000200001&script=sci_arttext
- 27 World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. No. WHO/2019-nCoV/Post_COVID-19_condition/Clinical_case_definition/2021.1. World Health Organization, 2021. https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1
- 28 Munblit, D., O'Hara, M. E., Akrami, A., Perego, E., Olliaro, P., & Needham, D. M. (2022). Long COVID: aiming for a consensus. *The Lancet Respiratory Medicine*, 10(7), 632-634. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9067938/>
- 29 Kai, H., & Kai, M. (2020). Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors—lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Hypertension Research*, 43(7), 648-654. <https://www.nature.com/articles/s41440-020-0455-8>
- 30 Benigni, A., Cassis, P., & Remuzzi, G. (2010). Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging. *EMBO molecular medicine*, 2(7), 247-257. <https://www.embopress.org/doi/pdf/10.1002/emmm.201000080>
- 31 Reis, F. M., Bouissou, D. R., Pereira, V. M., Camargos, A. F., dos Reis, A. M., & Santos, R. A. (2011). Angiotensin-(1-7), its receptor Mas, and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human ovary. *Fertility and sterility*, 95(1), 176-181. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028210010137>
- 32 Vaz-Silva, J., Carneiro, M. M., Ferreira, M. C., Pinheiro, S. V. B., Silva, D. A., Silva, A. L., ... & Reis, F. M. (2009). The vasoactive peptide angiotensin-(1-7), its receptor Mas and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human endometrium. *Reproductive sciences*, 16, 247-256. https://www.researchgate.net/profile/Marcia-Carneiro-4/publication/23933617_The_Vasoactive_Peptide_Angiotensin-1-7_Its_Receptor_Mas_and_the_Angiotensin-converting_Enzyme_Type_2_are_Expressed_in_the_Human_Endometrium/links/54db32200cf261ce15cf709a/The-Vasoactive-Peptide-Angiotensin-1-7-Its-Receptor-Mas-and-the-Angiotensin-converting-Enzyme-Type-2-are-Expressed-in-the-Human-Endometrium.pdf
- 33 Tremblay, R. E. (2022). COVID-19 preventive interventions for high-risk pregnant women and preschool children: a rehearsal for the baby boomers' old-age pandemic? Interventions préventives pour les femmes enceintes et les jeunes enfants à risque pendant et après la COVID-19: une préparation à la pandémie du vieillissement des baby-boomers?. *Canadian Journal of Public Health*, 113(1), 61-66. <https://link.springer.com/article/10.17269/s41997-021-00574-9>
- 34 Kriebs, J. M. (2010). Guidelines for perinatal care: by the American Academy of Pediatrics and the American College of Obstetricians and Gynecologists. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/j.jmwh.2009.12.013>
- 35 Ortiz, Edgar Iván, Enrique Herrera, and Alejandro De La Torre. "Coronavirus (COVID 19) infection in pregnancy."

- Colombia médica 51.2 (2020). http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S1657-95342020000200001&script=sci_arttext
- 36 Markwei, M., & Goje, O. (2021). Optimizing mother–baby wellness during the 2019 coronavirus disease pandemic: A case for telemedicine. *Women's Health*, 17, 17455065211013262. <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/17455065211013262>
- 37 Ventola, C. L. (2014). Mobile devices and apps for health care professionals: uses and benefits. *Pharmacy and Therapeutics*, 39(5), 356. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4029126/>
- 38 Москалюк, В. Д., Сирота, Б. В., Баланюк, І. В., Чернецька, Н. В., Меленко, С. Р., & Колотило, Т. Р. (2022). Епідеміологічна характеристика SAR-CoV-2 Омікрон. <http://dspace.bsmu.edu.ua/handle/123456789/20346>
- 39 Wagner, C. E., Saad-Roy, C. M., & Grenfell, B. T. (2022). Modelling vaccination strategies for COVID-19. *Nature Reviews Immunology*, 22(3), 139-141. <https://www.nature.com/articles/s41577-022-00687-3>
- 40 Krishnamoorthy, Y., Nagarajan, R., Saya, G. K., & Menon, V. (2020). Prevalence of psychological morbidities among general population, healthcare workers and COVID-19 patients amidst the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry research*, 293, 113382. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7417292/>
- 41 Pfefferbaum, B., & North, C. S. (2020). Mental health and the Covid-19 pandemic. *New England journal of medicine*, 383(6), 510-512. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmp2008017>
- 42 Berthelot, N., Garon-Bissonnette, J., Drouin-Maziade, C., Bergeron, V., & Sériès, T. (2023). STEP-COVID: a pilot study of a prenatal intervention for pregnant women during the COVID-19 pandemic. *Scientific Reports*, 13(1), 6466. <https://www.nature.com/articles/s41598-023-33369-8>
- 43 Madjunkov, M., Dviri, M., & Librach, C. (2020). A comprehensive review of the impact of COVID-19 on human reproductive biology, assisted reproduction care and pregnancy: a Canadian perspective. *Journal of Ovarian Research*, 13(1), 1-18. <https://ovarianresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13048-020-00737-1>

REFERENCES

- 1 Bepalova, N. V., Demidova, YU. V., Musa, B. E., Torybaeva, ZH. T., & Bartashevich, K. S. (2021). Pregravidarnaya podgotovka u zhenshchin, planiruyushchih beremennost', ekstragenital'naya patologiya i vliyanie na zhizn' i zdorov'e materi i rebenka. *Vestnik nauki*, 1(2 (35)), 196-205. <https://cyberleninka.ru/article/n/pregravidarnaya-podgotovka-u-zhenshchin-planiruyushchih-beremennost-ekstragenitalnaya-patologiya-i-vliyanie-na-zhizn-i-zdorovie>
- 2 Podilyakina, YU. S., Kulov, D. B., & Amirbekova, ZH. T. (2020). Znachenie pregravidarnoy podgotovki v formirovanii zdorovogo pokoleniya. *Vestnik Kazhskogo nacional'nogo medicinskogo universiteta*, (2), 15-18. <https://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-pregravidarnoy-podgotovki-v-formirovanii-zdorovogo-pokoleniya>
- 3 Podilyakina, YU. S., Kulov, D. B., & Amirbekova, ZH. T. (2021). Pregravidarnaya podgotovka. *Research'n Practical Medicine Journal*, 8(2), 83-89. <https://cyberleninka.ru/article/n/pregravidarnaya-podgotovka-1>
- 4 Dzhajnakbaev, N. T., Nurgalieva, L. I., Sansyzbaeva, R. ZH., Nurgalieva, S. A., & Aumoldaeva, Z. M. (2023). Problemnye storony vliyaniya COVID-19 na techenie beremennosti i neonatal'nyj iskhod (obzor). *Aktual'nye problemy teoreticheskoy i klinicheskoy mediciny*, 39(1), 73-79. <https://cyberleninka.ru/article/n/problemnye-storony-vliyaniya-covid-19-na-techenie-beremennosti-i-neonatalnyy-ishod-obzo>
- 5 Garder, A. A., Rudenko, O. V., Suyuntaeva, F. A., & Oshahatieva, N. M. (2021). Vliyanie koronavirusnoj infekcii na techenie beremennosti i rodov, perinatal'nye iskhody. *Innovacii. Nauka. Obrazovanie*, (29), 375-380. https://www.elibrary.ru/ip_restricted.asp?rpage=https%3A%2F%2Fwww%2Eelibrary%2Eru%2Fitem%2Easp%3Fid%3D45633438
- 6 Dzhusupova, B. N., & Sejduanova, L. B. (2021). Organizaciya okazaniya pomoshchi zhenshchinam reproduktivnogo perioda perenesshih COVID-19. *Aktual'nye problemy teoreticheskoy i klinicheskoy mediciny*, 33(3), 41-44. <https://cyberleninka.ru/article/n/organizatsiya-okazaniya-pomoschi-zhenshchinam-reproduktivnogo-perioda-perenesshih-covid-19>
- 7 Boell, S. K., & Cecez-Kecmanovic, D. (2015). On being 'systematic' in literature reviews. *Formulating Research Methods for Information Systems: Volume 2*, 48-78. https://www.researchgate.net/profile/Sebastian-Boell/publication/277340377_On_being_'Systematic'_in_Literature_Reviews_in_IS/links/56f8943308ae38d710a2605f/On-being-Systematic-in-Literature-Reviews-in-IS.pdf
- 8 Côté, S. M., Orri, M., Tremblay, R. E., & Doyle, O. (2018). A multicomponent early intervention program and trajectories of behavior, cognition, and health. *Pediatrics*, 141(5). https://publications.aap.org/pediatrics/article/141/5/e20173174/37891?utm_source=TrendM
- 9 Caspi, A., Houts, R. M., Belsky, D. W., Harrington, H., Hogan, S., Ramrakha, S., ... & Moffitt, T. E. (2016). Childhood forecasting of a small segment of the population with large economic burden. *Nature human behaviour*, 1(1), 0005. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5505663/>
- 10 Hayward, D. A., Pomares, F., Casey, K. F., Ismaylova, E., Levesque, M., Greenlaw, K., ... & Booij, L. (2020). Birth weight is associated with adolescent brain development: A multimodal imaging study in monozygotic twins. *Human Brain Mapping*, 41(18), 5228-5239. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/hbm.25188>
- 11 Orri, M., Pingault, J. B., Turecki, G., Nuyt, A. M., Tremblay, R. E., Côté, S. M., & Geoffroy, M. C. (2021). Contribution of birth weight to mental health, cognitive and socioeconomic outcomes: two-sample Mendelian randomisation. *The British Journal of Psychiatry*, 219(3), 507-514. <https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/66F655503E55EC367B285DD04912250/S0007125021000155a.pdf/div-class-title-contribution-of-birth-weight-to-mental-health-cognitive-and-socioeconomic-outcomes-two-sample-mendelian-randomisation-div.pdf>
- 12 Orri, M., Russell, A. E., Mars, B., Turecki, G., Gunnell, D., Heron, J., Geoffroy, M. C. (2020). Perinatal adversity profiles and suicide attempt in adolescence and young adulthood: Longitudinal analyses from two 20-year birth cohort studies. *Psychological Medicine*. https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/bitstream/handle/1866/24964/Orri_2020_Psychol%20Med_ID_6723.pdf?sequence=1

- 13 Matar, R., Alrahmani, L., Monzer, N., Debiane, L. G., Berbari, E., Fares, J., Murad, M. H. (2021). Clinical presentation and outcomes of pregnant women with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 72(3), 521-533. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7337697/>
- 14 Prime, H., Wade, M., & Browne, D. T. (2020). Risk and resilience in family well-being during the COVID-19 pandemic. *American Psychologist*, 75(5), 631. <https://www.mghpcs.org/munncenter/Documents/weekly/June-4/Risk-and-Resilliance-in-Family-Well-Being-Article.pdf>
- 15 BR, M. S., Annigeri, M. S., & Kudari, A. (2021). Management of Pregnancy in the COVID-19 Era. *International Journal of Obstetrics, Perinatal and Neonatal Nursing*, 7(1), 17-19. <https://nursing.journalspub.info/index.php?journal=JOPNN&page=article&op=view&path%5B%5D=1774>
- 16 Jabaris, S. SL. "The current situation of COVID-19 in India." *Brain, Behavior, & Immunity-Health* 11 (2021): 100200-100200. <https://europepmc.org/article/med/33521689>
- 17 ICMR, N. (2020). Guidance for Management of Pregnant Women in COVID-19 Pandemic. Indian Council of Medical Research. National Institute for Research in Reproductive Health. https://www.icmr.gov.in/pdf/covid/techdoc/Guidance_for_Management_of_Pregnant_Women_in_COVID19_Pandemic_1204_2020.pdf
- 18 Sharma, J. B., Sharma, E., Sharma, S., & Singh, J. (2020). Recommendations for prenatal, intrapartum, and postpartum care during COVID-19 pandemic in India. *American Journal of Reproductive Immunology*, 84(5), e13336. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/aji.13336>
- 19 Fazzi, C., Saunders, D. H., Linton, K., Norman, J. E., & Reynolds, R. M. (2017). Sedentary behaviours during pregnancy: a systematic review. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 14(1), 1-13. <https://ijbnpa.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12966-017-0485-z>
- 20 Stephens, A. J., Barton, J. R., Bentum, N. A. A., Blackwell, S. C., & Sibai, B. M. (2020). General guidelines in the management of an obstetrical patient on the labor and delivery unit during the COVID-19 pandemic. *American journal of perinatology*, 37(08), 829-836. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0040-1710308>
- 21 Metz, T. D., Clifton, R. G., Hughes, B. L., Sandoval, G., Saade, G. R., Grobman, W. A., ... & Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. (2021). Disease severity and perinatal outcomes of pregnant patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Obstetrics & Gynecology*, 137(4), 571-580. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7984765/>
- 22 Adhikari, E. H., Moreno, W., Zofkie, A. C., MacDonald, L., McIntire, D. D., Collins, R. R., & Spong, C. Y. (2020). Pregnancy outcomes among women with and without severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *JAMA network open*, 3(11), e2029256-e2029256. <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2773105>
- 23 He, M., Skaria, P., Kreutz, K., Chen, L., Hagemann, I. S., Carter, E. B., ... & Dehner, L. P. (2022). Histopathology of third trimester placenta from SARS-CoV-2-positive women. *Fetal and pediatric pathology*, 41(3), 403-412. <https://arxiv.org/pdf/2008.12104>
- 24 Hsu, A. L., Guan, M., Johannesen, E., Stephens, A. J., Khaleel, N., Kagan, N., ... & Wan, X. F. (2021). Placental SARS-CoV-2 in a pregnant woman with mild COVID-19 disease. *Journal of medical virology*, 93(2), 1038-1044. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7436499/>
- 25 Shah, W., Hillman, T., Playford, E. D., & Hishmeh, L. (2021). Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *bmj*, 372. <https://wrap.warwick.ac.uk/147687/1/WRAP-Managing-long-term-effects-covid-19-summary-NICE-SIGN-2021.pdf>
- 26 Ortiz, E. I., Herrera, E., & De La Torre, A. (2020). Coronavirus (COVID 19) infection in pregnancy. *Colombia médica*, 51(2). http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S1657-95342020000200001&script=sci_arttext
- 27 World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. No. WHO/2019-nCoV/Post_COVID-19_condition/Clinical_case_definition/2021.1. World Health Organization, 2021. https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1
- 28 Munblit, D., O'Hara, M. E., Akrami, A., Perego, E., Olliaro, P., & Needham, D. M. (2022). Long COVID: aiming for a consensus. *The Lancet Respiratory Medicine*, 10(7), 632-634. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9067938/>
- 29 Kai, H., & Kai, M. (2020). Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors—lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Hypertension Research*, 43(7), 648-654. <https://www.nature.com/articles/s41440-020-0455-8>
- 30 Benigni, A., Cassis, P., & Remuzzi, G. (2010). Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging. *EMBO molecular medicine*, 2(7), 247-257. <https://www.embopress.org/doi/pdf/10.1002/emmm.201000080>
- 31 Reis, F. M., Bouissou, D. R., Pereira, V. M., Camargos, A. F., dos Reis, A. M., & Santos, R. A. (2011). Angiotensin-(1-7), its receptor Mas, and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human ovary. *Fertility and sterility*, 95(1), 176-181. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028210010137>
- 32 Vaz-Silva, J., Carneiro, M. M., Ferreira, M. C., Pinheiro, S. V. B., Silva, D. A., Silva, A. L., ... & Reis, F. M. (2009). The vasoactive peptide angiotensin-(1-7), its receptor Mas and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human endometrium. *Reproductive sciences*, 16, 247-256. https://www.researchgate.net/profile/Marcia-Carneiro-4/publication/23933617_The_Vasoactive_Peptide_Angiotensin-1-7_Its_Receptor_Mas_and_the_Angiotensin-converting_Enzyme_Type_2_are_Expressed_in_the_Human_Endometrium/links/54db3220cf261ce15cf709a/The-Vasoactive-Peptide-Angiotensin-1-7-Its-Receptor-Mas-and-the-Angiotensin-converting-Enzyme-Type-2-are-Expressed-in-the-Human-Endometrium.pdf
- 33 Tremblay, R. E. (2022). COVID-19 preventive interventions for high-risk pregnant women and preschool children: a rehearsal for the baby boomers' old-age pandemic? Interventions préventives pour les femmes enceintes et les jeunes enfants à risque pendant et après la COVID-19: une préparation à la pandémie du vieillissement des baby-boomers?. *Canadian Journal of Public Health*, 113(1), 61-66. <https://link.springer.com/article/10.17269/s41997-021-00574-9>
- 34 Kriebs, J. M. (2010). Guidelines for perinatal care: by the American Academy of Pediatrics and the American College of Obstetricians and Gynecologists. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/j.jmwh.2009.12.013>

- 35 Ortiz, Edgar Iván, Enrique Herrera, and Alejandro De La Torre. "Coronavirus (COVID 19) infection in pregnancy." *Colombia médica* 51.2 (2020). http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S1657-95342020000200001&script=sci_arttext
- 36 Markwei, M., & Goje, O. (2021). Optimizing mother–baby wellness during the 2019 coronavirus disease pandemic: A case for telemedicine. *Women's Health*, 17, 17455065211013262. <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/17455065211013262>
- 37 Ventola, C. L. (2014). Mobile devices and apps for health care professionals: uses and benefits. *Pharmacy and Therapeutics*, 39(5), 356. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4029126/>
- 38 Moskalyuk, V. D., Sirota, B. V., Balanyuk, I. V., SHERNEC'ka, N. V., Melenko, S. R., & Kolotilo, T. R. (2022). Epidemiologichna charakteristika SAR-CoV-2 Omikron. <http://dspace.bsmu.edu.ua/handle/123456789/20346>
- 39 Wagner, C. E., Saad-Roy, C. M., & Grenfell, B. T. (2022). Modelling vaccination strategies for COVID-19. *Nature Reviews Immunology*, 22(3), 139-141. <https://www.nature.com/articles/s41577-022-00687-3>
- 40 Krishnamoorthy, Y., Nagarajan, R., Saya, G. K., & Menon, V. (2020). Prevalence of psychological morbidities among general population, healthcare workers and COVID-19 patients amidst the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry research*, 293, 113382. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7417292/>
- 41 Pfefferbaum, B., & North, C. S. (2020). Mental health and the Covid-19 pandemic. *New England journal of medicine*, 383(6), 510-512. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmp2008017>
- 42 Berthelot, N., Garon-Bissonnette, J., Drouin-Maziade, C., Bergeron, V., & Sériès, T. (2023). STEP-COVID: a pilot study of a prenatal intervention for pregnant women during the COVID-19 pandemic. *Scientific Reports*, 13(1), 6466. <https://www.nature.com/articles/s41598-023-33369-8>
- 43 Madjankov, M., Dviri, M., & Librach, C. (2020). A comprehensive review of the impact of COVID-19 on human reproductive biology, assisted reproduction care and pregnancy: a Canadian perspective. *Journal of Ovarian Research*, 13(1), 1-18. <https://ovarianresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13048-020-00737-1>

Вклад авторов. А.К. Аязбеков, Г.Н.Таскынова, Р.Г. Нурхасимова, А.Е.Ошибаева М.Н.Таубекова – обсуждение с литературными данными, заключение. сбор данных, статистическая обработка, первичное написание рукописи

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

Авторлардың үлесі. А.К. Аязбеков, Г.Н.Таскынова, Р.Г.Нурхасимова, А.Е.Ошибаева М.Н.Таубекова – мәліметтерді жинау, статистикалық өңдеу, қолжазбаны бастапқы жазу, 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.

Authors' Contributions. A.K. Ayazbekov, G.N.Taskinova, R.G. Nurkhasimova, A.E.Oshibayeva, M.N.Taubekova - data collection, statistical processing, initial writing of the manuscript, 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.

Сведения об авторах:

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

Таскынова Гулжаухар Нагызбековна, старший преподаватель кафедры патологии человека, докторант, Международный Казахско-Турецкий университет имени Ахмеда Ясави, г. Туркестан, gulzhaukhar.taskynova@ayu.edu.kz. <https://orcid.org/0000-0003-1369-5610>

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

Ошибаева Айнаш Есимбековна, кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор, Проректор по науке и стратегическому развитию, Международный Казахско-Турецкий университет имени Ахмеда Ясави, г. Туркестан, ainash.oshibayeva@ayu.edu.kz <https://orcid.org/0000-0002-5655-5465>

Таубекова Макпал Нурмахановна, старший преподаватель кафедры патологии человека, докторант, Международный Казахско-Турецкий университет имени Ахмеда Ясави, г. Туркестан, makpal.taubekova@ayu.edu.kz <https://orcid.org/0000-0001-5708-6843>

Авторлар жайлы мәлімет:

Аязбеков Ардак Керимханович, PhD, акушерия және гинекология кафедрасының аға оқытушысы, Қ.А.Ясауи атындағы Халықаралық Қазақ-Түрік университеті, Түркістан қаласы 87022552404, ardak1981@mail.ru

Таскынова Гулжаухар Нагызбековна, Адам патологиясы кафедрасының аға оқытушысы, докторант, Қ.А.Ясауи атындағы Халықаралық Қазақ-Түрік университеті, Түркістан қаласы gulzhaukhar.taskynova@ayu.edu.kz

Нурхасимова Раушан Габбасовна, медицина ғылымдарының кандидаты, Акушерия және гинекология кафедрасының меңгерушісі, Қ.А.Ясауи атындағы Халықаралық Қазақ-Түрік университеті, Түркістан қаласы raushan.nurkhasimova@ayu.edu.kz

Ошибаева Айнаш Есимбековна, медицина ғылымдарының кандидаты, қауымдастырылған профессор, Ғылым және стратегиялық даму вице-ректоры, Қ.А.Ясауи атындағы Халықаралық Қазақ-Түрік университеті, Түркістан қаласы, ainash.oshibayeva@ayu.edu.kz

Таубекова Макпал Нурмахановна - Адам патологиясы кафедрасының аға оқытушысы, докторант, Қ.А.Ясауи атындағы Халықаралық Қазақ-Түрік университеті, Түркістан қаласы makpal.taubekova@ayu.edu.kz

Information about authors:

Ayazbekov Ardak, PhD, senior lecturer of the Department of Obstetrics and Gynecology, International Kazakh-Turkish University named after Ahmed Yasawi, Turkestan 87022552404, ardak1981@mail.ru

Taskinova Gulzhaukhar, senior lecturer of the Department of Human pathology, International Kazakh-Turkish University named after Ahmed Yasawi, Turkestan, gulzhaukhar.taskynova@ayu.edu.kz

Nurkhasimova Raushan, Candidate of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, International Kazakh-Turkish University named after Ahmed Yasawi, Turkestan, raushan.nurkhasimova@ayu.edu.kz

Oshibayeva Ainash, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of prevention medicine, Vice Rector for Strategic Development and Science, International Kazakh-Turkish University named after Ahmed Yasawi, Turkestan, ainash.oshibayeva@ayu.edu.kz

Taubekova Makpal, senior lecturer of the Department of Human pathology, International Kazakh-Turkish University named after Ahmed Yasawi, Turkestan, makpal.taubekova@ayu.edu.kz

Получена: 04.01.2024 Принята: 13.06.2024 Опубликовано online: 29.06.2024

УДК 616.127-005.8+615.859(574.51)

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.38.72.005](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.38.72.005)

Д.Б. Бикташев¹, С.В. Трофимова¹, С.Ж. Кубекова¹, Ж.А. Бальмухамедова¹, Н.Л. Загоруля¹

¹НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Казахстан

ПРИМЕНЕНИЕ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Резюме: Наряду с усовершенствованием медицинской помощи населению, появлению инновационных алгоритмов лечения, средний возраст населения во всем мире также увеличивается, что может иметь также негативную сторону - прогрессирующее старение населения, которое, по оценкам, к 2050 году достигнет 2 миллиарда человек старше 65 лет. Как следствие, возрастные заболевания, такие как, сердечная недостаточность, в ближайшие годы будет поражать все больше и больше пациентов. Понимание биологических основ этих заболеваний станет важнейшей задачей для поиска более эффективных методов лечения и, возможно, замедления возрастной заболеваемости и смертности. Регенерация сердца решает центральную проблему кардиологии — необратимость потери миокарда, которая в конечном итоге приводит к сердечной недостаточности. Истинное восстановление функции сердца может быть достигнуто только путем ремускуляризации, т.е. замены утраченного миокарда новой, развивающей силу сердечной мышцей. Учитывая доступность практически неограниченного количества человеческих кардиомиоцитов из плюрипотентных стволовых клеток, одним из вариантов восстановления мускулатуры поврежденного сердца является получение большого количества кардиомиоцитов *ex vivo* и применение их к сердцу путем инъекции или аппликации. Значимый прогресс за последнее десятилетие привел к первым клиническим применениям, но остаются важные вопросы. В этом обзоре мы суммируем данные, полученные независимыми группами на различных моделях животных и людях, которые убедительно подтверждают важную роль, которую играют незрелые резидентные клетки сердца в кардиопротекции от сердечной недостаточности.

Цель исследования: обзор данных и оценка эффективности применения стволовых клеток у пациентов с сердечной недостаточностью.

Материалы и методы. Нами был проведен аналитический обзор руководства европейского общества кардиологов с 2020 года по 2023 год, а так же источников в открытом доступе из научных баз данных Scopus, PubMed, Google Scholar, Web of Science, e-library. Для поиска были использованы ключевые слова: «стволовые клетки», «регенерация сердца», «ишемическая болезнь сердца», «хроническая сердечная недостаточность», «кардиомиоциты». Публикации, включенные в обзор литературы, были полнотекстовые статьи на английском языке.

Результаты исследования. Всего было проанализировано 212, из них цели исследования и критериям включения соответствовали 70.

Заключение. Применение стволовых клеток является единственным методом лечения сердечной недостаточности целью которого является регенерация собственных кардиомиоцитов пациента и имеет важное прогностическое значение. Таким образом, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью применение стволовых клеток не сопровождалось снижением риска декомпенсации сердечной недостаточности и желудочковых нарушений ритма. Тем не менее, применение стволовых клеток ассоциировалось со снижением риска инфаркта и инсульта. В связи с чем, для окончательного определения роли стволовых клеток в лечении сердечной недостаточности необходимо проведение дальнейших исследований.

Ключевые слова: стволовые клетки, регенерация сердца, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, кардиомиоциты.

D.B. Biktashev¹, S.V. Trofimova¹, S.Zh. Kubekova¹, Zh.A. Balmukhamedova¹, N.L. Zagorulya¹

¹NJSC "Astana Medical University", Astana, Kazakhstan

USE OF STEM CELLS IN HEART FAILURE.

Resume: Along with the improvement of medical care for the population, the emergence of innovative treatment algorithms, the average age of the population around the world is also increasing, which may also have a negative side - the progressive aging of the population, which is estimated to reach 2 billion people over 65 years of age by 2050. As a result, age-related diseases such as heart failure will affect more and more patients in the coming years. Understanding the biological basis of these diseases will be critical to finding more effective treatments and possibly slowing age-related morbidity and mortality. Cardiac regeneration solves the central problem of cardiology - the irreversibility of myocardial loss, which ultimately leads to heart failure. True restoration of cardiac function can only be achieved through remuscularization, i.e. replacing lost myocardium with new, strength-developing heart muscle. Given the availability of a virtually unlimited number of human cardiomyocytes from pluripotent stem cells, one option for restoring the muscle of a damaged heart is to obtain large numbers of cardiomyocytes *ex vivo* and apply them to the heart by injection or application. Significant progress over the past decade has led to the first clinical applications, but important questions remain. In this review, we summarize data obtained by independent groups in various animal models and humans that strongly support the important role played by immature cardiac resident cells in cardioprotection against heart failure.

Purpose of the study: Review of data and evaluation of the effectiveness of stem cells in patients with heart failure.

Materials and methods. We conducted an analytical review of the guidelines of the European Society of Cardiology from 2020 to 2023, as well as open access sources from scientific databases Scopus, PubMed, Google Scholar, Web of Science, e-library. The following keywords were used for the search: "stem cells", "heart regeneration", "coronary heart disease", "chronic heart failure", "cardiomyocytes". Publications included in the literature review were full-text articles in English.

Research results. A total of 212 were analyzed, of which 70 met the study objectives and inclusion criteria.

Conclusion. The use of stem cells is the only method of treating heart failure, the goal of which is the regeneration of the patient's own cardiomyocytes and has important prognostic significance. Thus, in patients with chronic heart failure, the use of stem cells was not accompanied by a reduction in the risk of decompensated heart failure and ventricular arrhythmias. However, stem cell use has been associated with a reduced risk of heart attack and stroke. In this connection, further research is necessary to definitively determine the role of stem cells in the treatment of heart failure.

Key words: stem cells, heart regeneration, coronary heart disease, chronic heart failure, cardiomyocytes.

Д.Б. Бикташев¹, С.В. Трофимова¹, С.Ж. Кубекова¹, Ж.А. Балмұхамедова¹, Н.Л. Загоруля¹

¹«Астана медицина университеті» КЕАҚ, Астана, Қазақстан

ЖҮРЕК ЖЕТІСТІГІНДЕ ДЕГЕН КЛЕТКАЛАРДЫ ҚОЛДАНУ

Түйін: Халыққа медициналық көмек көрсетудің жақсаруымен, емдеудің инновациялық алгоритмдерінің пайда болуымен қатар бүкіл әлем бойынша халықтың орташа жасы да артып келеді, оның жағымсыз жағы да болуы мүмкін – халықтың үдемелі қартаюы, ол бағаланады. 2050 жылға қарай 65 жастан асқан адамдарды 2 миллиардқа жеткізу. Нәтижесінде, жүрек жеткіліксіздігі сияқты жасқа байланысты аурулар алдағы жылдары көбірек пациенттерге әсер етеді. Бұл аурулардың биологиялық негізін түсіну тиімдірек емдеу әдістерін табу және жасына байланысты аурушандық пен өлімді бәсеңдету үшін маңызды болады. Жүрек регенерациясы кардиологияның орталық мәселесін шешеді - миокардтың жоғалуының қайтымсыздығы, бұл ақыр соңында жүрек жеткіліксіздігіне әкеледі. Жүрек функциясының шынайы қалпына келуіне тек ремукляризация арқылы қол жеткізуге болады, яғни. жоғалған миокардты жаңа, күшті дамытатын жүрек бұлшықетімен ауыстыру. Плюрипотентті дің жасушаларынан адам кардиомиоциттерінің іс жүзінде шексіз санының болуын ескере отырып, зақымдалған жүрек бұлшықетін қалпына келтірудің бір нұсқасы ex vivo кардиомиоциттердің үлкен санын алу және оларды инъекция немесе қолдану арқылы жүрекке қолдану болып табылады. Соңғы онжылдықтағы елеулі прогресс алғашқы клиникалық қолданбаларға әкелді, бірақ маңызды сұрақтар әлі де бар. Бұл шолуда біз әртүрлі жануарлар үлгілеріндегі және адамдардағы тәуелсіз топтар алған мәліметтерді қорытындылаймыз, олар жүрек жеткіліксіздігінен жүректі қорғауда жетілмеген жүрек жасушаларының маңызды рөлін қатты қолдайды.

Зерттеу мақсаты: Деректерді шолу және жүрек жеткіліксіздігі бар науқастарда дің жасушаларының тиімділігін бағалау.

Материалдар мен тәсілдер. Біз Еуропалық кардиология қауымдастығының 2020-2023 жылдар аралығындағы нұсқауларына, сондай-ақ Scopus, PubMed, Google Scholar, Web of Science, e-library ғылыми дерекқорларынан ашық қолжетімділік көздеріне аналитикалық шолу жасадық. Іздеу үшін келесі түйінді сөздер пайдаланылды: «дің жасушалары», «жүрек регенерациясы», «жүректің ишемиялық ауруы», «созылмалы жүрек жеткіліксіздігі», «кардиомиоциттер». Әдебиет шолуына енгізілген жарияланымдар ағылшын тіліндегі толық мәтінді мақалалар болды.

Зерттеу нәтижелері. Барлығы 212 талдау жасалды, оның 70-і зерттеу мақсаттары мен қосу критерийлеріне сәйкес келді.

Қорытынды. Дің жасушаларын қолдану жүрек жеткіліксіздігін емдеудің жалғыз әдісі болып табылады, оның мақсаты пациенттің жеке кардиомиоциттерін қалпына келтіру болып табылады және маңызды болжамдық мәні бар. Осылайша, созылмалы жүрек жеткіліксіздігі бар емделушілерде дің жасушаларын қолдану декомпенсацияланған жүрек жеткіліксіздігі мен қарыншалық аритмия қаупінің төмендеуімен қатар жүрмеді. Дегенмен, дің жасушаларын пайдалану инфаркт пен инсульт қаупінің төмендеуімен байланысты болды. Осыған байланысты жүрек жеткіліксіздігін емдеудегі дің жасушаларының рөлін нақты анықтау үшін қосымша зерттеулер қажет.

Түйінді сөздер: дің жасушалары, жүрек регенерациясы, жүректің ишемиялық ауруы, созылмалы жүрек жеткіліксіздігі, кардиомиоциттер.

Введение. Сердечная недостаточность (СН) — патологическое заболевание, возникающее из-за того, что сердце не может перекачивать достаточное количество крови для организма. Это происходит либо из-за снижения выброса желудочками сердца, либо из-за неспособности желудочка обеспечить нормальный венозный возврат. Кроме того, СН может ухудшить образ жизни, нарушая функцию почек и печени и вызывая легочную гипертензию, отек легких или сердечную аритмию. Таким образом, крайне важно сосредоточить внимание на методах лечения пациентов с СН, чтобы снизить смертность и контролировать ухудшение функции систем и органов у этих людей. Сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смертности во всем мире, отчасти из-за ограниченной способности сердца к регенерации [1]. Кардиомиоциты повреждаются в результате ишемических и других событий, остаточные жизнеспособные кардиомиоциты имеют ограниченную способность к пролиферации, а погибшие кардиомиоциты заменяются несократимой фиброзной тканью, что приводит к функциональному ухудшению, которое инициирует развитие сердечной недостаточности. Сердце взрослого человека состоит из различных подтипов кардиомиоцитов, которые включают кардиомиоциты левого и правого желудочка и предсердия, которые формируют рабочий миокард, синоатриальные и атриовентрикулярные узловы клетки, которые представляют собой водители ритма, а также клетки путей оттока и притока, которые соединяют сердце с сосудами [2]. Сердца взрослых людей обладают крайне ограниченной способностью к регенерации, однако другие млекопитающие такие как тритоны обладают регенеративными способностями за счет пролиферации уже существующих кардиомиоцитов [3].

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности во всем мире, поэтому сохраняется большой интерес к регенеративным подходам в лечении сердечной недостаточности. За последние 20 лет область

медицины по регенерации кардиомиоцитов заметно прогрессирует в понимании эндогенной регенерации сердца. Терапия стволовыми клетками стала потенциальным направлением в регенеративной терапии острых и хронических заболеваний. Среди различных доступных источников по методу лечения сердечной недостаточности была установлена безопасность и эффективность мезенхимальных стволовых клеток для нефункциональных кардиомиоцитов, но убедительные доказательства требуют подтверждения этих предварительных исследований. В этой обзорной статье представлен обзор основных аспектов терапии стволовыми клетками и предложены пути ведения реализации устойчивых стратегий лечения ишемической болезни сердца для изучения нового контекстуального направления в области терапии стволовыми клетками. В ближайшем будущем лекарственные препараты, искусственные механические желудочки сердца и трансплантация сердца останутся основой сердечной терапии, но в конечном итоге регенеративная терапия, основанная на фундаментальной регенеративной биологии, может предложить более постоянные решения для пациентов с сердечной недостаточностью.

Текущий стандарт лечения пациентов с сердечной недостаточностью неоптимален: лекарства в первую очередь направлены на устранение симптомов и нейрогормональной активации, но не воздействуют на основную патофизиологию миокарда [4]. Механическая поддержка кровообращения с помощью вспомогательных устройств левого желудочка может отсрочить необходимость трансплантации сердца, но связана с серьезными нежелательными явлениями, такие как, кровотечение и тромбоз [5]. Доступность доноров органов для трансплантации сердца остается недостаточной для удовлетворения спроса, особенно в мусульманских странах, таких, как Казахстан, поэтому методы регенерации сердца с помощью стволовых клеток являются достаточно востребованными для лечения растущей популяции пациентов с сердечными заболеваниями.

Изучение стволовых клеток и наука о регенерации, находясь в начальной стадии изучения, и успешное практическое внедрение регенеративной терапии сердца еще не произошло, однако на данный момент открыты важные уроки о молекулярных механизмах регенерации сердца [6]. Эти уроки представляют собой важные шаги на пути к реализации всего потенциала регенеративной медицины при лечении заболеваний сердца. Регенерация сердца — это широкий термин, который включает в себя концепции потенциала обновления нативных кардиомиоцитов, клеточной терапии, прямого перепрограммирования и подходов тканевой инженерии для восстановления поврежденного сердца.

В настоящее время, понимание происхождения кардиомиоцитов происходит от исследования на модельных организмах, показавшие, что подтипы кардиомиоцитов происходят от отдельных предшественников, известных как первое сердечное поле (FHF), переднее второе поле сердца (aSHF) и задние предшественники второго поля сердца (pSHF) [7] и различаются по характеру экспрессии генов и их положению в сердечной системе серповидной области. Предшественники FHF, идентифицированные по экспрессии *Hcn4*, *Hand1*, и *Tbx5* дают начало преимущественно кардиомиоцитам левого желудочка и кардиомиоцитам атриовентрикулярного канала и некоторыми предсердными кардиомиоцитами [8]. Предшественники aSHF характеризуются экспрессией *Tbx1*, *Fgf8* и *Fgf10* и дают начало кардиомиоцитам правого желудочка и выносящему тракту, тогда как предшественники pSHF, определенные экспрессией *Noxb1* и *Nr2f2*, которая приводит к образованию предсердных кардиомиоцитов, синусового узла, включая синоатриальный узел, клетки-водители ритма [9].

Хотя предшественники FHF и SHF признаны разными популяциями в сердечном генозе, отслеживание ретроспективных клональных исследований предоставили убедительные доказательства, что разделение этих предшественников происходит гораздо раньше, во время индукции мезодермы [10]. Исследования показали, что производные FHF развиваются из мезодермы *Mesp1+*, т.е. индуцируется раньше, чем мезодерма, дающая начало линии SHF и что эти различающиеся во времени популяции демонстрируют разные транскриптомы [11]. Анализ секвенирования одноклеточной РНК (scRNA-seq) этих ранних популяции стадий обеспечили разрешение, которое позволило идентифицировать мезодерму FHF, aSHF и pSHF [12]. Более поздние исследования подтвердили пространственно-временное различие предшественников кардиомиоцитов и показали, что мезодерма FHF индуцируется раньше всего, за ним следует мезодерма aSHF, затем мезодерма pSHF [13].

Некоторые исследования показали, что клетки *Sca-1+* являются источником новых кардиомиоцитов в сердцах взрослых мышей [14]; однако в этих исследованиях использовались методы, которые могли привести к завышению процента клеток *Sca-1+*. Разработка надежных методов отслеживания клонов за последние 20 лет в значительной степени устранила важную роль взрослой популяции сердечных стволовых клеток в регенерации кардиомиоцитов [15]. Другие исследователи продемонстрировали, что клетки *Sca-1+* не вносят существенного вклада в регенерацию кардиомиоцитов, а скорее являются предшественниками эндотелиальных клеток [16].

Клетки кардиосферного происхождения (CDC) происходят из гетерогенной популяции клеток (включая субпопуляции клеток *c-kit+*, *CD31/CD34+* и *CD90+*), выделенных с помощью эндомиокардиальной биопсии у пациентов, которые затем культивируются и размножаются *in vitro*. Ранее считалось, что эти клетки обладают кардиомиогенным потенциалом, но теперь считается, что они действуют преимущественно через паракринные механизмы [17]. CDC показали неоднозначные результаты в исследованиях на животных [18], но, учитывая доказательства функционального улучшения и общий обнадеживающий профиль безопасности CDC, исследователи приступили к клиническим испытаниям с возможным уменьшением размера рубца, которое наблюдалось в исследовании CADUCEUS, но не в более крупном исследовании ALLSTAR. Однако, исследование ALLSTAR действительно продемонстрировало улучшение конечно-диастолического объема левого желудочка и снижение N-концевого натрийуретического пептида про-В-типа (NT-proBNP) при использовании CDC [19]. Субпопуляция CDC *c-kit+* сердечных клеток была введена в сочетании с мезенхимальными стволовыми клетками (MCK) пациентам с ишемической кардиомиопатией, в последующем наблюдалось значительное улучшение показателей качества жизни, но не фракции выброса левого желудочка или уменьшения объема левого желудочка при 12 месячном наблюдении в исследовании CONCERT-HF [20].

Клеточная терапия с использованием MCK является одним из наиболее многообещающих подходов к лечению СН, получившим множество обнадеживающих результатов в доклинических и клинических исследованиях [21,22]. MCK представляют собой негематопэтические мультипотентные самообновляющиеся клетки, обладающие

способностью дифференцироваться во множество типов клеток мезодермального происхождения и трансдифференцироваться в эктодермальные и энтодермальные клетки [23]. Важно отметить, что хотя МСК обладают потенциалом кардиомиогенной дифференцировки, механизмы, лежащие в основе их положительного воздействия на сердечную недостаточность (СН) в естественных условиях вероятно, связаны с паракринно-зависимыми механизмами (данные приведены в *рисунке 1*) [24-26].

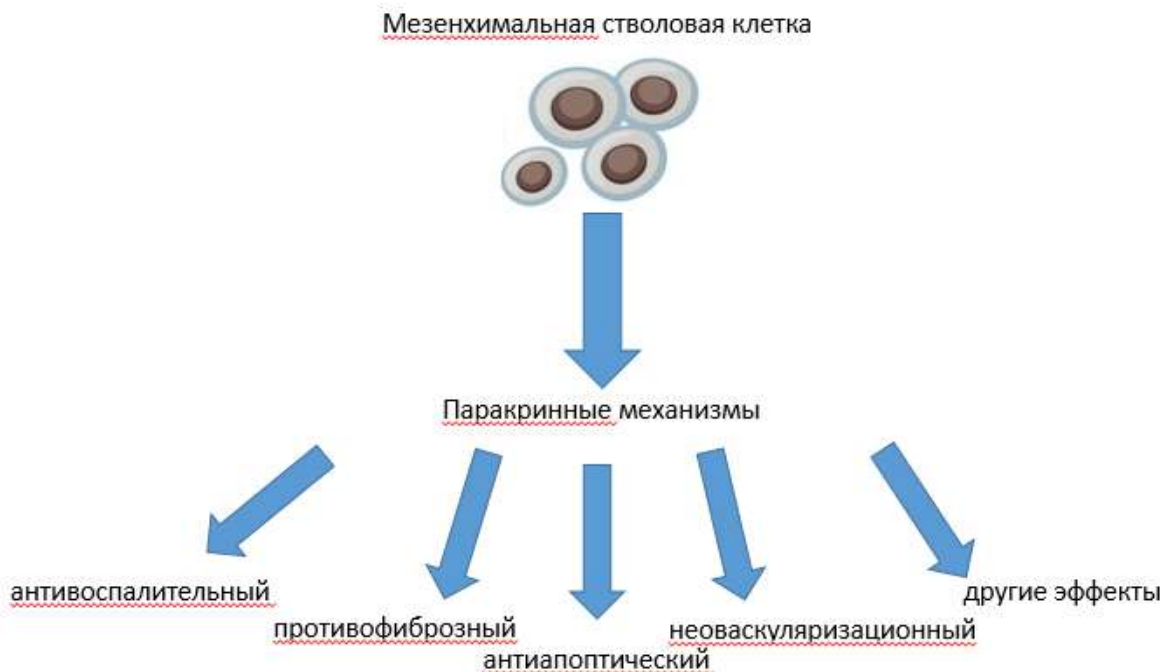


Рисунок 1 – паракринные факторы мезенхимальной стволовой клетки

МСК секретируют различные цитокины, хемокины и факторы роста, которые могут оказывать благоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему, ослабляя местное воспаление и фиброз, ингибируя кардиомиоциты, апоптоз и/или усиление неоваскуляризации [24-26]. В этом контексте особое внимание заслуживают МСК жировой ткани. Первоначально МСК были идентифицированы и наиболее тщательно исследованы в костном мозге, но теперь их можно выделить из различных тканей взрослого человека, включая жировую ткань. МСК жировой ткани привлекают повышенное внимание из-за обилия жировой ткани в организме и сравнительно простой и безопасной процедуры выделения клеток [27-29]. Благодаря этим механизмам МСК коррелируют со значительным улучшением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). ФВ ЛЖ часто используется для оценки степени и типа СН (систолическая или диастолическая). ФВ ЛЖ менее 45% является важным предиктором повышенной смертности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Таким образом, увеличение ФВ ЛЖ за счет МСК указывает на улучшение функции сердца и улучшение показателей выживаемости у пациентов с СН. Однако из-за возникновения побочных эффектов при использовании МСК некоторые люди не хотят использовать их, и поэтому проводятся постоянные исследования относительно их применения. Некоторые исследования показывают, что введение МСК может привести к лихорадке, усталости, бессоннице, диарее, дерматиту или сосудистым расстройствам [30]. Более того, хотя в существующей литературе предпринимаются попытки исследовать связь между МСК и показателями выживаемости у пациентов с СН, полученные результаты противоречивы.

СН является гетерогенным заболеванием и её патофизиология до конца не изучена, однако, выявлен значительный вклад нейрогормональной активации [31]. В частности, ренин-ангиотензиновая система (РАС) играет центральную роль в патогенезе и прогрессировании СН [31]. Активация циркулирующей и/или тканевой РАС вызывает задержку соли и воды, вазоконстрикцию, гипертрофию сердца и сосудов, фиброз и ремоделирование, а также усиливает вредное воздействие других нейрогормональных систем, таких как симпатическая нервная система. Таким образом, РАС играет жизненно важную роль при СН, локальная продукция ангиотензина II (АТ II) увеличивается во время адипогенеза МСК с сопутствующим увеличением АТ II рецепторов. В свою очередь АТ II подавляет адипогенез в МСК и что блокирование АТ II рецепторов ускоряют адипогенез, одновременно ослабляя остеогенез в МСК [32]. Патофизиология ожирения недостаточно изучена, и наиболее эффективным методом лечения пациентов с тяжелым ожирением в настоящее время является инвазивное лечение. бариатрической хирургии. Следует отметить, что эта хирургическая процедура может также улучшить гипертензию, дислипидемию и диабет, что приводит к снижению общего сердечно-сосудистого риска. Изучая механизм, лежащий в основе бариатрической хирургии у пациентов с ожирением, Chen et al. [33] обнаружили повышенную экспрессию генов, связанных с РАС, в МСК жирового происхождения и дифференцированных адипоцитах у пациентов с ожирением, и что эта активация была обращена вспять у пациентов после бариатрической операции. Учитывая, что РАС играет важную роль при СН, эффективное лечение ожирения может улучшить исходы СН, возможно, за счет модуляции адипогенеза МСК.

Клинические испытания мезенхимальных стволовых клеток.

Houtgraaf et al. [34] сообщили, что интракоронарная инфузия аутологичных регенеративных клеток жировой ткани (АРКЖТ) в сочетании с первичным чрескожным коронарным вмешательством были безопасными и могли значительно уменьшить размер инфарктного повреждения (с $31,6 \pm 5,3\%$ до $15,3 \pm 2,6\%$ при 6-месячном

наблюдении у пациентов, получавших АРКЖТ, $p = 0,002$ разницы между группами; от $24,7 \pm 9,2\%$ до $24,7 \pm 4,1\%$ при наблюдении через 6 месяцев у пациентов с ОИМ, принимавших плацебо; $p = 0,48$ разницы между группами), но не увеличивала ФВ ЛЖ в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы I/IIa лечения больных в острой фазе ОИМ с большим подъемом сегмента ST. Perin et al. [35] доказали возможность трансэндокардиальной инъекции АРКЖТ и обнаружили, что у пролеченных пациентов наблюдалось значительное увеличение в общей массе левого желудочка (от $128,1 \pm 26,0$ до $149,5 \pm 32,4$ гр при 6-месячном наблюдении у пациентов, получавших АРКЖТ, $p < 0,001$; с $144,8 \pm 52,7$ до $152,6 \pm 59,6$ гр за 6 мес наблюдения в контрольной группе, $p = 0,1$) на основании данных магнитно-резонансной томографии и снижения индуцируемой ишемии (с $9,3 \pm 7,0$ до $5,8 \pm 5,8$ при 6-месячном наблюдении у пациентов, получавших АРКЖТ, $p = 0,02$; через 6 месяцев наблюдения в контрольной группе с $12,8 \pm 5,6$ до $9,0 \pm 9,2$, $p = 0,1$) на основании однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании фазы I у пациентов с ишемической кардиомиопатией, однако, не наблюдалось улучшения ФВ ЛЖ по сравнению с пациентами контрольной группы.

Henry et al. [36] также разработали два параллельных проспективных рандомизированных (2:1, активное: плацебо) двойных слепых контролируемых исследования фазы II (ATHENA I и ATHENA II) для оценки безопасности и эффективности сбора, обработки на месте и внутримиекардиальной доставки АРКЖТ пациентам с хронической ишемией миокарда и сниженной сократительной функцией левого желудочка [36]. В их исследовании были оценены данные о симптомах [классы СН Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)] и у 57% пациентов АРКЖТ наблюдалось улучшение по NYHA через 12 месяцев по сравнению с 15% в группе плацебо [36]. Тем не менее, ФВ ЛЖ существенно не отличалась между группами АРКЖТ и плацебо. Кроме того, Kastrup et al. [37] продемонстрировали безопасность и возможность использования готового криоконсервированного продукта АРКЖТ кардиологического центра стволовых клеток (CSCC_ASC) от здоровых доноров для пациентов с ишемической СН в исследовании фазы I. Хотя и наблюдалась тенденция к улучшению ФВ ЛЖ после лечения CSCC_ASC в течение 6 месяцев наблюдения, эта разница не была статистически значимой (от 28,8% до 31,7%, с разницей 2,9%, 95% ДИ: от 0,2 до 6,1, $p = 0,065$) [38].

В исследованиях Yu J et al., Attar A. et al. направленном на определение влияния терапии МСК на исходы среди пациентов с СН, терапия МСК не влияла на исходы сердечно-сосудистой смертности, частоты повторных госпитализаций, инфаркта миокарда, рецидива СН и общей смертности. Однако было замечено, что терапия МСК была связана с увеличением ФВ ЛЖ по сравнению с контрольной группой. Чтобы устранить неоднородность результатов, был проведен анализ чувствительности. Результаты оставались неизменными после анализа чувствительности исходов инфаркта миокарда, ФВ ЛЖ и рецидива СН. В то время как результаты различались по количеству повторных госпитализаций, в пользу группы терапии MSC над контрольной группой [39,40].

Клинический эффект терапии МСК у пациентов с СН можно объяснить несколькими процессами, включая регуляцию воспаления, снижение гибели клеток миокарда, фиброз миокарда, усиление дифференцировки клеток и неоваскуляризацию. Рекрутирование, миграция и адгезия клеток — лишь некоторые из механизмов, которые участвуют в интеграции МСК в ткани. Благодаря своему сильному потенциалу миграции и положительной реакции на сыровотку крови у пациентов с СН, МСК пуловины могут обнаруживать биологические сигналы, которые отвечают за терапевтический эффект системного введения. Наш метаанализ показывает, что лечение МСК связано со значительным улучшением ФВ ЛЖ и снижением частоты повторных госпитализаций по сравнению с контрольной терапией СН, но не оказывает существенного влияния на сердечнососудистую смертность. [41]. Предыдущие метаанализы [42-46]. Также были проведены исследования связи между терапией МСК и неблагоприятными или благоприятными исходами у пациентов с СН. Как и в нашем исследовании, Fan et al. [42] (взвешенная средняя разница (WMD) = 5,25), Fu et al. [43] (средняя разница (MD) = 9,64), Jayaraj et al. [44] (MD = 4,58) и Shen et al. [46] (MD = 5,66) также обнаружили значительное улучшение ФВ ЛЖ при инфузии МСК. Более того, параллельно нашим данным, Fu et al. [43] не обнаружили значимого влияния МСК на сердечно-сосудистую смертность, возникновение ИМ, рецидивов СН и общую смертность. Однако Lalu et al. [46] не обнаружили значимой корреляции между терапией МСК и ФВ ЛЖ у пациентов с ишемической СН. Более того, вопреки нашим результатам, Fan et al. [42], Fu et al. [43] и Shen et al. [46] обнаружили значительное снижение частоты повторных госпитализаций. В нескольких существующих метаанализах также изучалась связь между МСК и проявлениями ишемической болезни сердца, такими как острый инфаркт миокарда [39, 40, 47]. Важно отметить, что ишемическая болезнь сердца является основным возбудителем СН, поэтому крайне важно пересмотреть результаты этих анализов [48]. Все вышеупомянутые исследования показали улучшение ФВ ЛЖ у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца, однако, никакого влияния на риск повторной госпитализации и смертности не наблюдалось. Таким образом, можно сделать вывод, что, хотя терапия МСК значительно улучшает ФВЛЖ и функцию сердца у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, общее влияние на результаты выживаемости незначительно.

Заключение:

Таким образом, трансплантация МСК жировой ткани представляется осуществимой и безопасной для лечения СН, сравнимой с трансплантацией МСК костномозгового происхождения. Однако его терапевтическая эффективность не установлена должным образом. Некоторые вопросы, такие как метод выделения и деления МСК, дозировка и пути доставки клеток, были подняты для рассмотрения в ходе предыдущих клинических испытаний [37] и будущее хорошо организованные клинические испытания необходимы для создания МСК жировой ткани в качестве клинического лечения СН. В этом контексте конкретные типы СН, такие как СН с сохраненной фракцией выброса и СН у пожилых людей. Эти типы СН в настоящее время представляют собой серьезную проблему для здоровья и, следовательно, являются важными областями исследований. Хотя патофизиологические механизмы, лежащие в основе этих конкретных типов СН, не совсем понятны, потенциальная роль терапии МСК была предложена. Необходимы дальнейшие исследования для оценки терапевтического потенциала МСК, особенно МСК жировой ткани, для пациентов с этими специфическими типами СН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, Barengo NC, Beaton AZ, Benjamin EJ, Benziger CP, et al. (2020). Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol* 76, 2982–3021. 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
- 2 Litvinukova M, Talavera-Lopez C, Maatz H, Reichart D, Worth CL, Lindberg EL, Kanda M, Polanski K, Heinig M, Lee M, et al. (2020). Cells of the adult human heart. *Nature* 588, 466–472. 10.1038/s41586-020-2797-4.
- 3 Jopling C, Sleep E, Raya M, Marti M, Raya A, Izpisua Belmonte JC. Zebrafish heart regeneration occurs by cardiomyocyte dedifferentiation and proliferation. *Nature* 2010;464:606–9.
- 4 Committee W, Maddox TM, Januzzi JL Jr., Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL, Fonarow GC, Ibrahim NE, Lindenfeld J, et al. (2021). 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 77, 772–810. 10.1016/j.jacc.2020.11.022. [PubMed: 33446410]
- 5 Petricevic M, Milicic D, Boban M, Mihaljevic MZ, Baricevic Z, Kolic K, Dolic K, Konosic L, Kopjar T, and Biocina B (2015). Bleeding and Thrombotic Events in Patients Undergoing Mechanical Circulatory Support: A Review of Literature. *Thorac Cardiovasc Surg* 63, 636–646. 10.1055/s-0035-1546296. [PubMed: 25742553]
- 6 Eschenhagen T, Bolli R, Braun T, Field LJ, Fleischmann BK, Frisen J, Giacca M, Hare JM, Houser S, Lee RT, et al. (2017). Cardiomyocyte Regeneration: A Consensus Statement. *Circulation* 136, 680–686. 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029343. [PubMed: 28684531]
- 7 Galdos, F.X., Guo, Y., Paige, S.L., VanDusen, N.J., Wu, S.M., and Pu, W.T. (2017). Cardiac Regeneration: Lessons From Development. *Circ. Res.* 120, 941–959. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309040>.
- 8 de Soysa, T.Y., Ranade, S.S., Okawa, S., Ravichandran, S., Huang, Y., Salunga, H.T., Schricker, A., del Sol, A., Gifford, C.A., and Srivastava, D. (2019). Single-cell analysis of cardiogenesis reveals basis for organ-level developmental defects. *Nature* 572, 120–124. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1414-x>.
- 9 Francou, A., Saint-Michel, E., Mesbah, K., The´ veniau-Ruissy, M., Rana, M.S., Christoffels, V.M., and Kelly, R.G. (2013). Second heart field cardiac progenitor cells in the early mouse embryo. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Mol. Cell Res.* 1833, 795–798. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2012.10.003>.
- 10 Devine, W.P., Wythe, J.D., George, M., Koshiba-Takeuchi, K., and Bruneau, B.G. (2014). Early patterning and specification of cardiac progenitors in gastrulating mesoderm. *Elife* 3, e03848. <https://doi.org/10.7554/eLife.03848>.
- 11 Lescroart, F., Chabab, S., Lin, X., Rulands, S., Paulissen, C., Rodolosse, A., Auer, H., Achouri, Y., Dubois, C., Bondue, A., et al. (2014). Early lineage restriction in temporally distinct populations of Mesp1 progenitors during mammalian heart development. *Nat. Cell Biol.* 16, 829–840. <https://doi.org/10.1038/ncb3024>.
- 12 Lescroart, F., Wang, X., Lin, X., Swedlund, B., Gargouri, S., Sa` nchez-Da` nes, A., Moignard, V., Dubois, C., Paulissen, C., Kinston, S., et al. (2018). Defining the earliest step of cardiovascular lineage segregation by single-cell RNA-seq. *Science* 359, 1177–1181. <https://doi.org/10.1126/science.aao4174>.
- 13 Ivanovitch, K., Soro-Barrio, P., Chakravarty, P., Jones, R.A., Bell, D.M., Mousavy Gharavy, S.N., Stamataki, D., Delile, J., Smith, J.C., and Briscoe, J. (2021). Ventricular, atrial, and outflow tract heart progenitors arise from spatially and molecularly distinct regions of the primitive streak. *PLoS Biol.* 19, e3001200. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001200>.
- 14 Nosedá M, Harada M, McSweeney S, Leja T, Belian E, Stuckey DJ, Abreu Paiva MS, Habib J, Macaulay I, de Smith AJ, et al. (2015). PDGFRalpha demarcates the cardiogenic clonogenic Sca1+ stem/progenitor cell in adult murine myocardium. *Nat Commun* 6, 6930. 10.1038/ncomms7930. [PubMed: 25980517]
- 15 Lee RT (2018). Adult Cardiac Stem Cell Concept and the Process of Science. *Circulation* 138, 2940– 2942. 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036407. [PubMed: 30566005]
- 16 Neidig LE, Weinberger F, Palpant NJ, Mignone J, Martinson AM, Sorensen DW, Bender I, Nemoto N, Reinecke H, Pabon L, et al. (2018). Evidence for Minimal Cardiogenic Potential of Stem Cell Antigen 1-Positive Cells in the Adult Mouse Heart. *Circulation* 138, 2960–2962. 10.1161/ CIRCULATIONAHA.118.035273. [PubMed: 30566022]
- 17 Lopez E, Marinario F, de Pedro MLA, Sanchez-Margallo FM, Gomez-Serrano M, Ponath V, Pogge von Strandmann E, Jorge I, Vazquez J, Fernandez-Pereira LM, et al. (2020). The Immunomodulatory Signature of Extracellular Vesicles From Cardiosphere-Derived Cells: A Proteomic and miRNA Profiling. *Front Cell Dev Biol* 8, 321. 10.3389/fcell.2020.00321. [PubMed: 32582685]
- 18 Kasai-Brunswick TH, Costa AR, Barbosa RA, Farjun B, Mesquita FC, Silva Dos Santos D, Ramos IP, Suhett G, Brasil GV, Cunha ST, et al. (2017). Cardiosphere-derived cells do not improve cardiac function in rats with cardiac failure. *Stem Cell Res Ther* 8, 36. 10.1186/s13287-017-0481-x. [PubMed: 28202059]
- 19 Makkar RR, Kereiakes DJ, Aguirre F, Kowalchuk G, Chakravarty T, Malliaras K, Francis GS, Povsic TJ, Schatz R, Traverse JH, et al. (2020). Intracoronary ALLogeneic heart STem cells to Achieve myocardial Regeneration (ALLSTAR): a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J* 41, 3451–3458. 10.1093/eurheartj/ehaa541. [PubMed: 32749459]
- 20 Bolli R, Mitrani RD, Hare JM, Pepine CJ, Perin EC, Willerson JT, Traverse JH, Henry TD, Yang PC, Murphy MP, et al. (2021). A Phase II study of autologous mesenchymal stromal cells andc-kit positive cardiac cells, alone or in combination, in patients with ischaemic heart failure: the CCTRN CONCERT-HF trial. *Eur J Heart Fail* 23, 661–674. 10.1002/ejhf.2178. [PubMed: 33811444]
- 21 Narita, T. and Suzuki, K. (2015) Bone marrow-derived mesenchymal stem cells for the treatment of heart failure. *Heart Fail. Rev.* 20, 53–68
- 22 Kobayashi, K. and Suzuki, K. (2018) Mesenchymal stem/stromal cell-based therapy for heart failure – what is the best source? *Circ. J.* 82, 2222–2232
- 23 Matsushita, K. and Dzau, V.J. (2017) Mesenchymal stem cells in obesity: insights for translational applications. *Lab. Invest.* 97, 1158–1166

- 24 Mirotsov, M. et al. (2011) Paracrine mechanisms of stem cell reparative and regenerative actions in the heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 50, 280–289
- 25 Liang, X. et al. (2014) Paracrine mechanisms of mesenchymal stem cell-based therapy: current status and perspectives. *Cell Transplant.* 23, 1045–1059
- 26 Hodgkinson, C.P. et al. (2016) Emerging concepts in paracrine mechanisms in regenerative cardiovascular medicine and biology. *Circ. Res.* 118, 95–107
- 27 Pittenger, M.F. et al. (1999) Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 284, 143–147
- 28 Matsushita, K. (2016) Mesenchymal stem cells and metabolic syndrome: current understanding and potential clinical implications. *Stem Cells Int.* 2016, 2892840
- 29 Argentati, C. et al. (2018) Adipose stem cell translational applications: from bench-to bedside. *Int. J. Mol. Sci.* 19, E3475
- 30 Wang Y, Yi H, Song Y: The safety of MSC therapy over the past 15 years: a meta-analysis. *Stem Cell Res Ther.* 2021, 12:545. 10.1186/s13287-021-02609-x
- 31 Packer, M. and McMurray, J.J.V. (2017) Importance of endogenous compensatory vasoactive peptides in broadening the effects of inhibitors of the renin–angiotensin system for the treatment of heart failure. *Lancet* 389, 1831–1840
- 32 Matsushita, K. et al. (2016) Deletion of angiotensin II type 2 receptor accelerates adipogenesis in murine mesenchymal stem cells via Wnt10b/beta-catenin signaling. *Lab. Investig.* 96, 909–917
- 33 Chen, J.G. et al. (2012) Adipogenic differentiation of adipose tissue-derived human mesenchymal stem cells: effect of gastric bypass surgery. *Surg. Endosc.* 26, 3449–3456
- 34 Houtgraaf, J.H. et al. (2012) First experience in humans using adipose tissue-derived regenerative cells in the treatment of patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 59, 539–540
- 35 Perin, E.C. et al. (2014) Adipose-derived regenerative cells in patients with ischemic cardiomyopathy: the PRECISE trial. *Am. Heart J.* 168, 88–95.e2
- 36 Henry, T.D. et al. (2017) The Athena trials: autologous adiposederived regenerative cells for refractory chronic myocardial ischemia with left ventricular dysfunction. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 89, 169–177
- 37 Kastrop, J. et al. (2017) Cryopreserved off-the-shelf allogeneic adipose-derived stromal cells for therapy in patients with ischemic heart disease and heart failure – a safety study. *Stem Cells Transl. Med.* 6, 1963–1971
- 38 Narita T., Suzuki K. (2015) Bone marrow-derived mesenchymal stem cells for the treatment of heart failure. *Heart Fail. Rev.* 20, 53–68
- 39 Yu J, Zhang RF, Mao YL, Zhang H: Efficacy and safety of mesenchymal stem cell therapy in patients with acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2022, 17:793-807. 10.2174/1574888X16666210816111031
- 40 Attar A, Bahmanzadegan Jahromi F, Kavousi S, Monabati A, Kazemi A: Mesenchymal stem cell transplantation after acute myocardial infarction: a meta-analysis of clinical trials. *Stem Cell Res Ther.* 2021, 12:600. 10.1186/s13287-021-02667-1
- 41 Bartolucci J., Verdugo F.J., González P.L., et al.: Safety and efficacy of the intravenous infusion of umbilical cord mesenchymal stem cells in patients with heart failure: a phase 1/2 randomized controlled trial (RIMECARD trial [Randomized Clinical Trial of Intravenous Infusion Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells on Cardiopathy]). *Circ Res.* 2017, 121:1192-204. 10.1161/CIRCRESAHA.117.310712
- 42 Fan M., Huang Y., Chen Z., et al.: Efficacy of mesenchymal stem cell therapy in systolic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Stem Cell Res Ther.* 2019, 10:150. 10.1186/s13287-019-1258-1
- 43 Fu H., Chen Q.: Mesenchymal stem cell therapy for heart failure: a meta-analysis. *Herz.* 2020, 45:557-63. 10.1007/s00059-018-4762-7
- 44 Jayaraj J.S., Janapala R.N., Qaseem A., et al.: Efficacy and safety of stem cell therapy in advanced heart failure patients: a systematic review with a meta-analysis of recent trials between 2017 and 2019. *Cureus.* 2019, 11:e5585. 10.7759/cureus.5585
- 45 Lalu M.M., Mazzarello S., Zlepni J., et al.: Safety and efficacy of adult stem cell therapy for acute myocardial infarction and ischemic heart failure (SafeCell Heart): a systematic review and meta-analysis. *Stem Cells Transl Med.* 2018, 7:857-66. 10.1002/sctm.18-0120
- 46 Shen T., Xia L., Dong W., et al.: A systematic review and meta-analysis: safety and efficacy of mesenchymal stem cells therapy for heart failure. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2021, 16:354-65. 10.2174/1574888X15999200820171432
- 47 Lalu M.M., Mazzarello S., Zlepni J., et al.: Safety and efficacy of adult stem cell therapy for acute myocardial infarction and ischemic heart failure (SafeCell Heart): a systematic review and meta-analysis. *Stem Cells Transl Med.* 2018, 7:857-66. 10.1002/sctm.18-0120
- 48 Severino P., D'Amato A., Pucci M., et al.: Ischemic heart disease and heart failure: role of coronary ion channels. *Int J Mol Sci.* 2020, 21:3167. 10.3390/ijms21093167

REFERENCES

- 1 Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, Barengo NC, Beaton AZ, Benjamin EJ, Benziger CP, et al. (2020). Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol* 76, 2982–3021. 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
- 2 Litvinukova M, Talavera-Lopez C, Maatz H, Reichart D, Worth CL, Lindberg EL, Kanda M, Polanski K, Heinig M, Lee M, et al. (2020). Cells of the adult human heart. *Nature* 588, 466–472. 10.1038/s41586-020-2797-4.
- 3 Jopling C, Sleep E, Raya M, Marti M, Raya A, Izpisua Belmonte JC. Zebrafish heart regeneration occurs by cardiomyocyte dedifferentiation and proliferation. *Nature* 2010;464:606–9.
- 4 Committee W, Maddox TM, Januzzi JL Jr., Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL, Fonarow GC, Ibrahim NE, Lindenfeld J, et al. (2021). 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 77, 772–810. 10.1016/j.jacc.2020.11.022. [PubMed: 33446410]

- 5 Petricevic M, Milicic D, Boban M, Mihaljevic MZ, Baricevic Z, Kolic K, Dolic K, Konosic L, Kopjar T, and Biocina B (2015). Bleeding and Thrombotic Events in Patients Undergoing Mechanical Circulatory Support: A Review of Literature. *Thorac Cardiovasc Surg* 63, 636–646. 10.1055/s-0035-1546296. [PubMed: 25742553]
- 6 Eschenhagen T, Bolli R, Braun T, Field LJ, Fleischmann BK, Frisen J, Giacca M, Hare JM, Houser S, Lee RT, et al. (2017). Cardiomyocyte Regeneration: A Consensus Statement. *Circulation* 136, 680–686. 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029343. [PubMed: 28684531]
- 7 Galdos, F.X., Guo, Y., Paige, S.L., VanDusen, N.J., Wu, S.M., and Pu, W.T. (2017). Cardiac Regeneration: Lessons From Development. *Circ. Res.* 120, 941–959. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309040>.
- 8 de Soysa, T.Y., Ranade, S.S., Okawa, S., Ravichandran, S., Huang, Y., Salunga, H.T., Schricker, A., del Sol, A., Gifford, C.A., and Srivastava, D. (2019). Single-cell analysis of cardiogenesis reveals basis for organ-level developmental defects. *Nature* 572, 120–124. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1414-x>.
- 9 Francou, A., Saint-Michel, E., Mesbah, K., The´ veniau-Ruissy, M., Rana, M.S., Christoffels, V.M., and Kelly, R.G. (2013). Second heart field cardiac progenitor cells in the early mouse embryo. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Mol. Cell Res.* 1833, 795–798. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2012.10.003>.
- 10 Devine, W.P., Wythe, J.D., George, M., Koshiba-Takeuchi, K., and Bruneau, B.G. (2014). Early patterning and specification of cardiac progenitors in gastrulating mesoderm. *Elife* 3, e03848. <https://doi.org/10.7554/eLife.03848>.
- 11 Lescroart, F., Chabab, S., Lin, X., Rulands, S., Paulissen, C., Rodolosse, A., Auer, H., Achouri, Y., Dubois, C., Bondue, A., et al. (2014). Early lineage restriction in temporally distinct populations of *Mesp1* progenitors during mammalian heart development. *Nat. Cell Biol.* 16, 829–840. <https://doi.org/10.1038/ncb3024>.
- 12 Lescroart, F., Wang, X., Lin, X., Swedlund, B., Gargouri, S., Sa` nchez-Da` nes, A., Moignard, V., Dubois, C., Paulissen, C., Kinston, S., et al. (2018). Defining the earliest step of cardiovascular lineage segregation by single-cell RNA-seq. *Science* 359, 1177–1181. <https://doi.org/10.1126/science.aao4174>.
- 13 Ivanovitch, K., Soro-Barrio, P., Chakravarty, P., Jones, R.A., Bell, D.M., Mousavy Gharavy, S.N., Stamataki, D., Delile, J., Smith, J.C., and Briscoe, J. (2021). Ventricular, atrial, and outflow tract heart progenitors arise from spatially and molecularly distinct regions of the primitive streak. *PLoS Biol.* 19, e3001200. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001200>.
- 14 Noseda M, Harada M, McSweeney S, Leja T, Belian E, Stuckey DJ, Abreu Paiva MS, Habib J, Macaulay I, de Smith AJ, et al. (2015). PDGFR α demarcates the cardiogenic clonogenic Sca1+ stem/progenitor cell in adult murine myocardium. *Nat Commun* 6, 6930. 10.1038/ncomms7930. [PubMed: 25980517]
- 15 Lee RT (2018). Adult Cardiac Stem Cell Concept and the Process of Science. *Circulation* 138, 2940– 2942. 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036407. [PubMed: 30566005]
- 16 Neidig LE, Weinberger F, Palpant NJ, Mignone J, Martinson AM, Sorensen DW, Bender I, Nemoto N, Reinecke H, Pabon L, et al. (2018). Evidence for Minimal Cardiogenic Potential of Stem Cell Antigen 1-Positive Cells in the Adult Mouse Heart. *Circulation* 138, 2960–2962. 10.1161/ CIRCULATIONAHA.118.035273. [PubMed: 30566022]
- 17 Lopez E, Marinaro F, de Pedro MLA, Sanchez-Margallo FM, Gomez-Serrano M, Ponath V, Pogge von Strandmann E, Jorge I, Vazquez J, Fernandez-Pereira LM, et al. (2020). The Immunomodulatory Signature of Extracellular Vesicles From Cardiosphere-Derived Cells: A Proteomic and miRNA Profiling. *Front Cell Dev Biol* 8, 321. 10.3389/fcell.2020.00321. [PubMed: 32582685]
- 18 Kasai-Brunswick TH, Costa AR, Barbosa RA, Farjun B, Mesquita FC, Silva Dos Santos D, Ramos IP, Suhett G, Brasil GV, Cunha ST, et al. (2017). Cardiosphere-derived cells do not improve cardiac function in rats with cardiac failure. *Stem Cell Res Ther* 8, 36. 10.1186/s13287-017-0481-x. [PubMed: 28202059]
- 19 Makkar RR, Kereiakes DJ, Aguirre F, Kowalchuk G, Chakravarty T, Malliaras K, Francis GS, Povsic TJ, Schatz R, Traverse JH, et al. (2020). Intracoronary ALLogeneic heart STem cells to Achieve myocardial Regeneration (ALLSTAR): a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J* 41, 3451–3458. 10.1093/eurheartj/ehaa541. [PubMed: 32749459]
- 20 Bolli R, Mitrani RD, Hare JM, Pepine CJ, Perin EC, Willerson JT, Traverse JH, Henry TD, Yang PC, Murphy MP, et al. (2021). A Phase II study of autologous mesenchymal stromal cells and c-kit positive cardiac cells, alone or in combination, in patients with ischaemic heart failure: the CCTRN CONCERT-HF trial. *Eur J Heart Fail* 23, 661–674. 10.1002/ejhf.2178. [PubMed: 33811444]
- 21 Narita, T. and Suzuki, K. (2015) Bone marrow-derived mesenchymal stem cells for the treatment of heart failure. *Heart Fail. Rev.* 20, 53–68
- 22 Kobayashi, K. and Suzuki, K. (2018) Mesenchymal stem/stromal cell-based therapy for heart failure – what is the best source? *Circ. J.* 82, 2222–2232
- 23 Matsushita, K. and Dzau, V.J. (2017) Mesenchymal stem cells in obesity: insights for translational applications. *Lab. Investig.* 97, 1158–1166
- 24 Mirotsov, M. et al. (2011) Paracrine mechanisms of stem cell reparative and regenerative actions in the heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 50, 280–289
- 25 Liang, X. et al. (2014) Paracrine mechanisms of mesenchymal stem cell-based therapy: current status and perspectives. *Cell Transplant.* 23, 1045–1059
- 26 Hodgkinson, C.P. et al. (2016) Emerging concepts in paracrine mechanisms in regenerative cardiovascular medicine and biology. *Circ. Res.* 118, 95–107
- 27 Pittenger, M.F. et al. (1999) Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 284, 143–147
- 28 Matsushita, K. (2016) Mesenchymal stem cells and metabolic syndrome: current understanding and potential clinical implications. *Stem Cells Int.* 2016, 2892840
- 29 Argentati, C. et al. (2018) Adipose stem cell translational applications: from bench-to bedside. *Int. J. Mol. Sci.* 19, E3475
- 30 Wang Y, Yi H, Song Y: The safety of MSC therapy over the past 15 years: a meta-analysis . *Stem Cell Res Ther.* 2021, 12:545. 10.1186/s13287-021-02609-x
- 31 Packer, M. and McMurray, J.J.V. (2017) Importance of endogenous compensatory vasoactive peptides in broadening the effects of inhibitors of the renin–angiotensin system for the treatment of heart failure. *Lancet* 389, 1831–1840

- 32 Matsushita, K. et al. (2016) Deletion of angiotensin II type 2 receptor accelerates adipogenesis in murine mesenchymal stem cells via Wnt10b/beta-catenin signaling. *Lab. Investig.* 96, 909–917
- 33 Chen, J.G. et al. (2012) Adipogenic differentiation of adipose tissue-derived human mesenchymal stem cells: effect of gastric bypass surgery. *Surg. Endosc.* 26, 3449–3456
- 34 Houtgraaf, J.H. et al. (2012) First experience in humans using adipose tissue-derived regenerative cells in the treatment of patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 59, 539–540
- 35 Perin, E.C. et al. (2014) Adipose-derived regenerative cells in patients with ischemic cardiomyopathy: the PRECISE trial. *Am. Heart J.* 168, 88–95.e2
- 36 Henry, T.D. et al. (2017) The Athena trials: autologous adiposederived regenerative cells for refractory chronic myocardial ischemia with left ventricular dysfunction. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 89, 169–177
- 37 Kastrup, J. et al. (2017) Cryopreserved off-the-shelf allogeneic adipose-derived stromal cells for therapy in patients with ischemic heart disease and heart failure – a safety study. *Stem Cells Transl. Med.* 6, 1963–1971
- 38 Narita T., Suzuki K. (2015) Bone marrow-derived mesenchymal stem cells for the treatment of heart failure. *Heart Fail. Rev.* 20, 53–68
- 39 Yu J, Zhang RF, Mao YL, Zhang H: Efficacy and safety of mesenchymal stem cell therapy in patients with acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2022, 17:793-807. 10.2174/1574888X16666210816111031
- 40 Attar A, Bahmanzadegan Jahromi F, Kavousi S, Monabati A, Kazemi A: Mesenchymal stem cell transplantation after acute myocardial infarction: a meta-analysis of clinical trials. *Stem Cell Res Ther.* 2021, 12:600. 10.1186/s13287-021-02667-1
- 41 Bartolucci J., Verdugo F.J., González P.L., et al.: Safety and efficacy of the intravenous infusion of umbilical cord mesenchymal stem cells in patients with heart failure: a phase 1/2 randomized controlled trial (RIMECARD trial [Randomized Clinical Trial of Intravenous Infusion Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells on Cardiopathy]). *Circ Res.* 2017, 121:1192-204. 10.1161/CIRCRESAHA.117.310712
- 42 Fan M., Huang Y., Chen Z., et al.: Efficacy of mesenchymal stem cell therapy in systolic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Stem Cell Res Ther.* 2019, 10:150. 10.1186/s13287-019-1258-1
- 43 Fu H., Chen Q.: Mesenchymal stem cell therapy for heart failure: a meta-analysis. *Herz.* 2020, 45:557-63. 10.1007/s00059-018-4762-7
- 44 Jayaraj J.S., Janapala R.N., Qaseem A., et al.: Efficacy and safety of stem cell therapy in advanced heart failure patients: a systematic review with a meta-analysis of recent trials between 2017 and 2019. *Cureus.* 2019, 11:e5585. 10.7759/cureus.5585
- 45 Lalu M.M., Mazzarello S., Zlepniĵ J., et al.: Safety and efficacy of adult stem cell therapy for acute myocardial infarction and ischemic heart failure (SafeCell Heart): a systematic review and meta-analysis. *Stem Cells Transl Med.* 2018, 7:857-66. 10.1002/sctm.18-0120
- 46 Shen T., Xia L., Dong W., et al.: A systematic review and meta-analysis: safety and efficacy of mesenchymal stem cells therapy for heart failure. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2021, 16:354-65. 10.2174/1574888X15999200820171432
- 47 Lalu M.M., Mazzarello S., Zlepniĵ J., et al.: Safety and efficacy of adult stem cell therapy for acute myocardial infarction and ischemic heart failure (SafeCell Heart): a systematic review and meta-analysis. *Stem Cells Transl Med.* 2018, 7:857-66. 10.1002/sctm.18-0120
- 48 Severino P., D'Amato A., Pucci M., et al.: Ischemic heart disease and heart failure: role of coronary ion channels. *Int J Mol Sci.* 2020, 21:3167. 10.3390/ijms21093167

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:

Бикташев Дамир Бралиевич – PhD, доцент кафедры внутренних болезней с курсом гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии НАО «Медицинский университет Астана», 87019659537, biktashevdamir@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4364-3586>

Трофимова Светлана Владимировна – доцент кафедры внутренних болезней с курсом гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии НАО «Медицинский университет Астана», 87017538436, svet_kotova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0319-9361>

Кубекова Сауле Жадраевна – PhD, доцент кафедры внутренних болезней с курсом гериатрии НАО «Медицинский университет Астана», 87015230036, dr.kubekova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5358-3690>

Бальмухамедова Жанар Абдуалиевна – ассистент кафедры общей врачебной практики с курсом доказательной медицины, НАО «Медицинский университет Астана», 87012212325, gandi_doc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2626-0591>

Загоруля Наталья Леонидовна – ассистент кафедры внутренних болезней с курсом гериатрии НАО «Медицинский университет Астана», 87024260199, nlzagorulya@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2851-7824>

Авторлар туралы мәліметтер:

Бикташев Дамир Брәлиұлы – PhD, Астана медицина университетінің гастроэнтерология, эндокринология және пульмонология курсы бойынша ішкі аурулар кафедрасының доценті, 87019659537, biktashevdamir@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4364-3586>

Трофимова Светлана Владимировна – Астана медицина университетінің гастроэнтерология, эндокринология және пульмонология курсы бойынша ішкі аурулар кафедрасының доценті, 87017538436, svet_kotova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0319-9361>

Кубекова Сауле Жадраевна – PhD, «Астана медицина университеті» гериатрия курсы бар ішкі аурулар кафедрасының доценті, 87015230036, dr.kubekova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5358-3690>

Балмұхамедова Жанар Әбдуәліқызы – Дәлелді медицина курсы бойынша жалпы дәрігерлік практика кафедрасының ассистенті, «Астана медицина университеті», 87012212325, gandi_doc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2626-0591>

Загоруля Наталья Леонидовна – «Астана медицина университеті» гериатрия курсы бар ішкі аурулар кафедрасының ассистенті, 87024260199, nlzagorulya@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2851-7824>

Information about authors:

Biktashev Damir Bralievich – PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine with a course of gastroenterology, endocrinology and pulmonology of Astana Medical University, 87019659537, biktashevdamir@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4364-3586>

Trofimova Svetlana Vladimirovna – Associate Professor of the Department of Internal Medicine with a course of gastroenterology, endocrinology and pulmonology of NJSC “Astana Medical University”, 87017538436, svet_kotova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0319-9361>

Kubekova Saule Zhadraevna – PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine with a course in Geriatrics of NJSC “Astana Medical University”, 87015230036, dr.kubekova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5358-3690>

Balmukhamedova Zhanar Abdualievna – Assistant at the Department of General Medical Practice with a course of evidence-based medicine, NJSC “Astana Medical University”, 87012212325, gandi_doc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2626-0591>

Zagorulya Natalya Leonidovna – Assistant at the Department of Internal Medicine with a course in geriatrics at NJSC “Astana Medical University”, 87024260199, nlzagorulya@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2851-7824>

Получена: 10.05.2024 Принята: 31.05.2024 Опубликовано online: 29.06.2024

УДК 614.2:614.39

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.14.26.006](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.14.26.006)

Г.У. Кулкаева¹, М.А. Граф², Н.Т. Алдиярова³, В.М. Тарасова², Т.С. Нургожин¹

¹РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой»

²Центр развития клинических исследований, РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой»

³РОО «Профессиональная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов»
Астана, Казахстан

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ РЕГУЛИРОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В КАЗАХСТАНЕ

Введение. Казахстанский рынок клинических исследований находится на стадии своего становления. Несмотря на тенденцию роста, в сравнении со странами ЕАЭС и Европы он незначительный. Одним из сдерживающих факторов роста является несовершенство регуляторной базы.

Целью исследования являлось выявление правовых барьеров реализации клинических исследований на территории Казахстана.

Методологическую основу исследования составил анализ национальных и международных нормативных источников, регламентирующих процесс проведения клинических исследований на территории Казахстана.

Результаты. Законодательством Казахстана сегодня регулируются основные процессы реализации доклинических и клинических исследований, подкрепляемые регламентирующими документами ЕАЭС. Реалии исследовательской практики диктуют необходимость в совершенствовании и гармонизации правовой базы, оптимизации перечня документов для получения разрешения на проведение клинических исследований; разграничение мер ответственности участников в процессе исследования; усиление системы учета и мониторинга реализации доклинических и клинических исследований. Необходимо регламентировать вопрос страхования жизни и здоровья участника исследовательского процесса. Отличительной чертой правового института клинических исследований Казахстана выделена регуляция неинтервенционных исследований, при этом наличие централизованного ресурса для их учета повысило бы эффективность мониторинга. Проблемными вопросами также являются бюрократизация процесса ввоза лекарственных средств, медицинских изделий, и вывоза биологического материала в рамках клинического исследования.

Выводы. Устойчивая правовая основа клинических исследований призвана способствовать созданию условий для привлечения международных и локальных клинических исследований, проводимых на территории Казахстана, а также развитию благоприятного инвестиционного климата науки.

Ключевые слова: клинические исследования, доклинические исследования, правовые документы

G.U. Kulkayeva¹, M.A. Graf², Aldiyarova N.T.³, V.M. Tarassova², T.S.Nurgozhin¹

¹RSE with REM «National Research Center for Health Development named after Salidat Kairbekova»

²Clinical research development center;

RSE with REM «National Research Center for Healthcare Development named after Salidat Kairbekova»

³RPA «Professional Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists»

Astana, Kazakhstan

CURRENT ISSUES OF REGULATION OF CLINICAL TRIALS IN KAZAKHSTAN

Introduction. The clinical trials market in Kazakhstan is still in its early stages of development. Although there is a growth trend, its size is relatively small compared to other countries in the EAEU and Europe. One of the factors that inhibits its growth is the imperfect regulatory framework.

The objective of the study was to identify legal obstacles in Kazakhstan that hinder the implementation of clinical trials.

The methodological basis of the study was an analysis of national and international regulatory sources that govern the process of conducting clinical trials in Kazakhstan.

Results. Today the legislation of Kazakhstan regulates preclinical and clinical studies according to EAEU regulations. The realities of research practice highlight the need to improve and harmonize the legal framework optimize the list of documents for obtaining permission to conduct clinical trials; delimit of responsibilities of participants in the research process; strengthen the system for recording and monitoring the implementation of preclinical and clinical studies. It is necessary to regulate the issue of the life and health insurance of a participant in the research process. A distinctive feature of the Legal Institute for Clinical Research in Kazakhstan is the regulation of non-interventional studies, and the presence of a centralized resource for their accounting would increase the efficiency of monitoring. One of the issues is the bureaucratic process of importing medicines, medical devices, and exporting biological material for clinical trials.

Conclusions. A sustainable legal framework for clinical research is designed to attract international and local research to Kazakhstan and develop a favorable investment climate for science.

Key words: clinical trials, preclinical studies, and legal documents.

Г.У. Кулкаева¹, М.А. Граф², Н.Т. Алдиярова³, В.М. Тарасова², Т.С. Нургожин¹

¹«Салидат Қайырбекова атындағы Ұлттық ғылыми денсаулық сақтауды дамыту орталығы» ШЖҚ РМК

²Клиникалық зерттеулерді дамыту орталығы, «Салидат Қайырбекова атындағы Ұлттық ғылыми денсаулық сақтауды дамыту орталығы» ШЖҚ РМК

ҚАЗАҚСТАНДАҒЫ КЛИНИКАЛЫҚ ЗЕРТТЕУЛЕРДІ РЕТТЕУДІҢ ӨЗЕКТІ МӘСЕЛЕЛЕРІ

Кіріспе. Қазақстандық клиникалық зерттеулер нарығы өзінің қалыптасу сатысында тұр. Өсу үрдісіне қарамастан, ЕАЭО және Еуропа елдерімен салыстырғанда ол шамалы. Өсуді тежейтін факторлардың бірі-реттеуші базаның жетілмегендігі.

Зерттеудің мақсаты Қазақстан аумағында клиникалық зерттеулерді іске асырудағы құқықтық кедергілерді анықтауы болды.

Зерттеудің әдіснамалық негізін Қазақстан аумағында клиникалық зерттеулер жүргізу процесін реттейтін Ұлттық және халықаралық нормативтік дереккөздерге талдауын жасау болды.

Нәтижелер. Бүгінгі таңда Қазақстан заңнамасымен ЕАЭО регламенттейтін құжаттарымен расталатын клиникаға дейінгі және клиникалық зерттеулерді іске асырудың негізгі процестері реттеледі. Зерттеу практикасының шындықтары құқықтық базаны жетілдіру және үйлестіру, клиникалық зерттеулер жүргізуге рұқсат алу үшін құжаттар тізбесін оңтайландыру; зерттеу процесінде қатысушылардың жауапкершілік шараларын ажырату; клиникаға дейінгі және клиникалық зерттеулерді іске асыруды есепке алу және мониторинг жүйесін күшейту қажеттілігін белгілейді. Зерттеу процесіне қатысушының өмірі мен денсаулығын сақтандыру мәселесін реттеу қажет. Қазақстанның клиникалық зерттеулер құқықтық институтының айрықша ерекшелігі интервенциялық емес зерттеулерді реттеу болып табылады, бұл ретте оларды есепке алу үшін орталықтандырылған ресурстың болуы мониторингтің тиімділігін арттырады. Клиникалық зерттеу шеңберінде дәрілік заттарды, медициналық бұйымдарды әкелу және биологиялық материалды әкету процестерін бюрократияландыруы проблемалық мәселелер болып табылады.

Қорытындылар. Клиникалық зерттеулердің орнықты құқықтық негізі Қазақстан аумағында жүргізілетін халықаралық және жергілікті клиникалық зерттеулерді тарту үшін жағдайлар жасауға, сондай-ақ ғылымның қолайлы инвестициялық ахуалын дамытуға ықпал етуге арналған.

Түйінді сөздер: клиникалық зерттеулер, клиникаға дейінгі зерттеулер, құқықтық құжаттар.

Введение. Роль клинических исследований в практическом здравоохранении постоянно растет. Эффективное использование результатов клинических исследований в медицине является важнейшим условием развития системы здравоохранения, способной улучшать состояние здоровья и качество жизни населения.

Рынок клинических исследований в Казахстане в последние годы активно развивается: количество исследований за 10 лет выросло почти в 3 раза (2013 год – 5; 2023 год - 17), и их доля составляет 0,85% на 1 млн. населения (2023 год) [1]. Однако, по сравнению со странами ЕАЭС и Европы, отмечаемый рост рынка клинических исследований Казахстана незначителен [2].

В качестве сдерживающего фактора развития клинических исследований в стране, и, как следствие, привлечения отечественных и международных производителей, отмечено недостаточное соответствие законодательной базы Казахстана международной практике. Учитывая, что субъектом клинического исследования является человек, регулирование исследовательского процесса на законодательном уровне выступает конституциональным гарантом права на охрану здоровья, и способствует обеспечению доступности к безопасной и качественной медицинской помощи в целом [3,4]. В понятийном аппарате определено, что клиническое исследование – это исследование с участием человека, проводимое для выявления или подтверждения безопасности и эффективности средств, методов и технологий профилактики, диагностики и лечения заболеваний [5].

Проведение клинических исследований в Казахстане находится в правовом поле и четко регламентировано. Бюрократизация процессов, сложность процедур, отсутствие для ряда «регулируемых клинических исследований» (биомедицинские клеточные продукты, генетические технологии) установленного порядка их проведения – являются барьерами для развития медицинской науки, и требуют их решения через оптимизацию законодательства. Отмечается недостаточность гармонизации отечественного законодательства по вопросам клинических исследований с международными стандартами, в то время как Казахстан в условиях Единого экономического пространства, призван формировать правовой институт с фокусом на международно-правовые аспекты, повышая тем самым инвестиционную привлекательность страны.

Целью исследования являлось определение правовых барьеров реализации клинических исследований на территории Казахстана.

Методы. Анализу подлежали международные (6 документов) и национальные (20 документов) нормативные источники, описывающие процессы проведения клинические исследования на территории РК. В перечень анализируемых документов входили подзаконные акты и регламентирующие нормы (действующие на 1 января 2024 года), охватывающие все процессы жизненного цикла доклинического (неклинического) и клинического исследования. Анализ проводился с привлечением рабочей группы, в состав которой входили представители академической среды, практического здравоохранения, контрактных исследовательских организаций и др (n=32 человека).

Результаты и обсуждение.

Казахстан определил для себя курс – стать генератором научных трендов для мировой практики во всех сферах деятельности, определило необходимость создания благоприятного правового поля для проведения клинических исследований на территории Казахстана. Исторический путь становления рынка клинических исследований в Казахстане датируется 2005 годом, с принятием первого подзаконного акта - Инструкция по проведению клинических исследований со ссылкой на надлежащую клиническую практику Европейского экономического сообщества (ICH GCP) [6]. Несовершенство разрешительного механизма и отсутствие должной институциональной основы, выявленные с появлением первых запросов на участие в клинических исследованиях (с 2006 года),

послужило толчком для закрепления в Кодексе о здоровье народа и системе здравоохранения основных положений проведения доклинических и клинических исследований, и разработке к нему соответствующего подзаконного акта, а также принятие национального стандарта «Надлежащая клиническая практика» и создание Центральной этической комиссии, регулирующей вопросы биоэтики [4, 6-9].

Законодательством Казахстана сегодня определены основные процессы доклинических и клинических исследований, подкрепляемые нормативными документами ЕЭК.

Порядок проведения доклинических (неклинических) исследований в Казахстане закреплен отраслевым нормативно-правовым актом, Стандартом надлежащей лабораторной практики (GLP) и Правилами реализации ее принципов, и Стандартом ISO 10993, гармонизированные с Руководством по доклиническим исследованиям Евразийской экономической комиссии [10-14].

Решение о проведении доклинических исследований принимается на уровне исследовательской организации (на основании положительного заключения экспертных организаций – локальная этическая комиссия и консультативно-совещательный орган), что, возможно, может послужить причиной снижения качества научных данных. Усугубляет эту ситуацию также отсутствие нормативных требований к деятельности локальных экспертных организаций и отсутствие Национального регистра биомедицинских исследований, несмотря на правовое закрепление данного положения.

GLP определяет требования к персоналу испытательной лаборатории и исследовательской среде (помещениям, оборудованию, материалам, реактивам и тест-системам), процессам проведения исследования и оформления результатов, хранению документов и материалов. Оценка соответствия условий исследовательской организации требованиям GLP в Казахстане осуществляется в процессе фармацевтической инспекции до начала, в ходе и после завершения исследования [15]. В то же время, характер данной инспекции «добровольный», то есть оценка осуществляется по запросу исследователей/спонсоров.

Регламентация процедуры, связанной с уходом за экспериментальными животными, осуществляется в рамках проекта Закона РК «Об ответственном обращении за животными» и Рекомендаций Коллегии Евразийской экономической комиссии [16, 17]. Условия к объектам производства, осуществляющих выращивание, реализацию животных определены ветеринарными и санитарными правилами, но соответствующие правовые основы по уходу, лечению и транспортировке экспериментальных животных отсутствуют [18].

Клинические исследования лекарственных средств и медицинских изделий для диагностики вне живого организма (*in vitro*), регулируются Кодексом РК о здоровье народа и системе здравоохранения, соответствующими правилами и Стандартом надлежащей клинической практики, гармонизированными с решением Совета Евразийской экономической комиссии [4, 5, 11, 19]. Данными нормативными документами устанавливается порядок проведения клинических исследований – от подачи документов на получение разрешения до инспекции клинических исследований [20].

Законодательством определен также процесс ускоренной экспертизы клинических исследований на лекарственные средства, предназначенные для предотвращения чрезвычайных ситуаций, орфанные препараты (перечень утверждается уполномоченным органом) и лекарственные средства передовой терапии, произведенные для индивидуального применения с использованием аутологических биологических материалов пациента или его донора, выбранного непосредственно для него [21, 22].

Процесс выдачи разрешений требует совершенствования с учетом практических потребностей: оптимизации перечня документов для получения разрешения клинических исследований; разграничения мер ответственности участников в процессе исследования; усиления системы учета и мониторинга реализации клинических исследований.

Актуальным вопросом для исследовательского сообщества является страхование жизни и здоровья участника исследования. Подзаконными документами регламентируется необходимость заключения договора страхования гражданско-правовой ответственности спонсора на случай нанесения вреда жизни и здоровью субъекта исследования, содержание которых определяется требованиями Стандартов деятельности биоэтических комиссий, который в данный момент не разработан [5]. В настоящее время не установлены страховые тарифы по обязательному страхованию жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях; порядок уплаты страховой премии; порядок реализации прав и обязанностей сторон по договору обязательного страхования жизни и здоровья пациента. Отсутствие данных требований (регламентов) к страхованию (в том числе, в Законе «О страховой деятельности») приводит к нежеланию локальных компаний страховать жизнь и здоровье участника клинических исследований и увеличению издержек для спонсора исследования.

Опыт Казахстана в аккредитации организаций, определяющей право проведения доклинических и клинических исследований, оказался не эффективным. Бюрократизация процесса способствовала сокращению организаций, на базе которых могли реализовываться исследования, и, как следствие, к снижению привлекательности страны и оттоку международных и локальных исследований. В 2018 году аккредитация была отменена, и законодательством определены общие требования к организациям, на базе которых проводятся клинические исследования: наличие медицинской лицензии, стандартов операционных процедур для проведения клинических исследований, оборудования, персонала, условий для проведения интенсивной терапии и реанимации (при необходимости).

Около ½ всех выданных решений на проведение клинических исследований в Казахстане приходится на исследования биоэквивалентности [23]. Действующими странавыми нормативными актами регламентирован понятийный аппарат, регуляция исследований биоэквивалентности осуществляется в рамках общих правил проведения клинических исследований [5]. Требования к разработке дизайна исследований биоэквивалентности, их проведению и анализу результатов регулируются Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза [24].

Одной из отличительных черт правового института клинических исследований (не во всех странах ЕС) выделена регуляция нормативных требований к проведению неинтервенционных исследований, учитывая преобладающую их численность среди биомедицинских исследований [5, 25]. Разрешение на проведение данного вида исследования определяется только по результатам биоэтической экспертизы, и, как следствие, в компетенцию этических

комиссий входит мониторинг за результатами. Отсутствие централизованного процесса выдачи разрешения, не позволяет вести учет и управлять неинтервенционными исследованиями, проводимыми на территории страны.

Немаловажным вопросом выделена регуляция вопроса ввоза и вывоза лекарственных средств и медицинских изделий, а также биологического материала в рамках клинического исследования. Кодексом РК о здоровье народа и системе здравоохранения (ст. 253) закреплена норма о ввозе на территорию Казахстана биологических материалов доклинических (неклинических) и клинических исследований, стандартных образцов фармацевтических субстанций без разрешения уполномоченного органа [4]. В то же время, данным документом (ст. 218) регулируется, что ввоз образцов биологических материалов человека, используемых в диагностических и научных целях, предназначенных для проведения внешнего контроля качества исследований, в том числе для проведения референс-исследований, или полученных в процессе проведения биомедицинских исследований и (или) клинических исследований, осуществляются на основании заключения (разрешительного документа), выданного уполномоченным органом. Ввоз лекарственных средств, не зарегистрированных в РК из стран Евразийского экономического союза для проведения клинических исследований, подразумевает согласование и (или) получение заключения (разрешительного документа) [26]. Норма для стран, не являющихся государствами-членами Евразийского экономического союза, не регламентирована. Проблемой является необходимость помимо получения разрешения на ввоз исследуемых лекарственных средств препаратов сопутствующей терапии и медицинских изделий, что удлиняет разрешительные процессы по сроку и ведет к удорожанию исследования.

На пути развития рынка клинических исследований Казахстан проделал большой путь в формировании правовой основы, способствующей реализации исследований на территории Казахстана. Тем не менее на повестке дня остается вопрос отсутствия в законодательстве установленного порядка для проведения ряда «регулируемых клинических исследований» (биомедицинские клеточные продукты, генетические технологии), а также в сфере применения экспериментального лечения (до завершения результатов клинических исследований). Регламентация процессов данных исследований призвана расширить научные горизонты отечественных ученых, а также вырабатывать эффективные решения для отрасли.

Несмотря на то, что страновые правовые нормы разработаны на основе признанных в мировом сообществе требований Международного совета по гармонизации технических требований к фармацевтическим препаратам для использования человеком и Международного форума регуляторов медицинского оборудования, регламентирующие нормы различаются [27, 28]. Отмечаются различия как в части понятийного аппарата (к примерам, группам уязвимых субъектов, препарат сравнения и др.), порядка и механизма жизненного цикла исследовательского процесса, что служит своего рода регуляторным препятствием для расширения рынка клинических исследований в условиях Единого экономического пространства. Сегодня важно провести экспертизу всей правовой основы с последующей адаптацией и актуализацией требований.

Заключение. Рост объема фармацевтического рынка в Казахстане и, как следствие усиление, интереса к проведению клинических исследований, стали предпосылками формирования соответствующей законодательной базы для исследовательской среды. В стране разработаны регуляторные правила, позволяющие проводить все виды клинических исследований. В то же время, реалии рынка клинических исследований сопряжены с барьерами, решение которых невозможно без оптимизации нормативной базы и ее интеграции с международными стандартами.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках научно-технической программы программно-целевого финансирования BR18574198 «Разработка новых подходов к организации и проведению клинических исследований в Республике Казахстан. Создание единой системы координации клинических исследований».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Реестр клинических исследований Национального центра экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий. Ссылка: https://www.ndda.kz/category/reestr_KI_LS.
- 2 Сайт Clinicaltrials.gov. Ссылка: <https://clinicaltrials.gov/>
- 3 Конституция Республики Казахстан от 30 августа 1995 года.
- 4 Кодекс Республики Казахстан от 7 июля 2020 года № 360-VI ЗРК «О здоровье народа и системе здравоохранения».
- 5 Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 11 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-248/2020 «Об утверждении правил проведения клинических исследований лекарственных средств и медицинских изделий для диагностики вне живого организма (in vitro) и требования к клиническим базам и оказания государственной услуги "Выдача разрешения на проведение клинического исследования и (или) испытания фармакологических и лекарственных средств, медицинских изделий"».
- 6 Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 14 февраля 2005 года № 53 «Об утверждении Инструкции по проведению клинических исследований и (или) испытаний фармакологических и лекарственных средств в Республике Казахстан».
- 7 Приказ МЗ РК от 19 ноября 2009 года № 744 «Об утверждении Правил проведения клинических исследований и (или) испытаний фармакологических и лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники».
- 8 СТ РК 1616-2006 «Надлежащая клиническая практика. Основные положения».
- 9 Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 июля 2008 года №425 «О создании Центральной комиссии по вопросам этики».
- 10 Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 11 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-255/2020 «Об утверждении правил проведения доклинических (неклинических) исследований и требования к доклиническим базам оценки биологического действия медицинских изделий» (с изменениями от 12 апреля 2023 года).
- 11 Приказ исполняющего обязанности Министра здравоохранения Республики Казахстан от 4 февраля 2021 года № ҚР ДСМ-15 «Об утверждении надлежащих фармацевтических практик».

- 12 Приказ Министра торговли и интеграции Республики Казахстан от 17 июня 2021 года № 414-НҚ «Об утверждении Правил реализации принципов надлежащей лабораторной практики».
- 13 Стандартом ГОСТ ISO 10993-10-2011 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 10. Исследования раздражающего и сенсибилизирующего действия».
- 14 Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26 ноября 2019 г. N 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов».
- 15 Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 4 ноября 2020 года № ҚР ДСМ-181/2020 «Об утверждении правил осуществления в рамках фармацевтической инспекции оценки материалов и соответствия условий проведения доклинических (неклинических) исследований требованиям надлежащей лабораторной практики (GLP) Республики Казахстан и (или) Евразийского экономического союза».
- 16 Постановление Правительства Республики Казахстан от 24 сентября 2021 года № 671 «О проекте Закона Республики Казахстан «Об ответственном обращении с животными»».
- 17 Рекомендация Коллегии ЕЭК от 14.11.2023 № 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении Доклинических (неклинических) исследований».
- 18 Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 15 октября 2021 года № ҚР ДСМ-105. «Об утверждении Санитарных правил «Санитарно-эпидемиологические требования к лабораториям, использующим потенциально опасные химические вещества»».
- 19 Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза».
- 20 Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 27 января 2021 года № ҚР ДСМ-9 «Об утверждении правил проведения фармацевтических инспекций по надлежащим фармацевтическим практикам».
- 21 Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 20 октября 2020 года № ҚР ДСМ - 142/2020 «Об утверждении перечня орфанных заболеваний и лекарственных средств для их лечения (орфанных)».
- 22 Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 22 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-312/2020 «Об утверждении правил допуска к применению, применения и мониторинга эффективности и безопасности применения лекарственных средств передовой терапии».
- 23 Данные сайта Национального центра экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий. Ссылка: <https://www.ndda.kz/>.
- 24 Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года №85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического совета».
- 25 Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 21 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-310/2020 «Об утверждении правил проведения биомедицинских исследований и требований к исследовательским центрам».
- 26 Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 8 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-237/2020 «Об утверждении Правил ввоза на территорию Республики Казахстан и вывоза с территории Республики Казахстан лекарственных средств и медицинских изделий и оказания государственной услуги "Выдача согласования и (или) заключения (разрешительного документа) на ввоз (вывоз) зарегистрированных и не зарегистрированных в Республике Казахстан лекарственных средств и медицинских изделий"».
- 27 International (Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use - ICH <https://www.ich.org>).
- 28 International medical device regulators forum – IMDRF <https://www.imdrf.org>).

REFERENCES

- 1 The register of clinical trials showed the conclusion of the center for the examination of medicines and medical devices.) Available from URL: https://www.ndda.kz/category/reestr_KI_LS.
- 2 Clinicaltrials.gov website. Available from URL: <https://clinicaltrials.gov/>
- 3 Constitution of the Republic of Kazakhstan dated August 30, 1995.
- 4 Code of the Republic of Kazakhstan dated July 7, 2020 No. 360-VI ZRK «On the health of the people and the healthcare system».
- 5 Order of the Minister of Healthcare of the Republic of Kazakhstan dated December 11, 2020 No. KR DSM-248/2020 «On approval of the rules for conducting clinical trials of medicines and medical devices for diagnostics outside a living organism (in vitro) and requirements for clinical sites and the provision of public services" Issuance of permission to conduct clinical research and (or) testing of pharmacological and medicinal products, medical devices».
- 6 Message from the President of the Republic of Kazakhstan - Leader of the Nation N.A. Nazarbayev to the people of Kazakhstan. Strategy "Kazakhstan-2050": a new political course of an established state, 2012.
- 7 Order of the Minister of Healthcare of the Republic of Kazakhstan dated February 14, 2005 No. 53 «On approval of the Instructions for conducting clinical studies and (or) testing of pharmacological and medicinal products in the Republic of Kazakhstan».
- 8 Order of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan dated November 19, 2009 No. 744 «On approval of the Rules for conducting clinical trials and (or) testing of pharmacological and medicinal products, medical devices and medical equipment».
- 9 Standard RK 1616-2006 «Good clinical practice. Basic provisions».
- 10 Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated July 30, 2008 No. 425 «On the creation of the Central Commission on Ethics».
- 11 Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated December 11, 2020 No. KR DSM-255/2020 «On approval of the rules for conducting preclinical (non-clinical) studies and requirements for preclinical bases for assessing the biological effects of medical devices» (as amended on April 12, 2023).

- 12 Order of the Acting Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated February 4, 2021 No. KR DSM-15 «On approval of good pharmaceutical practices».
- 13 Order of the Minister of Trade and Integration of the Republic of Kazakhstan dated June 17, 2021 No. 414-HK «On approval of the Rules for the implementation of the principles of good laboratory practice».
- 14 Standard GOST ISO 10993-10-2011 «Medical products. Assessment of the biological effects of medical devices. Part 10. Studies of irritant and sensitizing effects.».
- 15 Decision of the Board of the Eurasian Economic Commission dated November 26, 2019 N 202 «On approval of the Guidelines for preclinical safety studies to conduct clinical trials and registration of medicinal products».
- 16 Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated November 4, 2020 No. KR DSM-181/2020 «On approval of the rules for the assessment of materials within the framework of the pharmaceutical inspection and compliance of the conditions for conducting preclinical (non-clinical) studies with the requirements of good laboratory practice (GLP) of the Republic of Kazakhstan and (or) the Eurasian Economic Union».
- 17 Decree of the Government of the Republic of Kazakhstan dated September 24, 2021 No. 671 «On the draft Law of the Republic of Kazakhstan “On the Responsible Treatment of Animals».
- 18 Recommendation of the EEC Board dated November 14, 2023 No. 33 «On the Guidelines for working with laboratory (experimental) animals when conducting preclinical (non-clinical) studies».
- 19 Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated October 15, 2021 No. KR DSM-105. «On approval of the Sanitary Rules “Sanitary and Epidemiological Requirements for Laboratories Using Potentially Hazardous Chemicals».
- 20 Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated November 3, 2016 No. 79 «On approval of the Rules of Good Clinical Practice of the Eurasian Economic Union».
- 21 Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated January 27, 2021 No. KR DSM-9 «On approval of the rules for conducting pharmaceutical inspections on good pharmaceutical practices».
- 22 Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated October 20, 2020 No. KR DSM - 142/2020 «On approval of the list of orphan diseases and drugs for their treatment (orphan)».
- 23 Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated December 22, 2020 No. KP DSM-312/2020 «On approval of the rules for admission to the use, use and monitoring of the effectiveness and safety of the use of advanced therapy drugs». Data from the website of the National Center for Expertise of Medicines and Medical Devices. <https://www.ndda.kz/>.
- 24 Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated November 3, 2016 No. 85 «On approval of the Rules for conducting bioequivalence studies of medicinal products within the framework of the Eurasian Economic Council».
- 25 Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated December 21, 2020 No. KR DSM-310/2020 «On approval of the rules for conducting biomedical research and requirements for research centers».
- 26 Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated December 8, 2020 No. KR DSM-237/2020 “On approval of the Rules for the import into the territory of the Republic of Kazakhstan and export from the territory of the Republic of Kazakhstan of medicines and medical devices and the provision of public services “Issue of approval and (or) conclusion (permit document) for the import (export) of medicines and medical devices registered and not registered in the Republic of Kazakhstan.”.
- 27 International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use – ICH <https://www.ich.org>.
- 28 International medical device regulators forum – IMDRF (<https://www.imdrf.org>).

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.

Кулкаева Г.У. – Председатель правления РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой», к.м.н., <https://orcid.org/0000-0002-7883-211X>, email: gulnara1412@mail.ru

Kulkayeva G.U, Chairman of the Board of the RSE with REM «National Research Center for Health Development named after Salidat Kairbekova», candidate of Medical Sciences., <https://orcid.org/0000-0002-7883-211X>, email: gulnara1412@mail.ru

Құлжаева Г.У. – «Салидат Қайырбекова атындағы Ұлттық ғылыми денсаулық сақтауды дамыту орталығы» ШЖҚ РМК Басқарма Төрайымы, м.ғ.к., <https://orcid.org/0000-0002-7883-211X>, email: gulnara1412@mail.ru

Граф М.А. – Руководитель Центра развития клинических исследований РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой», магистр, <https://orcid.org/0009-0001-9923-7547>, email: m.graf@nrchd.kz, +77019159222

Graf M.A. – Supervisor of the Clinical Research Development Center of the RSE with REM «National Research Center for Health Development named after Salidat Kairbekova», M.Sc., <https://orcid.org/0009-0001-9923-7547>, email: m.graf@nrchd.kz, +77019159222

Граф М.А. – «Салидат Қайырбекова атындағы Ұлттық ғылыми денсаулық сақтауды дамыту орталығы» ШЖҚ РМК Клиникалық зерттеулерді дамыту орталығының басшысы, магистр, <https://orcid.org/0009-0001-9923-7547>, email: m.graf@nrchd.kz, +77019159222

Алдиярова Н.Т. – Вице-президент РОО «Профессиональная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов», д.м.н., <https://orcid.org/0000-0003-3191-2531>, email: aldiyarovan@mail.ru

Aldiyarova N.T. – Vice-President of the RPA «Professional Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists», D.M.Sc., <https://orcid.org/0000-0003-3191-2531>, email: aldiyarovan@mail.ru

Алдиярова Н.Т. – «Клиникалық фармакологтар мен фармацевтердің кәсіби қауымдастығы» РҚБ вице-президенті, м.ғ.д., <https://orcid.org/0000-0003-3191-2531>, email: aldiyarovan@mail.ru

Тарасова В.М. – Проектный менеджер Центра развития клинических исследований РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой», магистр, <https://orcid.org/0009-0000-5732-1399>, email: v.tarasova@nrchd.kz

Tarasova V.M. – Project Manager of the Clinical Research Development Center of the RSE with REM «National Research Center for Health Development named after Salidat Kairbekova», M.Sc., <https://orcid.org/0009-0000-5732-1399>, email: v.tarasova@nrchd.kz

Тарасова В.М. – «Салидат Қайырбекова атындағы Ұлттық ғылыми денсаулық сақтауды дамыту орталығы» ШЖҚ РМК Клиникалық зерттеулерді дамыту орталығының жоба менеджері, магистр, <https://orcid.org/0009-0000-5732-1399>, email: v.tarasova@nrchd.kz

Нургожин Т.С. – Руководитель научного проекта РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой», д.м.н., профессор, <https://orcid.org/0000-0002-8036-604X>, email: t.nurgozhin@nrchd.kz

Nurgozhin T.S. – Head of the scientific project of the RSE with REM «National Research Center for Health Development named after Salidat Kairbekova» D.M.Sc., professor, <https://orcid.org/0000-0002-8036-604X>, email: t.nurgozhin@nrchd.kz

Нургожин Т.С. – «Салидат Қайырбекова атындағы Ұлттық ғылыми денсаулық сақтауды дамыту орталығы» ШЖҚ РМК ғылыми жоба жетекшісі, м.ғ.д., профессор, <https://orcid.org/0000-0002-8036-604X>, email: t.nurgozhin@nrchd.kz

Получена: 16.01.2024 Принята: 10.06.2024 Опубликовано online: 29.06.2024

УДК 616.72-002(07)

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.65.23.007](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.65.23.007)

Гульшат Койшанқызы Далибаева¹, Гульжан Хамзенична Габдулина¹, Сундеткали Беркинулы Калмаханов²

¹НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова»

²НАО «Казахский национальный университет имени аль-Фараби»

Алматы, Казахстан

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА И ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Резюме. Ревматоидный артрит (РА) хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание, характеризующееся потерей иммунной толерантности и хроническим воспалением. Патогенез РА сложен и включает взаимодействие генетических и окружающих факторов. Помимо генетических факторов, важную роль, по-видимому, играют факторы окружающей среды. Кишечник образует "внутреннюю границу" с окружающей средой и контактирует со многими экологическими факторами. Существующие данные подтверждают гипотезу о том, что дисбиоз кишечной микробиоты может играть роль окружающего триггера артрита у животных и людей. Эксперименты *in vitro* и *in vivo* показали, что дисбиоз кишечной микробиоты может формировать иммунную систему и вызывать устойчивые воспалительные ответы. Поэтому в последние годы кишечник, а вместе с ним и микробиом, все чаще оказываются в центре внимания исследователей. Все больше данных свидетельствует о том, что ось микробиом-кишечник-сустав играет важную роль в развитии РА. Микробный дисбиоз, а также неповрежденный кишечный барьер и связанная с этим транслокация бактерий являются потенциальными факторами патогенеза РА. Этот обзор направлен на выявление механизмов, с помощью которых дисбиоз кишечной микробиоты может способствовать патогенезу РА. Общие данные показывают, что дисбиоз кишечной микробиоты может влиять на патогенез РА по множеству путей, включая изменения функции кишечного барьера, молекулярное мимикрию, влияние дисбиоза кишечной микробиоты на активацию и дифференциацию врожденных и приобретенных иммунных клеток, взаимодействие между метаболитами, происходящими из кишечной микробиоты, и иммунными клетками, а также изменения в микросреде. Относительная значимость каждого из этих механизмов в патогенезе РА остается неопределенной. Недавние исследования показали значительную роль пути образования метаболитов, происходящих из кишечной микробиоты, особенно бутирата, в патогенезе РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, микробиота, болезнь-модифицирующие противоревматические препараты, патогенез, персонализированная медицина, биомаркеры, прогнозирование и возможности

Гульшат Койшанқызы Далибаева¹, Гульжан Хамзенична Габдулина¹, Сундеткали Беркинулы Калмаханов²

¹ "С. Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті" КЕАҚ

² "Ал-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті" КЕАҚ

Алматы, Қазақстан

РЕВМАТОИДТЫ АРТРИТТИҢ ЫҚТИМАЛ ҚАУІП ФАКТОРЛАРЫ ЖӘНЕ СЕБЕПТЕРІ

Түйін: Ревматоидты артрит (РА) иммундық төзімділіктің төмендеуі мен созылмалы қабынумен сипатталатын созылмалы аутоиммунды ауру. РА патогенезі күрделі және генетикалық және қоршаған факторлардың өзара әрекеттесуін қамтиды. Генетикалық факторлардан басқа, қоршаған орта факторлары да маңызды рөл атқарады. Ішек қоршаған ортамен "ішкі шекараны" құрайды және көптеген экологиялық факторлармен байланыста болады. Қолданыстағы дәлелдер ішек микробиотасының дисбиозы жануарлар мен адамдарда артриттің қоршаған қоздырғышы ретінде әрекет етуі мүмкін деген гипотезаны анықтайды. *In vitro* және *in vivo* тәжірибелер нәтижесі бойынша ішек микробиотасының дисбиозы иммундық жүйені қалыптастырып, тұрақты қабыну реакцияларын тудыруы мүмкін екенін көрсетті. Сондықтан соңғы жылдары ішек және онымен бірге микробиома зерттеушілердің назарында болды. Күннен күнге дәлелдер микробиома-ішек-буын осі РА дамуында маңызды рөл атқаратынын көрсетеді. Микробтық дисбиоз, сондай-ақ ішек тосқауылы және онымен байланысты бактериялардың транслокациясы РА патогенезінің ықтимал факторлары болып табылады. Бұл әдебиеттік шолу ішек микробиотасының дисбиозы РА патогенезіне ықпал ететін механизмдерді анықтауға бағытталған. Жалпы дәлелдер ішек микробиотасының дисбиозы РА патогенезіне көптеген жолдармен әсер етуі мүмкін екенін көрсетеді, соның ішінде ішек тосқауылының функциясының өзгеруі, молекулалық мимикрия, ішек микробиотасының дисбиозының туа біткен және жүре пайда болған иммундық жасушалардың белсендірілуі мен дифференциациясына әсері, ішек микробиотасынан алынған метаболиттер мен иммундық жасушалар арасындағы өзара әрекеттесу және микророртадағы өзгерістер. РА патогенезіндегі осы механизмдердің әрқайсысының салыстырмалы маңыздылығы белгісіз болып қалады. Соңғы зерттеулер РА патогенезінде ішек микробиотасынан, әсіресе бутираттан алынған метаболиттердің түзілу жолының маңызды рөлін көрсетті.

Түйінді сөздер: ревматоидты артрит, микробиота, антиревматикалық препараттар, патогенез, биомаркерлер, болжам және мүмкіндіктер

Gulshat Dalibayeva¹, Gulzhan Gabdulina¹, Sundetgali Kalmakhanov²

¹S.D.Asfendiyarov Kazakh National medical university

²Al-Farabi Kazakh National University

Almaty, Kazakhstan

POTENTIAL RISK FACTORS AND CAUSES OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Resume: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory autoimmune disease characterized by the loss of immune tolerance and persistent inflammation. The pathogenesis of RA is complex, involving the interplay of genetic and environmental factors. Besides genetic factors, environmental factors are believed to play a crucial role. The gut serves as an "internal boundary" with the environment and interacts with various ecological factors. Current evidence supports the hypothesis that gut dysbiosis may act as an environmental trigger for arthritis development in both animals and humans. In vitro and in vivo experiments have demonstrated that gut dysbiosis can shape the immune system and induce sustained inflammatory responses. Therefore, in recent years, the focus of researchers has increasingly turned to the gut and its microbiome. Growing evidence suggests that the microbiome-gut-joint axis plays a significant role in RA development. Microbial dysbiosis, along with an intact intestinal barrier and the associated bacterial translocation, are considered potential factors in the pathogenesis of RA. This review aims to identify the mechanisms through which gut microbiota dysbiosis may contribute to the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA). General data indicate that gut microbiota dysbiosis can influence the pathogenesis of RA through multiple pathways, including alterations in intestinal barrier function, molecular mimicry, the impact of gut microbiota dysbiosis on the activation and differentiation of innate and acquired immune cells, the interplay between metabolites derived from the gut microbiota and immune cells, and changes in the microenvironment. The relative importance of each of these mechanisms in the pathogenesis of RA remains uncertain. Recent studies have highlighted a substantial role for the pathway of metabolites derived from the gut microbiota, especially butyrate, in the pathogenesis of RA.

Keywords: rheumatoid arthritis, microbiota, disease-modifying anti-rheumatic drugs, pathogenesis, biomarkers, prognosis and opportunities

Актуальность. Ревматоидный артрит представляет собой одно из наиболее типичных системных аутоиммунных заболеваний, проявляющихся воспалением синовиальной оболочки, что приводит к разрушению суставов и внесуставным проявлениям [1]. В последние годы значительные успехи были достигнуты в исследовании причин РА, особенно в области генетики и воздействия факторов окружающей среды, способных влиять на развитие этого заболевания. Распространенность этого заболевания составляет 0,5-2% взрослого населения в разных странах мира [2] и является одним из наиболее социально и экономически значимых заболеваний из-за частоты стойкой утраты пациентом трудоспособности и значительными затратами на лечения и необходимого лабораторного контроля [3]. В зависимости от пола и возраста РА в два-три раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин, с пиком заболеваемости в расцвете трудоспособного возраста [4]. В Республике Казахстан распространенность и заболеваемость РА составляют 0,37 % и 0,086% соответственно [5]. Благодаря технологическому прогрессу удалось более полно раскрыть клеточные и молекулярные процессы, связанные с нарушениями врожденных и приобретенных иммунных реакций, что выявило новые перспективы для создания инновационных терапевтических подходов к лечению РА.

Цель: поиск и анализ научных данных исследования о роли дисбиоза кишечника в патогенезе РА и его механизмы. В данном обзоре рассматривается влияние дисбиоза кишечника на патогенез РА, обобщается диагностическая ценность биомаркеров на основе кишечных микробов, а также приведены примеры перекрестной модуляции между микробиотой кишечника и некоторыми лекарственными препаратами широко используемых для лечения РА. Также выдвигаются некоторые предложения и перспективы для руководства будущими исследовательскими усилиями.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, микробиота, болезнь-модифицирующие противоревматические препараты, персонализированная медицина, биомаркеры, прогнозирование и возможности

Стратегия поиска. С целью отбора и обобщения источников был проведен поиск актуальной литературы базы данных PubMed (MEDLINE) глубиной поиска 5 лет (2018 –2023 гг.) с использованием ключевых слов словаря MeSH (ревматоидный артрит, микробиота, болезнь-модифицирующие противоревматические препараты, персонализированная медицина, биомаркеры, прогнозирование и возможности) без ограничения исследований по географическому признаку. Критерии включения: отчеты рандомизированных и когортных исследований, проведенных на больших популяциях, обзоры, так же публикации с четко сформулированными и статистически доказанными выводами. С целью проведения литературного обзора изучалась литература в основном на английском языке. Критерии исключения: статьи, описывающие единичные случаи, резюме докладов, личные сообщения и газетные публикации, тезисы, личные сообщения. Всего было найдено 200 источников, из которых для последующего анализа были отобраны 77.

Результаты поиска и их обсуждение.

Патогенез ревматоидного артрита (РА) сложен, и в его развитии и проявлении участвуют многочисленные генетические, экологические, иммунологические и другие факторы (рис. 1) [2-4]. Например, аллельные варианты HLA-DRB1 являются наиболее сильным генетическим фактором риска развития РА являются аллельные варианты HLA-DRB1, за которыми следуют многочисленные варианты иммунорегуляторных генов [6]. Кроме того, курение сигарет, кремний и воздействие текстильной пыли относятся к внешним экологическим факторам риска развития РА, в то время как микробиота является репрезентативным фактором внутренней среды [7].

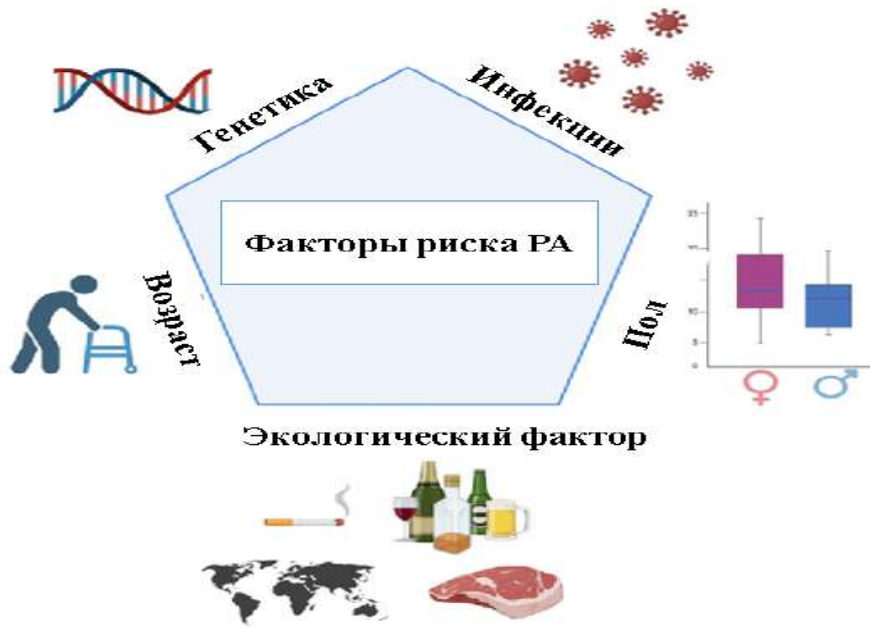


Рисунок 1 - Роль кишечной микробиоты в патогенезе РА

Человек является одной из самых сложных микробных экосистем на планете, в которой обитает более триллионов микроорганизмов бактерий, главным образом в дистальном отделе кишечника, взаимодействует с пищевыми соединениями двунаправленно, оказывая влияние на их состав и функциональную структуру, а также влияя на их метаболизм и всасывание. Микробный состав организма напрямую влияет на созревание иммунного ответа и его дальнейшую эффективность, защищает от избыточного роста патогенов, а также модулирует баланс между воспалением и иммунным гомеостазом [8-11].

Многочисленные исследования выявили критическую роль кишечной микробиоты в патогенезе РА посредством механизмов, включающих, главным образом, выработку провоспалительных метаболитов, нарушение барьера слизистой оболочки кишечника и молекулярную мимикрию аутоантигенов. Изменения функции кишечного барьера, молекулярное мимикрирование, изменения в соотношении Т-хелперов 17 (Th17)/регуляторные Т-клетки (Treg), дисбаланс между Т-помощниками фолликулярного центра (Tfh)/регуляторными Т-клетками фолликулярного центра (Tfr), взаимодействие между метаболитами, происходящими из микробиоты, и иммунными клетками, а также изменения в микросреде кишечника предложены в качестве механизмов, объясняющих ось кишечник-сустав через взаимодействие микробиоты кишечника с иммунной системой хозяина (рисунок-2) [12-14].



Рисунок 2 - Механизмы, объясняющие связь между дисбиозом кишечника и развитием

Изменения барьерной функции кишечника

Слизистый барьер кишечника, представляющий собой монослоем кишечных эпителиальных клеток, соединенных между собой тесными соединениями, разделяет организм от огромного количества антигенов как пищевого, так и микробного происхождения. Слизь играет жизненно важную роль в этом барьере, обеспечивая доступ к тканям хозяина для многих диффузионных молекул, ограничивая при этом проникновение и колонизации микробов [15].

Зонулин - это энтеротоксин, секретируемый энтероцитами в ответ на пищевые и микробные раздражители, который отсоединяет белки зонулы окклюденс-1 (ZO-1) и окклюдин от комплекса плотного соединения (ПС), что приводит к повреждению кишечного барьера, повышению проницаемости, транслокации бактериальных продуктов в кровь и развитию воспалительной реакции [15-17]. Зонулин индуцирует Т-клеточное воспаление слизистой оболочки и может контролировать трансмиграцию иммунных клеток из кишечника в суставы [16].

Потеря функции слизистого барьера влияет на транспорт бактерий и антигенов, что позволяет микробам и их продуктам проникать в слизистую оболочку и подэпителиальные пространства. Взаимодействие Toll-подобных рецепторов (TLR) и молекул, ассоциированных с патогенами (PAMP), на микробах имеет потенциал активировать иммунную систему, что приводит к выделению противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (IL)-6, фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) или IL-1b, с целью устранения патогена [18-20].

Нарушение функции эпителиального барьера происходит на доклинической стадии РА в мышинных моделях и у людей [16-17]. Дисбиоз кишечника может вызвать нарушение целостности кишечного барьера и утечку микробиоты или ее метаболитов в ткани кишечника и даже в венозную или лимфатическую циркуляцию, что позволяет иммунным клеткам подвергаться воздействию бактериальных антигенов, что приводит к местному и системному воспалению, повышению уровня провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α и IL-17A, и дифференцировке аутореактивных Th17 клеток [16, 21-25]. Миграция самореактивных клеток в суставы может привести к повреждению хряща и повреждению костей [25].

Транслокация кишечных бактерий (мертвых или живых) в суставы из кишечника может приводить к воспалению суставов у больных РА. В соответствии с этими выводами некоторые исследования показали, что ДНК различных видов бактерий (*Prevotella*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas* и *Bacteroides*) или элементы клеточной стенки бактерий были обнаружены в сыворотке и синовиальной жидкости пациентов с РА [26-27].

До сих пор неясно, как эта бактериальная нуклеиновая кислота (и, возможно, еще живые бактерии из микробиоты) достигает хряща. Возможные механизмы, включая проникновение бактерий или их компонентов в суставы через брыжеечные лимфоидные органы или кровоток. Tajik и соавт. показывают, что зонулин-зависимая трансмиграция иммунных клеток из кишечника в суставы происходит в начале артрита. Кроме того, лечение ларазотидом (антагонистом зонулина) снизило увеличенную проницаемость кишечника и заблокировало миграцию иммунных клеток из кишечника в суставы [24].

Молекулярная мимикрия

Бактерии в кишечнике могут активировать иммунную систему и вызывать ответы Т-клеток против собственных антигенов путем молекулярного мимикрии [13].

Гипотеза молекулярного мимикрии или кроссреактивности предполагает, что внешнее вещество (например, микробный агент с антигенной схожестью с собственными антигенами) может вызвать иммунный ответ против собственных антигенов. Превотелла способствует развитию артрита у мышей путем активации аутореактивных Т-клеток, специфичных для антигена рибосомального белка L23a (RPL23A), который имеет значение для артрита [28]. Точно так же пептиды, происходящие от *Bacteroides fragilis*, *Candida albicans* и *Streptococcus sanguis*, аналогичны коллагену типа II и вызывают кросс-реактивные ответы в модели экспериментального артрита [29-30].

Микробные антигены могут представляться CD4+ Т-клеткам дендритными клетками и макрофагами, что приводит к дифференциации воспалительных субтипов Т-клеток. Таким образом, молекулярное мимикрия может частично объяснить взаимосвязь между изменениями в функции кишечного барьера и развитием аутоиммунитета у пациентов с ревматоидным артритом (РА). Если функция барьера кишечника нарушена, микробные антигены могут более свободно взаимодействовать с иммунными клетками в кишечнике, что приводит к активации Т-клеток, распознающих как микробные, так и собственные антигены. Эта кросс-реактивность может способствовать развитию воспалительных субтипов Т-клеток, ассоциированных с аутоиммунностью, и, вероятно, играть роль в патогенезе ревматоидного артрита.

Дисбиоз кишечника провоцирует развитие хронического воспаления и аутоиммунитета

Ведущим очагом воспаления при РА является синовиальный, который включает в себя поверхностный слой клеток, состоящий из макрофагов и фибробластоподобных синовиоцитов и подстилающий тканевый слой, содержащий фибробласты, кровеносные сосуды и лимфатические сосуды, расположенные в рыхлом коллагеновом матриксе. Проникновение иммунных клеток в синовию является критическим процессом в патогенезе РА [31]. Провоспалительные цитокины и хемокины стимулируют макрофаги, нейтрофилы, Т-клетки и В-инфильтрацию.

Дисбиоз кишечника может привести к воспалению в слизистой оболочке кишечника и повреждению тканей, способствуя потере иммунной толерантности и развитию аутоиммунитета [31]. Микробиота кишечника, в первую очередь через метаболиты, продуцируемые микробиотой, играет роль в регуляции функций Т-клеток и может нарушать иммунный гомеостаз кишечника путем аномальной презентации антигенов и модуляции адаптивного иммунитета, особенно в поляризации Т-клеток в Th17-клетки и генерации аутореактивных В-клеток [13, 24, 33-35]. Дисбиоз кишечника приводит к воспалению за счет изменения соотношения Th17/Treg-клеток и дисбаланса Tfh/Tfr-клеток. Слизистая оболочка кишечника содержит множество Th17 и Treg клеток [36]. Клетки Th17 обычно находятся в кишечнике микробиотазависимым образом, поддерживая тканевый гомеостаз и борясь с против внеклеточных бактерий и грибков. Напротив, кишечные Treg клетки поддерживают иммунную толерантность к пищевым антигенам и микробиоте кишечника микробиоты, сохраняют толерантность к самоантигенам и

подавляют активацию и пролиферацию саморективных эффекторных Т-клеток. S [37-39]. Полученные из кишечника клетки Th17 считаются важными в связи между микробиотой кишечника и РА [40]. На животных моделях артрита была продемонстрирована патогенная роль кишечных Th17-клеток. Микробиота восприимчивых к ЦР мышей демонстрировала измененное соотношение Th17/Tregs клеток, характеризующееся увеличением количества Th17-клеток и уменьшением количества Treg-клеток [41]. В микробиоте толстой кишки человека *Clostridium IV Faecalibacterium prausnitzii* индуцирует образование Treg-клеток через активацию дендритных клеток и вызывает секрецию IL-10 Т-клетками [28,42]. Еще одна бактерия кишечника, *Bacteroides fragilis*, через свой углеводный антиген полисахарид А (PSA), может способствовать дифференцировке Treg in vitro или на мышах через модуляцию дендритных клеток. Кроме того, PSA стимулирует Treg-клетки и подавляет Th17-клеточный ответ через IL-2-зависимый механизм. Было показано, что у людей бактерии кишечника влияют на поляризацию субпопуляций Т-клеток. На уровне филумов, *Verrucimicrobiota* показала положительную корреляцию с абсолютным количеством Трегов, в то время как *Firmicutes* показали отрицательную корреляцию с общим числом Th17-клеток у больных РА [43]. Повышенная численность *Prevotella* и *Collinsella* у пациентов с РА коррелирует с выработкой цитокинов Th17-клетками. Бактериальные виды бактерий, ассоциированные с увеличением Th17 или Treg [28,39, 44,45]. В результате следующего исследования исследовании Чанг и др. продемонстрировали положительную корреляцию между обилием представителей филума *Euryarchaeota* с сывороточными уровнями IL-6 или IL-17A [22]. Эти результаты указывают на корреляцию между микробиотой кишечника и активностью заболевания РА.

Взаимодействие между метаболитами, происходящими из микробиоты, и иммунными клетками

Недавние исследования показали, что связь между дисбиозом кишечной микробиоты и ревматоидным артритом может осуществляться через метаболиты, происходящие из кишечной микробиоты [46-47]. Метаболиты, образующиеся из микробиоты, играют ключевую роль в регуляции иммунной системы [45,48,49]. Дисбиоз кишечной микробиоты может привести к изменениям в составе фекальных метаболитов, и недостаток благоприятных бактерий и их метаболитов может стимулировать воспалительный ответ [46]. Среди метаболитов, образующихся из бактерий кишечника, короткоцепочечные жирные кислоты (SCFAs), аминокислоты и их метаболиты имеют значение в патогенезе ревматоидного артрита [50].

Краткокоптевые жирные кислоты

Краткокоптевые жирные кислоты (КЖК) — это небольшие органические кислоты, производимые кишечными бактериями путем брожения непереваренных компонентов пищи в толстом кишечнике (в основном диетических волокон и углеводов) [51]. КЖК могут регулировать множество метаболических путей как в кишечнике, так и вне его, и связаны с различными физиологическими процессами, такими как баланс энергии, поддержание кишечного барьера, метаболизм сахара/липидов и иммуномодулирующие свойства, тем самым способствуя профилактике заболеваний [52].

Иммуномодулирующие свойства КЖК связаны с их воздействием на клетки врожденного и приобретенного иммунитета путем ингибирования гистондеацетилаз (HDACs) [53]. КЖК могут регулировать нейтрофилы и макрофаги, тем самым модулируя интенсивность воспалительных ответов [13, 23, 54]. Ацетат и пропионат активируют рецептор поверхности клетки GPR43, вызывая хемотаксис нейтрофилов [55]. Как в исследованиях *in vivo*, так и *in vitro* продемонстрировано, что КЖК стимулируют поляризацию макрофагов M2, которые в основном выполняют анти-воспалительную функцию. На уровне кишечных макрофагов КЖК вызывают снижение профиля противовоспалительных цитокинов [56].

Нейтрофилы играют ключевую роль в патогенезе ревматоидного артрита, содействуя воспалению и облегчая производство аутоантител [54, 57,58]. В РА увеличенная миграция нейтрофилов в синовиальную жидкость происходит в начале этого расстройства . Макрофаги являются одним из самых многочисленных типов клеток в синовиальном пространстве и играют центральную роль в патогенезе РА [59-60]. Активированные синовиальные макрофаги вырабатывают цитокины (IL-1b, IL-6 и TNF-a), способствуя поляризации Т-клеток и воспалению путем активации широкого круга иммунных и неиммунных клеток (например, фибробластов и остеокластов) [60]. Результаты, касающиеся различий в концентрациях кишечных КЖК у пациентов с ревматоидным артритом (РА) по сравнению с здоровыми лицами (ЗЛ), свидетельствуют о уменьшенном количестве КЖК в образцах от пациентов с РА. В одном исследовании уровни ацетата, пропионата, маслянокислого эфира и валерата у пациентов с РА были снижены [47]. В другом исследовании у пациентов с ранним РА отмечено значительное снижение уровней пропионата [51]. Также Takahashi и Rosser показали, что концентрации маслянокислого эфира в кале значительно ниже у пациентов с ранним РА и РА с низкой активностью соответственно [61, 62]. Хэ и др. сообщили о значительном снижении уровней маслянокислого эфира в сыворотке и кале у пациентов с РА [63]. Напротив, в исследовании Rosser не было различий в пропионате или маслянокислом эфире, но отмечено значительное увеличение уровней ацетата в сыворотке у пациентов с РА по сравнению с ЗЛ.

Бутират

Бутират является наиболее подробно изученным из короткокоптевых жирных кислот [64]. Бактерии, способные вырабатывать бутират, являются строго анаэробными и чувствительными к кислороду сахаролитическими бактериями из филума *Firmicutes*. Бутират играет ключевую роль в поддержании целостности слизистой оболочки и регуляции иммунитета [28, 42,65,66,].

Бутират направляет метаболизм поверхностных колоноцитов в сторону митохондриальной бета-окисления жирных кислот, что является важным для поддержания эпителиальной гипоксии [67]. Бутират обладает противовоспалительными свойствами путем регулирования экспрессии воспалительных генов и индукции Т-регуляторов. Бутират регулирует экспрессию противовоспалительных цитокинов (например, IL-1, IL-6, TNF-a), ингибирует выражение цитокинов, индуцированных LPS, подавляет миграцию макрофагов, модулирует функцию

дендритных клеток (увеличивает фагоцитарную активность и уменьшает способность стимулировать Т-клетки), содействует превращению наивных Т-клеток в иммуносупрессивные Т-регуляторы [64, 68,69]. У пациентов с ревматоидным артритом (РА) общее количество бактерий в кишечнике, производящих бутират, было ниже у пациентов с положительными наличием антител к циклическому цитруллинованному пептиду (АЦЦП) по сравнению с АЦЦП-отрицательными пациентами. Напротив, у пациентов с положительными АЦЦП общее количество бактерий, потребляющих бутират, было выше, чем у АЦЦП-отрицательных пациентов. Кроме того, повышенное количество бактерий, производящих бутират, было связано с меньшей частотой деформации суставов и наличием АЦЦП, что указывает на потенциальные роли бутирата в смягчении воспаления. Эти противовоспалительные эффекты могут быть связаны с увеличением поляризации Т-регуляторов, уменьшением количества Tfh и Th17 (но не Th1 или Th2) клеток, а также снижением выработки противовоспалительных цитокинов. Более высокая пропорция циркулирующих Т-регуляторов ассоциировалась с высокими уровнями бутирата в кале [63].

Прямая регуляция кишечной микробиоты

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) относится к введению кишечной микробиоты, полученной из кала здорового донора, в желудочно-кишечный тракт пациента [70]. Нормализация кишечной микробиоты с помощью ТФМ потенциально может улучшить симптомы РА. Случай пациента с рефрактерным РА, успешно пролеченного ТФМ, показал, что ТФМ может оказывать превосходный терапевтический эффект при РА [71]. Однако клинических исследований, изучающих эффективность ТФМ у пациентов с РА, пока недостаточно. Непрямая регуляция микробиоты кишечника DMARDs могут косвенно влиять и ремоделировать структуру и функции микробиоты кишечника для регуляции системного иммунитета.

Исследования показали, что микробные различия в желудочно-кишечном тракте больных РА могут частично определять биодоступность и последующий клинический исход метотрексата [72,73]. В свою очередь, лечение метотрексатом показано, что лечение метотрексатом частично восстанавливает нормальный состав микробиоты кишечника у больных РА. Таким образом, микробиота кишечника может являться предиктором клинического ответа на метотрексат, влияя на скорость ответа на лечение.

Было показано, что лечение этанерцептом, антагонистом TNF-а, благоприятно влияет на состав микробиоты кишечника. У пациентов с РА лечение этанерцептом ассоциировалось с обогащением микробиоты кишечника цианобактерий, в том числе представителей класса Nostocophycidae и порядка Nostocales (которые не были представлены у наивных пациентов), а также со снижением обилия Clostridiaceae и Deltaproteobacteria [68].

Диетические волокна, в изобилии содержащиеся в вегетарианской диете, могут улучшать состав микробиоты кишечника у больных РА и уменьшить боль в суставах

[72]. Было показано, что низкое соотношение омега-3/омега-6 жирных кислот способствует развитию воспаления, повышая риск развития РА [75]. 74 Повышенное потребление натрия также может увеличивать риск развития РА [76]. Исследования подтвердили, что высокосолевая диета может приводить к дисбиозу микробиоты кишечника, что способствует развитию микровоспалительного состояния и аутоиммунных процессов [77]. Действительно, в ряде клинических исследований было показано, что активность РА может быть уменьшена с помощью диетических вмешательств.

Таким образом, более глубокое понимание взаимовлияния между микробиотой кишечника и некоторыми лекарственными препаратами или диетическими питательными веществами поможет достичь оптимального терапевтического эффекта при РА.

Перспективы и Выводы:

Таким образом, как уже упоминалось выше, микробиота кишечника является возможным кандидатом, ответственным за прайминг aberrantных системных иммунных реакций при РА. Широко признано, что кишечная микробиота может влиять на все аспекты жизнедеятельности организма, а ее дисрегуляция связана с нарушением иммунной толерантности и развитием РА. Действительно, изменения в микробиоте кишечника могут предшествовать началу РА и тесно связаны с активностью заболевания в последующем.

Этот обзор выделяет множество механизмов, с помощью которых изменения в составе кишечной микробиоты влияют на патогенез ревматоидного артрита (РА). Связь дисбактериоза суставов с хроническим воспалением и тот факт, что дисбактериоз кишечника существенен для вызывания артрита в экспериментальных моделях мышей, подтверждают роль дисбактериоза кишечника в начале РА. Предполагается, что взаимодействие между кишечной микробиотой и организмом хозяина приводит к воспалению слизистой и нарушению иммунологической толерантности. Существующие данные раскрывают механизмы, лежащие в основе связи между кишечной микробиотой, их метаболитами и клетками (иммунными и неиммунными), участвующими в патогенезе ревматоидного артрита (РА). Дисбактериоз кишечника влияет на функции кишечника и других органов, включая суставы. Следовательно, устойчивый дисбактериоз кишечника ассоциируется с воспалением кишечника и увеличением отношения Th17/Treg. Это может способствовать нарушению иммунологической толерантности и повреждению тканей по различным механизмам, включая транслокацию бактерий через кишечный барьер, перекос в сторону Т-хелперных клеток и кроссреакцию с аутоантигенами. Возможной гипотезой может быть то, что дисбактериоз кишечника провоцирует миграцию самореактивных В- или Т-клеток из кишечных участков во вторичные лимфоидные органы и артритические суставы. Тем не менее механизмы, с помощью которых дисбактериоз кишечника может способствовать началу РА, пока еще не полностью поняты и требуют дополнительного выяснения.

Экспериментальные животные модели оказались полезными в понимании механизмов, связанных с дисбактериозом кишечника и артритом. Большинство исследований сосредоточены на влиянии определенного семейства или штамма бактерий или их производных на дифференцировку Т-регуляторов и Th17-клеток. В отличие

от этого, другие типы клеток, такие как нейтрофилы, остеокласты или фибробластоподобные синовиоциты, были менее изучены.

Данные свидетельствуют о том, что дисбактериоз кишечника участвует в патогенезе ревматоидного артрита (РА), но на сегодняшний день доказательства причинно-следственной связи остаются значительным вызовом в данной области. Этот обзор представил последние находки, выделяя сложные регуляторные сети между кишечной микробиотой и иммунной системой. Разнообразие кишечной микробиоты легко изменяется множеством факторов, таких как применение препаратов, диета, состояние здоровья, гигиенические условия и окружающие микроорганизмы. Кроме того, воспалительные и метаболические пути представляют собой сложные сети, зависящие от контекста, под влиянием различных факторов, включая генетику, диету, статус клеток и окружающую среду. Анализ состава микробиоты кишечника может также предсказать восприимчивость к РА, и стал полезным методом прогнозирования и контроля заболеваемости РА. Кроме того, микробиота кишечника человека и ее ферментные продукты могут влиять на биодоступность, клиническую эффективность и токсичность широкого спектра препаратов, и токсичность широкого спектра лекарственных препаратов через прямые и косвенные механизмы. Лечение болезнью-модифицирующими противоревматическими препаратами (DMARD), такими как метотрексат (MTX), влияет на состав микробиоты кишечника как у мышей, так и у людей, что приводит к частичному восстановлению здорового микробиома кишечника микробиома.

Механизм участия кишечной микробиоты в возникновении и развитии воспалительных заболеваний очень сложен, и исследования в области взаимодействия между кишечными метаболитами и организмом хозяина с целью понимания влияния на заболевания остаются актуальной темой. Для более глубокого понимания механизмов участия кишечного дисбактериоза и метаболитов, полученных от кишечной микробиоты, в патогенезе РА требуются дополнительные исследования.

Более глубокое понимание основных механизмов взаимосвязи между дисбактериозом кишечника и ревматоидным артритом (РА) способствует разработке новых стратегий лечения. Исследование метаболитов, происходящих от кишечной микробиоты, представляет большой интерес из-за их терапевтического потенциала. Положительные эффекты бутирата, полученные в исследованиях на животных, обосновывают необходимость дополнительного изучения его терапевтического потенциала в виде диет, богатых бутиратом, или в форме бутиратных добавок.

А также не смотря на растущее количество данных, указывающих на то, что целенаправленная модуляция кишечной микробиоты может облегчить РА, позволяет предположить, что персонализированные подходы к лечению, основанные на профилях микробиома пациента, должно способствовать разработке новых терапевтических подходов, могут повысить эффективность лекарств, снизить риск токсичности и улучшить клинические исходы. Модулирование микробиоты кишечника может способствовать профилактике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Petrelli, F., Mariani, F.M., Alunno, A., Puxeddu, I. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: one year in review 2022 *Clinical and Experimental Rheumatology*, 40 (3), pp. 475-482. doi: 10.55563/CLINEXPRHEUMATOL/L9LYEN
- Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J (2018) Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res* 6:15. <https://doi.org/10.1038/s41413-018-0016-9>
- Khalid Almutairi, Johannes Nossent, David Preen, Helen Keen, Charles Inderjeeth. *Rheumatol Int* 2021 May;41(5):863-877. doi: 10.1007/s00296-020-04731-0. Epub 2020 Nov 11. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review
- Bullock J, Rizvi S.A.A., Saleh A.M., Ahmed S.S., Do D.P., Ansari R.A., Ahmed J. Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment // *Med Princ Pract*. 2018;27(6):501-507. doi: 10.1159/000493390. Epub 2018 Sep 2. PMID: 30173215; PMCID: PMC6422329.
- Argul Issilbayeva, Kushugulova A, Meiramova A, Kozhakhmetov S., Akhmetova Zh., Nurgaziyev M., Chulenbayeva L., Babenko D., Kunz Je., Ainabekova B. Epidemiological Trends of Rheumatoid Arthritis and PADI4, PTPN22, and HLA-DRB9 Genes Distribution in the Kazakhstan Population // *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2021 Aug 20; 9(B):747-757
- Dedmon LE. The genetics of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(10):2661-70
- Scherer HU, Haupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2020;110:102400
- Turroni S, Brigidi P, Cavalli A, Candela M. Microbiota-host transgenomic metabolism, bioactive molecules from the inside. *J Med Chem*. 2018;61:47-61.
- Hadadi N, Berweiler V, Wang H, Trajkovski M. Intestinal microbiota as a route for micronutrient bioavailability. *Curr Opin Endocr Metab Res*. 2021;20:100285.
- Bielik V, Kolisek M. Bioaccessibility and bioavailability of minerals in relation to a healthy gut microbiome. *Int J Mol Sci*. 2021;22:6803.
- Yang Q, Liang Q, Balakrishnan B, Belobrajdic DP, Feng QJ, Zhang W. Role of dietary nutrients in the modulation of gut microbiota: a narrative review. *Nutrients*. 2020;12:381
- Picchianti-Diamanti, A., Panebianco, C., Salemi, S., Sorgi, M. L., Di Rosa, R., Tropea, A., et al. (2018). Analysis of gut microbiota in rheumatoid arthritis patients: Disease-related dysbiosis and modifications induced by etanercept. *Int. J. Mol. Sci.* 19 (10), 2938. doi: 10.3390/ijms19102938
- Zhang, X., Chen, B. D., Zhao, L. D., and Li, H. (2020). The gut microbiota: Emerging evidence in autoimmune diseases. *Trends Mol. Med.* 26 (9), 862-873. doi: 10.1016/j.molmed.2020.04.001 .
- Iljazovic, A., Amend, L., Galvez, E. J. C., de Oliveira, R., and Strowig, T. (2021a). Modulation of inflammatory responses by gastrointestinal prevotella spp. - from associations to functional studies. *Int. J. Med. Microbiol.* 311 (2), 151472. doi: 10.1016/j.ijmm.2021.151472
- Xu, X., Wang, M., Wang, Z., Chen, Q., Chen, X., Xu, Y., et al. 2022. the bridge of the gut-joint axis: Gut microbial metabolites in rheumatoid arthritis. *Front. Immunol.* 13. doi: 10.3389/fimmu.2022.1007610

- 16 Tajik, N., Frech, M., Schulz, O., Schalter, F., Lucas, S., Azizov, V., et al. (2020). Targeting zonulin and intestinal epithelial barrier function to prevent onset of arthritis. *Nat. Commun.* 11 (1), 1995. doi: 10.1038/s41467-020-15831-7;
- 17 Audo, R., Sanchez, P., Riviere, B., Mielle, J., Tan, J., Lukas, C., et al. (2022). Rheumatoid arthritis is associated with increased gut permeability and bacterial translocation which are reversed by inflammation control. *Rheumatol. (Oxford)*. doi: 10.1093/rheumatology/keac454
- 18 Chiang, H. I., Li, J. R., Liu, C. C., Liu, P. Y., Chen, H. H., Chen, Y. M., et al. (2019). An association of gut microbiota with different phenotypes in Chinese patients with rheumatoid arthritis. *J. Clin. Med.* 8 (11), 1770. doi: 10.3390/jcm8111770 ;
- 19 Opoku, Y. K., Asare, K. K., Ghartey-Quansah, G., Afrifa, J., Bentsi-Enchill, F., Ofori, E. G., et al. (2022). Intestinal microbiome-rheumatoid arthritis crosstalk: The therapeutic role of probiotics. *Front. Microbiol.* 13. doi: 10.3389/fmicb.2022.996031
- 20 Parantainen, J., Barreto, G., Koivuniemi, R., Kautiainen, H., Nordstrom, D., Moilanen, E., et al. (2022). The biological activity of serum bacterial lipopolysaccharides associates with disease activity and likelihood of achieving remission in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 24 (1), 256. doi: 10.1186/s13075-022-02946-z
- 21 Berthelot, J. M., Sellam, J., Maugars, Y., and Berenbaum, F. (2019). Cartilage-gutmicrobiome axis: a new paradigm for novel therapeutic opportunities in osteoarthritis. *RMD Open* 5 (2), e001037. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001037;
- 22 Chiang, H. I., Li, J. R., Liu, C. C., Liu, P. Y., Chen, H. H., Chen, Y. M., et al. (2019). An association of gut microbiota with different phenotypes in Chinese patients with rheumatoid arthritis. *J. Clin. Med.* 8 (11), 1770. doi: 10.3390/jcm8111770;
- 23 Man, A. W. C., Zhou, Y., Xia, N., and Li, H. (2020). Involvement of gut microbiota, microbial metabolites and interaction with polyphenol in host immunometabolism. *Nutrients* 12 (10), 3054. doi: 10.3390/nu12103054;
- 24 Garabatos, N., and Santamaria, P. (2022). Gut microbial antigenic mimicry in autoimmunity. *Front. Immunol.* 13. doi: 10.3389/fimmu.2022.873607;
- 25 Zhao, T., Wei, Y., Zhu, Y., Xie, Z., Hai, Q., Li, Z., et al. (2022). Gut microbiota and rheumatoid arthritis: From pathogenesis to novel therapeutic opportunities. *Front. Immunol.* 13. doi: 10.3389/fimmu.2022.1007165).
- 26 Zhao, Y., Chen, B., Li, S., Yang, L., Zhu, D., Wang, Y., et al. (2018). Detection and characterization of bacterial nucleic acids in culture-negative synovial tissue and fluid samples from rheumatoid arthritis or osteoarthritis patients. *Sci. Rep.* 8 (1), 14305. doi: 10.1038/s41598-018-32675-w;
- 27 Cheng, M., Zhao, Y., Cui, Y., Zhong, C., Zha, Y., Li, S., et al. (2022). Stage-specific roles of microbial dysbiosis and metabolic disorders in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 81 (12), 1669–1677. doi: 10.1136/ard-2022-222871
- 28 Garabatos, N., and Santamaria, P. (2022). Gut microbial antigenic mimicry in autoimmunity. *Front. Immunol.* 13. doi: 10.3389/fimmu.2022.873607
- 29 Zheng, D., Liwinski, T., and Elinav, E. (2020). Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res.* 30 (6), 492–506. doi: 10.1038/s41422-020-0332-7
- 30 Zhou, C., Zhao, H., Xiao, X. Y., Chen, B. D., Guo, R. J., Wang, Q., et al. (2020). Metagenomic profiling of the pro-inflammatory gut microbiota in ankylosing spondylitis. *J. Autoimmun.* 107, 102360. doi: 10.1016/j.jaut.2019.102360
- 31 Qu, F., Guilak, F., and Mauck, R. L. (2019). Cell migration: implications for repair and regeneration in joint disease. *Nat. Rev. Rheumatol.* 15 (3), 167–179. doi: 10.1038/s41584-018-0151-0
- 32 Inda, M. E., Broset, E., Lu, T. K., and de la Fuente-Nunez, C. (2019). Emerging frontiers in microbiome engineering. *Trends Immunol.* 40 (10), 952–973. doi: 10.1016/j.it.2019.08.007
- 33 Wang, L., Zhu, L., and Qin, S. (2019b). Gut microbiota modulation on intestinal mucosal adaptive immunity. *J. Immunol. Res.* 2019, 4735040. doi: 10.1155/2019/4735040
- 34 Di Gangi, A., Di Cicco, M. E., Comberiati, P., and Peroni, D. G. (2020). Go with your gut: The shaping of T-cell response by gut microbiota in allergic asthma. *Front. Immunol.* 11. doi: 10.3389/fimmu.2020.01485
- 35 Marazzato, M., Iannuccelli, C., Guzzo, M. P., Nencioni, L., Lucchino, B., Radocchia, G., et al. (2022). Gut microbiota structure and metabolites, before and after treatment in early rheumatoid arthritis patients: A pilot study. *Front. Med. (Lausanne)* 9. doi: 10.3389/fmed.2022.921675
- 36 Zhao, T., Wei, Y., Zhu, Y., Xie, Z., Hai, Q., Li, Z., et al. (2022). Gut microbiota and rheumatoid arthritis: From pathogenesis to novel therapeutic opportunities. *Front. Immunol.* 13. doi: 10.3389/fimmu.2022.1007165
- 37 Haase, S., Haghikia, A., Wilck, N., Muller, D. N., and Linker, R. A. (2018). Impacts of microbiome metabolites on immune regulation and autoimmunity. *Immunology* 154 (2), 230–238. doi: 10.1111/imm.12933
- 38 Schinnerling, K., Rosas, C., Soto, L., Thomas, R., and Aguilon, J. C. (2019). Humanized mouse models of rheumatoid arthritis for studies on immunopathogenesis and preclinical testing of cell-based therapies. *Front. Immunol.* 10. doi: 10.3389/fimmu.2019.00203
- 39 Sun, Y., Chen, Q., Lin, P., Xu, R., He, D., Ji, W., et al. (2019). Characteristics of gut microbiota in patients with rheumatoid arthritis in shanghai, China. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 9. doi: 10.3389/fcimb.2019.00369
- 40 Buckley, C. D., and McGettrick, H. M. (2018). Leukocyte trafficking between stromal compartments: lessons from rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 14 (8), 476–487. doi: 10.1038/s41584-018-0042-4
- 41 Wu, X., Tian, J., and Wang, S. (2018). Insight into non-pathogenic Th17 cells in autoimmune diseases. *Front. Immunol.* 9. doi: 10.3389/fimmu.2018.01112
- 42 Wang, Y., Wei, J., Zhang, W., Doherty, M., Zhang, Y., Xie, H., et al. (2022b). Gut dysbiosis in rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis of 92 observational studies. *EBioMedicine* 80, 104055. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104055
- 43 Wang, Q., Zhang, S. X., Chang, M. J., Qiao, J., Wang, C. H., Li, X. F., et al. (2022a). Characteristics of the gut microbiome and its relationship with peripheral CD4(+) T cell subpopulations and cytokines in rheumatoid arthritis. *Front. Microbiol.* 13. doi: 10.3389/fmicb.2022.799602
- 44 Fan, Z., Yang, B., Ross, R. P., Stanton, C., Zhao, J., Zhang, H., et al. (2020b). The prophylactic effects of different lactobacilli on collagen-induced arthritis in rats. *Food Funct.* 11 (4), 3681–3694. doi: 10.1039/c9fo02556a
- 45 Yang, W., Yu, T., and Cong, Y. (2022). CD4(+) T cell metabolism, gut microbiota, and autoimmune diseases: implication in precision medicine of autoimmune diseases. *Precis Clin. Med.* 5 (3), pbac018. doi: 10.1093/pcmedi/pbac018
- 46 Yu, D., Du, J., Pu, X., Zheng, L., Chen, S., Wang, N., et al. (2021). The gut microbiome and metabolites are altered and interrelated in patients with rheumatoid arthritis. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 11. doi: 10.3389/fcimb.2021.763507

- 47 Yao, Y., Cai, X., Zheng, Y., Zhang, M., Fei, W., Sun, D., et al. (2022). Short-chain fatty acids regulate b cells differentiation via the FFA2 receptor to alleviate rheumatoid arthritis. *Br. J. Pharmacol.* 179 (17), 4315–4329. doi: 10.1111/bph.15852
- 48 Haase, S., Haghikia, A., Wilck, N., Muller, D. N., and Linker, R. A. (2018). Impacts of microbiome metabolites on immune regulation and autoimmunity. *Immunology* 154 (2), 230–238. doi: 10.1111/imm.12933
- 49 Iljazovic, A., Roy, U., Galvez, E. J. C., Lesker, T. R., Zhao, B., Gronow, A., et al. (2021b). Perturbation of the gut microbiome by *prevotella* spp. enhances host susceptibility to mucosal inflammation. *Mucosal Immunol.* 14 (1), 113–124. doi: 10.1038/s41385-020-0296-4
- 50 Chen, Y., Ma, C., Liu, L., He, J., Zhu, C., Zheng, F., et al. (2021). Analysis of gut microbiota and metabolites in patients with rheumatoid arthritis and identification of potential biomarkers. *Aging (Albany NY)* 13 (20), 23689–23701. doi: 10.18632/aging.203641
- 51 Marazzato, M., Iannuccelli, C., Guzzo, M. P., Nencioni, L., Lucchino, B., Radocchia, G., et al. (2022). Gut microbiota structure and metabolites, before and after treatment in early rheumatoid arthritis patients: A pilot study. *Front. Med. (Lausanne)* 9. doi: 10.3389/fmed.2022.921675
- 52 Xu, X., Wang, M., Wang, Z., Chen, Q., Chen, X., Xu, Y., et al. (2022b).). the bridge of the gut-joint axis: Gut microbial metabolites in rheumatoid arthritis. *Front. Immunol.* 13. doi: 10.3389/fimmu.2022.1007610
- 53 Lee, S., Koh, J., Chang, Y., Kim, H. Y., and Chung, D. H. (2019). Invariant NKT cells functionally link microbiota-induced butyrate production and joint inflammation. *J. Immunol.* 203 (12), 3199–3208. doi: 10.4049/jimmunol.1801314
- 54 Zhang, D., and Frenette, P. S. (2019). Cross talk between neutrophils and the microbiota. *Blood* 133 (20), 2168–2177. doi: 10.1182/blood-2018-11-844555
- 55 Hills, R. D.Jr., Pontefract, B. A., Mishcon, H. R., Black, C. A., Sutton, S. C., and Theberge, C. R. (2019). Gut microbiome: Profound implications for diet and disease. *Nutrients* 11 (7), 1613. doi: 10.3390/nu11071613
- 56 Jiao, Y., Wu, L., Huntington, N. D., and Zhang, X. (2020). Crosstalk between gut microbiota and innate immunity and its implication in autoimmune diseases. *Front. Immunol.* 11. doi: 10.3389/fimmu.2020.00282
- 57 Cecchi, I., Arias de la Rosa, I., Menegatti, E., Roccatello, D., Collantes-Estevez, E., Lopez-Pedrerera, C., et al. (2018). Neutrophils: Novel key players in rheumatoid arthritis. current and future therapeutic targets. *Autoimmun. Rev.* 17 (11), 1138–1149. doi: 10.1016/j.autrev.2018.06.006
- 58 Aa, L. X., Fei, F., Qi, Q., Sun, R. B., Gu, S. H., Di, Z. Z., et al. (2020). Rebalancing of the gut flora and microbial metabolism is responsible for the anti-arthritis effect of kaempferol. *Acta Pharmacol. Sin.* 41 (1), 73–81. doi: 10.1038/s41401-019-0279-8
- 59 Mondanelli, G., Iacono, A., Carvalho, A., Orabona, C., Volpi, C., Pallotta, M. T., et al. (2019). Amino acid metabolism as drug target in autoimmune diseases. *Autoimmun. Rev.* 18 (4), 334–348. doi: 10.1016/j.autrev.2019.02.004
- 60 Yang, X., Chang, Y., and Wei, W. (2020). Emerging role of targeting macrophages in rheumatoid arthritis: Focus on polarization, metabolism and apoptosis. *Cell Prolif* 53 (7), e12854. doi: 10.1111/cpr.12854
- 61 Rosser, E. C., Piper, C. J. M., Matei, D. E., Blair, P. A., Rendeiro, A. F., Orford, M., et al. (2020). Microbiota-derived metabolites suppress arthritis by amplifying aryl-hydrocarbon receptor activation in regulatory b cells. *Cell Metab.* 31 (4), 837–851 e810. doi: 10.1016/j.cmet.2020.03.003
- 62 Takahashi, D., Hoshina, N., Kabumoto, Y., Maeda, Y., Suzuki, A., Tanabe, H., et al. (2020). Microbiota-derived butyrate limits the autoimmune response by promoting the differentiation of follicular regulatory T cells. *EBioMedicine* 58, 102913. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102913
- 63 He, J., Chu, Y., Li, J., Meng, Q., Liu, Y., Jin, J., et al. (2022). Intestinal butyrate-metabolizing species contribute to autoantibody production and bone erosion in rheumatoid arthritis. *Sci. Adv.* 8 (6), eabm1511. doi: 10.1126/sciadv.abm1511
- 64 Hui, W., Yu, D., Cao, Z., and Zhao, X. (2019). Butyrate inhibit collagen-induced arthritis via Treg/IL-10/Th17 axis. *Int. Immunopharmacol.* 68, 226–233. doi: 10.1016/j.intimp.2019.01.018
- 65 Guo, L. X., Wang, H. Y., Liu, X. D., Zheng, J. Y., Tang, Q., Wang, X. N., et al. (2019). Saponins from *clematis mandshurica* rupr. regulates gut microbiota and its metabolites during alleviation of collagen-induced arthritis in rats. *Pharmacol. Res.* 149, 104459. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104459
- 66 Lee, S., Koh, J., Chang, Y., Kim, H. Y., and Chung, D. H. (2019). Invariant NKT cells functionally link microbiota-induced butyrate production and joint inflammation. *J. Immunol.* 203 (12), 3199–3208. doi: 10.4049/jimmunol.1801314
- 67 Litvak, Y., Byndloss, M. X., and Baumler, A. J. (2018). Colonocyte metabolism shapes the gut microbiota. *Science* 362 (6418), eaat9076. doi: 10.1126/science.aat9076
- 68 Blaak, E. E., Canfora, E. E., Theis, S., Frost, G., Groen, A. K., Mithieux, G., et al. (2020). Short chain fatty acids in human gut and metabolic health. *Benef. Microbes* 11 (5), 411–455. doi: 10.3920/BM2020.0057
- 69 Wang, J., Chen, W. D., and Wang, Y. D. (2020). The relationship between gut microbiota and inflammatory diseases: The role of macrophages. *Front. Microbiol.* 11. doi: 10.3389/fmicb.2020.01065
- 70 Antushevich H. Fecal microbiota transplantation in disease therapy. *Clin Chim Acta* (2020) 503:90–8. doi: 10.1016/j.cca.2019.12.010
- 71 Zeng J, Peng L, Zheng W, Huang F, Zhang N, Wu D, et al. Fecal microbiota transplantation for rheumatoid arthritis: A case report. *Clin Case Rep* (2021) 9 (2):906–9. doi: 10.1002/ccr3.3677
- 72 Yan H, Su R, Xue H, Gao C, Li X, Wang C. Pharmacomicrobiology of methotrexate in rheumatoid arthritis: Gut microbiome as predictor of therapeutic response. *Front Immunol* (2021) 12:789334. doi: 10.3389/fimmu.2021.789334
- 73 Rodrigues GSP, Cayres LCF, Gonçalves FP, Takaoka NNC, Lengert AH, Tansini A, et al. Detection of increased relative expression units of bacteroides and prevotella, and decreased clostridium leptum in stool samples from Brazilian rheumatoid arthritis patients: A pilot study. *Microorganisms* (2019) 7(10):413. doi: 10.3390/microorganisms7100413
- 74 Lingshu Zhang^{1,2} and Cong-Qiu Chu² , et al. Gut Microbiota–Medication Interaction in Rheumatic Diseases. *Front. Immunol.*, 03 December 2021 Sec. Autoimmune and Autoinflammatory Disorders Volume 12 - 2021 | <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.796865>

75 Gioxari A, Kaliora AC, Marantidou F, Panagiotakos DP. Intake of w-3 polyunsaturated fatty acids in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition* (2018) 45:114–24.e4. doi: 10.1016/j.nut.2017.06.023

76 Minamino H, Katsushima M, Hashimoto M, Fujita Y, Yoshida T, Ikeda K, et al. Urinary sodium-to-potassium ratio associates with hypertension and current disease activity in patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Arthritis Res Ther* (2021) 23(1):96. doi: 10.1186/s13075-021-02479-x

77 Yang YH, Istomine R, Alvarez F, Al-Aubodah TA, Shi XQ, Takano T, et al. Salt sensing by Serum/Glucocorticoid-regulated kinase 1 promotes Th17-like inflammatory adaptation of Foxp3(+) regulatory T cells. *Cell Rep* (2020) 30 (5):1515–29.e4. doi: 10.1016/j.celrep.2020.01.002

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.

1. Далибаева Гульшат Койшанқызы PhD докторант, НАО «Казахский национальный университет имени аль-Фараби»
e-mail dalibaeva-gulshat@mail.ru, +77077778911

2. Габдулина Гульжан Хамзенична профессор, «Казахский национальный университет имени С.Д.Асфендиярова»
e-mail gulzhan63@mail.ru, +77081092844 <https://orcid.org/0000-0001-5536-6227>

3. Калмаханов Сундетгали Беркинулы к.м.н, НАО «Казахский национальный университет имени аль-Фараби»
e-mail sundetgali.kalmakhanov@gmail.com +77783121516 <https://orcid.org/0000-0001-5198-5506>

1. Dalibayeva Gulshat Phd student, "Al-Farabi Kazakh National University"

e-mail dalibaeva-gulshat@mail.ru, +77077778911

2. Gabdulina Gulzhan Professor, "S.D.Asfendiyarov Kazakh National University", e-mail gulzhan63@mail.ru
+77081092844, <https://orcid.org/0000-0001-5536-6227>

3. Kalmakhanov Sundetgali candidate of medical sciences, "Al-Farabi Kazakh National University"
e-mail sundetgali.kalmakhanov@gmail.com, +77783121516, <https://orcid.org/0000-0001-5198-5506>

Получена: 19.01.2024 Принята: 03.06.2024 Опубликовано online: 29.06.2024

УДК 614.39:616-053.2

МРНТИ 76.75, 76.29.47

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.93.57.008](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.93.57.008)

Ж.Х. Исангужина¹, ORCID: 0000-0002-7557-8486

А.З. Мусина¹ 0000-0003-4603-2131

Г.А. Кульдеева¹, ORCID: 0000-0003-0081-0700

¹Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова,
Актобе, Казахстан

«ЖЕЛТАЯ КАРТА» В ПРАКТИКЕ ВРАЧЕЙ ДЕТСКИХ СТАЦИОНАРОВ

Резюме:

Актуальность. Безопасность больных детей не только важная медицинская, социальная и экономическая проблема, но также является важной составной частью национальной безопасности страны. Риски, связанные с возможными неблагоприятными реакциями на лекарственные средства (ЛС) у детей, подчеркивают актуальность необходимости более эффективного мониторинга

Цель. Проведение анкетирования среди врачей для выявления уровня заполнения «Желтой карты»

Материалы и методы. Исследование проводилось путем опроса 120 врачей, в сентябре 2023 г. на базе детских стационаров г. Актобе, по специально разработанной, валидированной анкете.

Результаты. Наличие побочного действия лекарственного препарата в практике респондентов встречалось у 49%, не встречалось у 51 % врачей. Побочные реакции проявлялись в 30% случаев сыпью, 40% - жидким стулом, 9% - рвотой, 12 % - одышкой, 16% - отеками, 7% - судорогами, а 9% опрошенных отметили категорию «другие», такие как: заторможенность, боль в животе, кровотечение, гипертермия. В перечне групп препаратов, вызвавших побочные действия, отмечены: 40% случаев антибиотики, 15% противовирусные, 12% антипиретики, 22% сиропы от кашля, 7% случаев на нестероидные противовоспалительные средства и антикоагулянты, категория «другие» составило 4% (инфузионные растворы, витамины групп В).

О форме 192-1/у (ЖК) знают от клинического фармаколога в 44%, из литературы 30%, от коллег 24% случаев, не знают и затрудняются ответить 2% случаев. На вопрос о важности заполнения ЖК 78 % респондентов ответили положительно, 5% отрицательно и 17% воздержались от ответа. Заполняют ЖК 39% врачей, не заполняют и не всегда заполняют 55 % и 6 % соответственно. Несмотря на то, что 78% респондентов отметили важность заполнения «желтых карт», на практике 55 % не заполняют карту сообщения.

Заключение. Побочные действия ЛП встречаются в практике врача. Малое количество «желтых карт» не говорит об отсутствии побочного действия лекарственного средства, а скорее о недостаточном их заполнении. Неосведомленность врачей, «боязнь административных мер», «показаться некомпетентным» при заполнении карт сообщений нежелательной побочной реакции (НПР), требует проведения школ и семинаров в медицинских организациях

Ключевые слова: педиатрия, желтая карта, лекарственное средство, респонденты, нежелательная побочная реакция

Ж.Х. Исангужина¹, ORCID: 0000-0002-7557-8486

А.З. Мусина¹ 0000-0003-4603-2131

Г.А. Кульдеева¹, ORCID: 0000-0003-0081-0700

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

БАЛАЛАР СТАЦИОНАРЫНДАҒЫ ДӘРІГЕРЛЕР ТӘЖІРИБЕСІНДЕГІ «САРЫ КАРТА»

Түйін:

Өзектілігі. Науқас балалардың қауіпсіздігін сақтау медициналық, әлеуметтік және экономикалық мәселе ғана емес, сонымен бірге ұлттың қауіпсіздігін сақтаудың маңызды бөлігі болып табылады. Балалардағы дәрілік заттарға мүмкін болатын жанама реакциялармен байланысты қауіп-қатерлер, анағұрлым тиімді бақылау қажеттілігін көрсетеді.

Мақсаты. Дәрігерлер арасында «сары картаның» толтырылу деңгейін анықтау мақсатында сауалнама жүргізу.

Зерттеу материалы және әдісі. Зерттеу 2023 жылдың қыркүйек айында Ақтөбе қаласының балалар стационарлары базасында 120 дәрігерге сауалнама жүргізіліп, білім деңгейлері мен дәрілік заттардың жанама әсерлеріне хабарлау карталарын толтырылуы анықталды.

Нәтижелері. Дәрілік заттар тағайындалғаннан кейін жанама реакциялардың болуы сауалнамаға қатысқан респонденттердің тәжірибесінде 49% - да кездескен, 51% - да кездеспеген. Жанама әсерлердің пайда болу сипаты 30% бөртпемен, 40% - сұйық нәжіспен, 9% - құсықпен, 16% - ісікпен, 7% - құрысумен, 9% «басқа» белгілермен: іштің ауырсынуы, қан кету, гипертермия байқалған. Жағымсыз әсерлер анықталған дәрілік препараттар топтары: 40% антибиотиктер, 15% вирусқа қарсы, 12% антипиретиктер, 22% жөтелге қарсы шырындар, 7% стероидты емес қабынуға қарсы және антикоагулянттар, «басқалар» категориясы 4% құрады (инфузиялық ерітінділер, В тобының витаминдері). Дәрігерлердің 192-1/у (СК) формасы туралы хабардар, олардың 44% клиникалық фармакологтан, әдебиеттен 30%, әріптестерінен 24% біледі, білмейтіні және 2% жауап беруге қиналады. Сауалнамаға

қатысқандардың пікірінше, 78%-ы СК толтыруды қажет деп санайды, 5%-ы қажет емес деп санайды, 17%-ы бұл сұраққа жауап берген жоқ. Дәрігерлердің 39%-ы "СК" толтырады, 55% толтырмайды, тұрақты түрде толтырмайтыны 6%-ды құрады. 78% респондент «сары карта» толтыруды маңызды деп санайды, практикада 55% хабарлама картаны толтырмайды.

Қорытынды. «Сары карталардың» санының аз болуы препараттың жанама әсерінің жоқтығын емес, олардың жеткіліксіз толтырылуын көрсетеді. Дәрігерлердің хабардар болмау, «әкімшілік шаралардан қорқу», жағымсыз жанама реакциялар (ЖЖР) туралы хабарлау карталарын толтыру кезінде «біліксіз болып көріну», медициналық ұйымдарда, мектептерде семинарларды ұйымдастыруды қажет етеді.

Түйінді сөздер: педиатрия, сары карта, дәрілік заттар, респонденттер, жағымсыз жанама реакциялар

Z. Issanguzhina, ORCID: 0000-0002-7557-8486

A.Z. Mussina ORCID:0000-0003-4603-2131

G. Kuldeyeva, ORCID: 0000-0003-0081-0700

¹West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan

THE 'YELLOW CARD' IN THE PRACTICE OF CHILDREN'S HOSPITAL DOCTORS'

Resume:

Relevance. The well-being of ailing children is not only a medical, social and economic problem, but is intricately tied to the national security of a country. The risks associated with possible adverse reactions to medicines in children emphasize the urgency of the need for stronger monitoring.

Objective. Conducting a survey among doctors to determine the filling level in the "Yellow card".

Materials and methods. The study was conducted by surveying 120 doctors in September 2023 on the basis of children's hospitals in Aktobe, which revealed the knowledge level and proficiency in completing adverse drug reaction report cards.

Results. The ADRs in the practice of respondents was found in 49%, and were not encountered by 51% of doctors. Adverse reactions included rash in 30% of cases, watery stool in 40%, vomiting in 9%, swelling in 16%, seizures in 7%, and 9% of respondents reported "other" categories, such as lethargy, abdominal pain, bleeding, and hyperthermia. Among the groups of drugs causing adverse reactions, antibiotics accounted for 40% of cases, antivirals for 15%, antipyretics for 12%, cough syrups for 22%, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and anticoagulants for 7%, and the "other" category represented 4% (infusion solutions, B-group vitamins).

The 192-1/y (YC) form is known from a clinical pharmacologist in 44% of cases, literature in 30%, and colleagues in 24%, while 2% are unsure or do not know. When asked about the importance of filling out the YC, 78% of respondents answered positively, 5% negatively, and 17% refrained from answering. 39% of doctors fill out the YC, while 55% do not fill it out at all, and 6% do so inconsistently. Despite the fact that 78 % of respondents noted the importance of filling out "yellow cards", in practice 55 % do not fill out the reporting card.

Conclusion. Adverse drug reactions are found in clinical practice. A small number of "Yellow Cards" does not indicate the absence of such reactions, but rather indicates insufficient reporting. Addressing doctors' unawareness, "fear of administrative measures", "seem incompetent" when filling out undesirable adverse reaction protocols, necessitates the implementation of educational initiatives such as workshops and seminars within medical organizations.

Keywords: pediatrics, yellow card, medicinal product, respondents, adverse drug reaction

Введение. При приёме лекарственных средств (ЛС), предназначенных для профилактики или лечения заболеваний, существуют риски, в виде неблагоприятных реакций, которые могут нанести серьезный вред пациентам [1,2,3]. К моменту регистрации новое лекарство проходит испытания на ограниченных группах пациентов в «искусственных» условиях, когда используются определенные жесткие критерии подбора испытуемых. Как правило, в эти группы не входят дети [4,5,6,7]. Поэтому постоянное осуществление врачами мониторинга побочных эффектов при применении лекарственных препаратов в педиатрии является чрезвычайно важным аспектом [2,6,8,9]. Безопасность больных детей не только важная медицинская, социальная и экономическая проблема, но также является важной составной частью национальной безопасности страны. Риски, связанные с возможными неблагоприятными реакциями на лечебное средство, подчеркивают актуальность необходимости более эффективного мониторинга [10,11,12,13].

Статистика, предоставленная Всемирной организацией здравоохранения и Национальной академией наук США, свидетельствует о том, что медицинские ошибки, включая неправильный выбор или дозировку лекарств, приводят к серьезным последствиям, в том числе смерти. По данным Всемирной организации здравоохранения (2020) смерть от лекарств стоит на пятом месте, догоняя заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем, онкологию и травматизм. Каждый третий случай госпитализации связан с опасными непредвиденными эффектами лекарственных средств [14]. По данным Национальной академии наук США каждый год в больницах США из-за медицинских ошибок погибают от 44 до 98 тысяч человек [15]. Также актуальность темы подчеркивается новыми нормативными актами, такими как приказ Министра здравоохранения РК от 23 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-320/2020, утверждающий Правила проведения фармаконадзора ЛС и мониторинга побочных действий [1,11,12]. Это подчеркивает важность внимания к мониторингу нежелательных реакций, применяемых препаратов среди медицинских работников.

Эффективный мониторинг одна из актуальных задач фармаконадзора: выявление, оценка и предотвращение проблем, связанных с медикаментозными средствами, с целью обеспечения защиты здоровья населения и повышения безопасности пациентов. Врачи, как главные источники спонтанных сообщений (желтая карточка) о непредвиденных эффектах (форма 192-1/у), играют ключевую роль в этом процессе. «Желтая карта» - карта сообщению побочном действии, серьезном побочном действии и отсутствии эффективности лекарственного средства [1,10,13].

Уровень заполнения желтых карт (ЖК) недостаточен по Казахстану, хотя есть тенденция к росту, так согласно данным Фармаконадзора РК по городу Актобе в 2015 году заполнено всего три ЖК, в 2020 г зафиксировано 136, в 2021 г – 126 карт сообщений [16]. По другому обстоят дела в педиатрической практике, где не заполнено ни одной ЖК за 2015-2017 г.г. И только с 2018 г идет положительная динамика в заполнении ЖК, что еще раз доказывает актуальность данной проблемы в педиатрической практике.

Таким образом, актуальность данной темы не только связана с заботой о здоровье пациентов, но и с неотложной необходимостью совершенствования системы фармаконадзора для обеспечения безопасности и эффективности лечения детей, где ключевую роль играют врачи детской практики [3,4,6,7,8].

Цель исследования: проведение анкетирования среди врачей для выявления уровня заполнения ЖК.

Материалы и методы. Исследование проводилось путем анкетирования, с помощью специально разработанного опросника. Анкета содержала 14 вопросов, из них два вопроса открытого типа, где им предлагалось ввести свои варианты ответов. В анкету включены следующие вопросы: Были ли в Вашей практике побочные явления после назначения медикаментозного средства у детей?; Какие реакции вы часто выявляли в виде (сыпь, жидкий стул, одышка, рвота, отеки, судороги, другое)?; В каком возрасте часто встречаются нежелательные реакции лекарственных препаратов?; Ваша тактика при выявлении непредвиденном эффекте, реакции?; Информирете ли вы пациентов о побочных реакциях принимаемых препаратов?; Информирете ли вы пациента о режиме приема лекарственных препаратов?; Знаете ли вы Приказ от 23 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-320/2020 «Об утверждении правил проведения фармаконадзора и мониторинга безопасности, качества и эффективности медицинских изделий»; Знаете ли вы форму 192-1/у «желтая карточка»?; Были ли в Вашей практике случаи отсутствия эффективности лекарственного препарата?; Ваше мнение: Важно ли заполнение «желтых карточек»?; Заполняете ли вы «желтую карточку»?

Анонимное анкетирование проведено в сентябре 2023 г. на базе детских стационаров г. Актобе, включало опрос выявления уровня знаний и заполнения карт сообщений о побочном действии, серьезном нежелательным действии и отсутствии эффективности лекарственного средства 120 практическими врачами различных детских специальностей.

Результаты исследования: В ходе изучения данных анкетирования, проведенного в рамках настоящего исследования, установлено, что опрошенный контингент на 70% был представлен женщинами и на 30% - мужчинами. Возрастной состав респондентов: 26 - 40лет 22%, 40 - 50 год -33%, старше 50лет-45%. Доля врачей, которые имеют большой опыт работы в медицинской организации более 10 лет составил 45 % случаев, имели стаж работы от 6 до 10 лет 15% и до 5 лет 40% случаев соответственно (таблица 1).

Таблица 1 - Распределение респондентов по полу и возрасту на момент анкетирования

Возраст	Абсолютное число			%		
	Всего	М	Ж	Всего	М	Ж
26-40 лет	26	12	24	22	10	20
40-50 лет	40	6	26	33	5	22
Старше 50 лет	54	18	34	45	15	28
Всего	120	36	84	100	30	70

Принимавшие участие в анкетировании 120 врачей были специалистами различных специальностей: в 40% случаев педиатрами, 20%-детскими хирургами, 15% детскими инфекционистами, 5% кардиологами, 10% случаях неонатологами и кардиохирургами (рисунок 1).

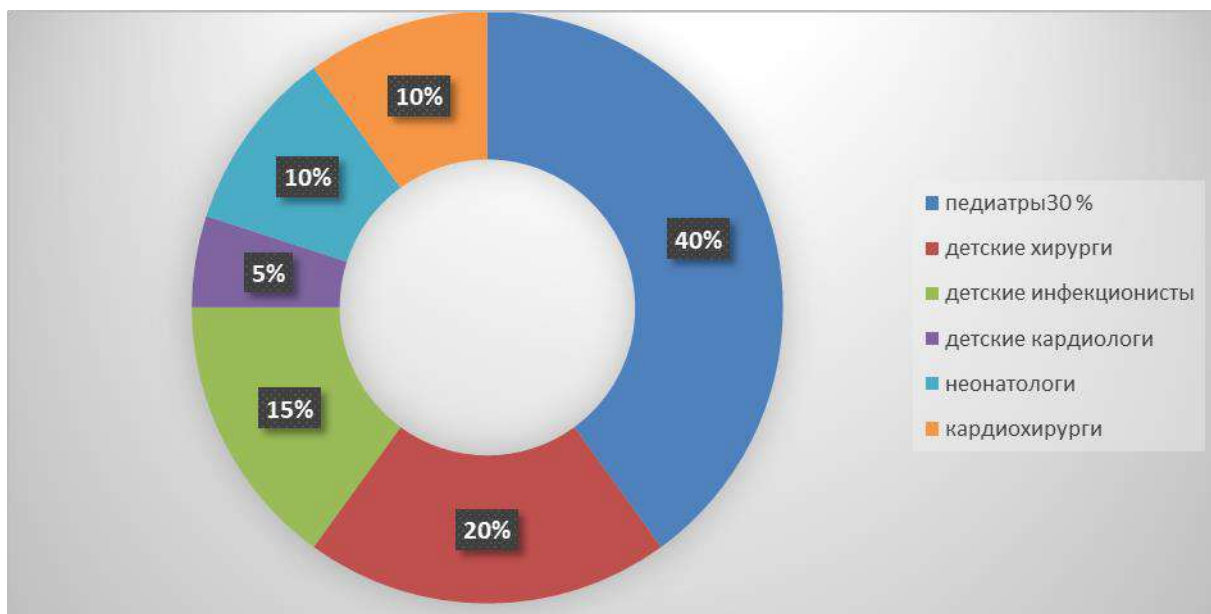


Рисунок 1 – Распределение респондентов по специальностям на момент анкетирования

Наличие нежелательной реакции лекарственного препарата в практике респондентов встречалось у 74 (62 %), не встречалось у 26 (38 %) врачей. Побочные реакции проявлялись в 40 % случаев жидким стулом, 30 % - сыпью, 12 % - одышкой, 9 % - рвотой, 16 % - отеками, 7 % - судорогами, а 9 % опрошенных отметили категорию «другие», такие как: заторможенность, боль в животе, кровотечение, гипертермия.

В перечне групп препаратов, вызвавших непредвиденный результат, отмечены: в 40 % случаев на антибиотики, 15 % на противовирусные, 12 % на антипиретики, 22 % на сиропы от кашля, 7 % случаев на нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и антикоагулянты, категория «другие» составило 4 % (среди них можно отметить инфузионные растворы, витамины групп В), рисунок 2.

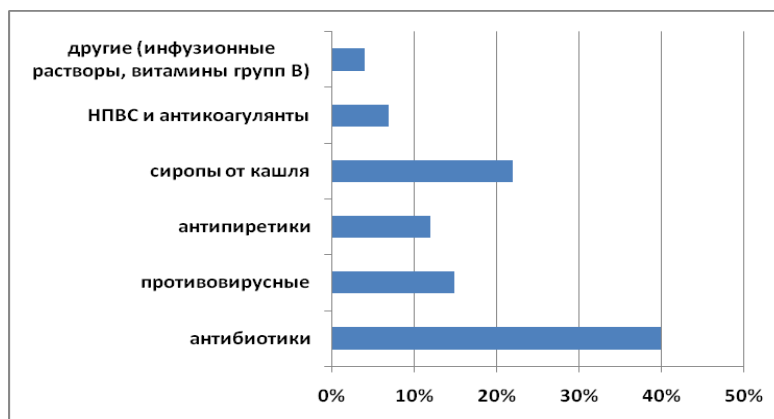


Рисунок 2 – Частота побочных реакций препаратов, указанных респондентами в анкетах

Среди антибиотиков чаще отмечен ампициллин, амоксилав, цефазолин, цеф 3. На вопрос - В каком возрасте часто встречаются нежелательные реакции медикаментозных средств? Ответило детей в возрасте 2 месяца-3 года 52 (43) % респондентов, 40 (33 %) опрошенных 8-10 лет, в анкете указали детей в возрасте 12 -18 лет 28 (24 %) врачей. При выявлении побочных реакций на препараты в 88 % случаев врачи отменяют лекарственный препарат, делают запись в амбулаторной карте и в 12 % случаев сообщают заведующему отделению. При вопросе - Информирете ли вы пациентов о непредвиденном эффекте назначаемых препаратов? 10 % (12) респондентов ответило - да, информирую, всегда; не информируют в 38% (46) случаев, и 52 % (62) врачей информируют, если есть возможность. Большинство опрошенных 62 (52 %) человека не знало о необходимости заполнения извещений о подозреваемой нежелательной побочной реакции (НПР) лечебного средства.

При опросе респонденты отметили, что не информируют пациента о режиме приема лекарственного препарата, так, как изложено в инструкции по применению ЛС, мотивируя тем, что нет времени для информирования и только 15 % (18) опрошенных считают это компетенцией врача и необходимым, если препарат последнего поколения.

Приказ от 23 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-320/2020 знали лишь 53 (43 %) врача. О форме 192-1/у (ЖК) знают от клинического фармаколога в 44 %, из литературы 30 %, от коллег 24 % случаев, не знают и затрудняются ответить в 2 % случаев. На вопрос о важности заполнения ЖК 78 % (94) респондентов ответили положительно, 5 % (6) отрицательно и 17 % (20) воздержались от ответа. За всю свою клиническую практику лишь 39 % (47) врачей заполняют ЖК, не заполняют и не всегда заполняют 55 % (66) и 6 % (7) соответственно, рисунок 3.

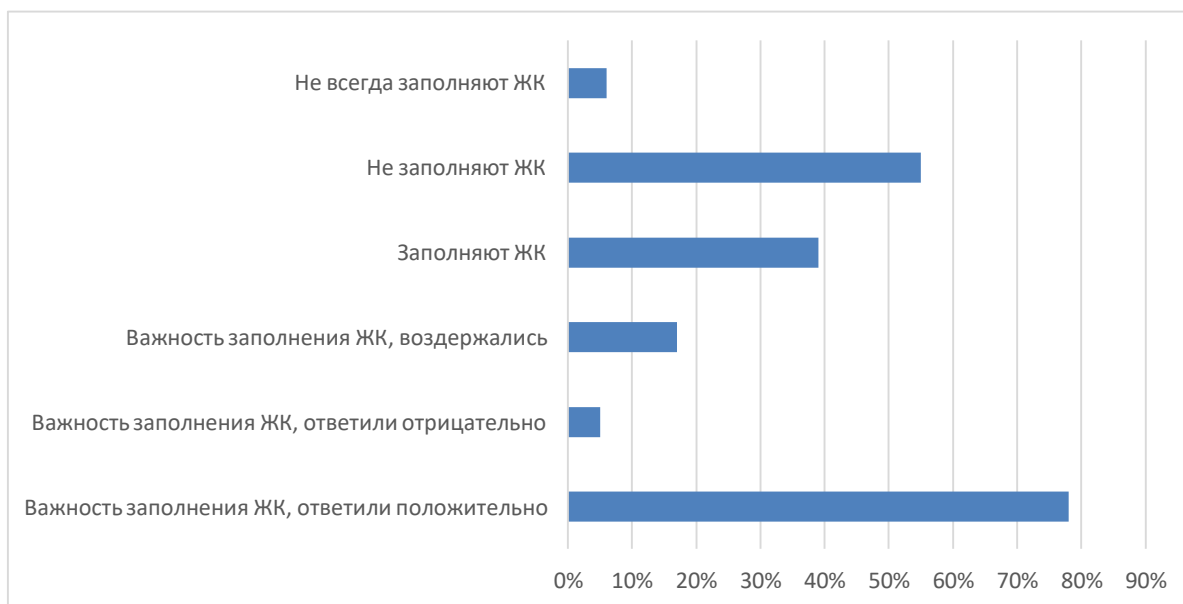


Рисунок 3 – Выявление уровня заполнения ЖК респондентами – врачами детских специальностей

Обсуждение результатов исследования: В этом исследовании опрошенный контингент был в большей половине представлен женщинами, и это не удивительно, так как в педиатрии большее количество врачей женского пола, так в исследовании Березкиной Е.Н. женщины составили 93,3 % [8]. В возрастном составе преобладал возраст больше 51 года и стаж более 10 лет, что также закономерно и подтверждает факт того, что не маловажно для исследования, при таком большом стаже работы, вероятность побочных реакций лекарственных препаратов во врачебной практике возрастает. Факт возникновения НПР во врачебной практике указывали более половины анкетированных 74 (62 %) человек. Опрошенные отметили, что чаще всего НПР возникали при применении: в 40 % случаев антибиотиков, 15 % противовирусных, 12 % антипиретиков, 22 % сиропов от кашля, 7 % случаев на НПВП и антикоагулянтов, что согласуется с литературными данными (так, в работе автора Л.В.Тарасовой выявлено, что наиболее частой причиной развития НПР, по мнению докторов Чувашской республики, являлись антибактериальные препараты, НПВС и антигипертензивные средства и проявлялись они в виде поражения кожных покровов (32%), желудочно - кишечного тракта (10%), сердечно-сосудистой (10%) и нервной систем (10%) [17]. Анонимное анкетирование практикующих опрошенных врачей лечебно-профилактических учреждений Волгоградской области, показало, что чаще всего НПР возникали при применении: антибактериальных препаратов (47,72 % ответов), нестероидных противовоспалительных средств (22,46 %), гормональных препаратов (7,72 % ответа [13].

Интересно, что врачи всех специальностей указали одни и те же фармакологические группы препаратов, ставших причиной НПР.

Стоит отметить тот факт, что врачи чаще всего в своей клинической практике сталкиваются с НПР типа «В», то есть связанные с фармакологическим действием препаратов, следовательно, их можно прогнозировать и предотвратить. Так, по данным анкетирования, НПР со стороны желудочно-кишечного тракта возникают в (40 %) случае, реже со стороны дыхательной системы 12 %, в 36 (30 %) ответах – в структуре НПР занимают аллергические реакции (НПР типа «А»).

Чаще всего встречаются нежелательные реакции лечебных средств в 43% случаев у детей в возрасте от 2 месяцев до 3 лет, что также не противоречит исследованиям зарубежных ученых [4].

Лишь 15 % (18) врачей информируют пациента о медикаментозном препарате, используя инструкцию, в которой есть данные о побочных действиях, знание которых позволяет прогнозировать и предупреждать НПР, так в исследовании Очаковской И.Н, 2018 г – 19 % опрошенных практически безошибочно знают нормативную документацию и принципы работы с инструкциями по применению ЛС [18].

Большинство опрошенных 94 (78 %) врача считает важным выявление и регистрацию НПР, но несмотря на это низкая заполнение ЖК, всего 47 (39 %) врачей заполняют ЖК. Причинами своей низкой активности по заполнению карт-извещений о НПР врачи назвали: «загруженность бумажной работой» – 28 (23 %) ответов, а 23 (19 %) опрошенных считали, что спонтанное сообщение об НПР может стать основанием для профессионального разбирательства или преследования врача. И только некоторые врачи 7 (6 %) человек, не считают важным сообщать факт возникновения НПР. В работах иностранных коллег (Нигерия, Индия, Пакистан), медицинские работники в значительной степени знают о фармаконадзоре, но демонстрируют низкий уровень знаний о концепции фармаконадзора [19,20,21].

Анкетирование медицинских работников показало, что 43 % (52) проходили обучение рациональному использованию ЛС, благодаря наличию в штате больницы клинического фармаколога, в других случаях детские врачи руководствовались информацией из рекламы, от представителей фармацевтических компаний и из Интернета.

Заключение. Нежелательные реакции лекарственных препаратов встречаются в практике врача. Малое количество «желтых карт» не говорит об отсутствии побочного действия лекарственного средства, а скорее, о недостаточном их заполнении. Несмотря на то, что 78% респондентов отметили важность заполнений «желтых карт», на практике 55 % не заполняют карты сообщений, о побочном действии, серьезном побочном действии и отсутствии эффективности лекарственного средства. В целом анкетирование показало позитивное отношение врачей к проводимой работе по мониторингу безопасности медикаментозных средств. Отмечается их готовность к сотрудничеству с Фармконадзором РК по выявлению и регистрации НПР. В то же время отмечается недостаточная осведомленность врачей, «боязнь административных мер», «показаться некомпетентным» при заполнении карт сообщений НПР, что требует проведения школ и семинаров в медицинских организациях. В этом не маловажную роль принадлежит клиническому фармакологу, который может улучшить положение в заполнении карт-извещений о подозреваемых НПР в педиатрии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Кузденбаева Р.С. Фармаконадзор и мониторинг побочных действий лекарственных средств в Республике Казахстан. *Фармаконадзор и фальсификация*. 2012;04(131):11-13.
- 2 Исангузина Ж.Х., Шильманова А.Б., Нургалиев Н.М., Исмамбетова Г.К., Тест активации базофилов *in vitro* в диагностике гиперчувствительности к лекарственным препаратам. *Главврач*. 2022;7:34-35. DOI: 10.33920/med-03-2207-10
- 3 Elzagallaai A.A., MjeGreffRieder M.J. Adverse Drug Reactions in Children: The Double-Edged Sword of Therapeutics. *ClinPharmacolTher*. 2017; DOI: 10.1002/cpt.677.
- 4 Gore R., Chugh P.K., Tripathi C.D., Lhamo Y., Gautam S. Pediatric Off-Label and Unlicensed Drug Use and Its Implications. *CurrClinPharmacol*. 2017;12(1):18-25. DOI:10.2174/1574884712666170317161935. PMID: 28322168 Review.
- 5 Hoppu K. Essential Medicines for Children. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101(6):718-720. DOI: 10.1002/cpt.661.
- 6 Watanabe H., Nagano N., Tsuji Y., Noto N., Ayusawa M., Morioka I. Challenges of pediatric pharmacotherapy: A narrative review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics. *Eur J ClinPharmacol*. 2023; DOI:10.1007/s00228-023-03598-x. Review.
- 7 Gotta V., van den Anker J., Pfister M. Understanding and reducing the risk of adverse drug reactions in pediatric patients. *Ther Umsch*. 2015;72(11-12):679-86. DOI:10.1024/0040-5930/a000737
- 8 Березкина Е.Н. Результаты анкетирования врачей детской больницы. *Современные научные исследования и разработки*. 2018;(7):41-5.
- 9 BalbaleS.N., Davis T.L., BlakeS.C., CloseS., SullivanG.A., ReiterA.J., HuA.J., SmithC.J., WilberdingM.J., JohnsonJ.K., HollJ.L., RavalM.V. A mixed-method approach to generate and deliver rapid-cycle evaluation feedback: lessons learned from a multicenter implementation trial in pediatric surgery. *Implement Sci Commun*. 2023;4(1):82. DOI:10.1186/s43058-023-00463-x
- 10 Кузденбаева Р.С. Фармаконадзор и фальсификация лекарственных средств. биосимиляры: настоящее и будущее. *Фармация Казахстана*. 2014;5(156):9-12
- 11 Мусина А.З. Сейтмаганбетова Н.А. Жамалиева Л.М. Смагулова Г.А. Гржибовский А.М. Индикаторы оценки рациональности лекарственной терапии. *Наука и Здоровоохранение*. 2016;2:29-46
- 12 Staniszewska A., Dąbrowska-Bender M., Olejniczak D., Duda-Zalewska A., Bujalska-Zadrożny M. *Patient Prefer Adherence*. 2016;11:47-53. DOI:10.2147/PPA.S117572
- 13 Смушева О.Н., Горбатенко В.С., Соловкина Ю.В., Шаталова О.В. Эффективность мониторинга безопасности лекарственных средств в регионе. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2012;8(4):910-914.
- 14 <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>
- 15 Симонян Р.З. Юридические аспекты врачебных ошибок и их правовые последствия. *TheScientificHeritage*. 2020;57:22-24
- 16 https://www.ndda.kz/pages/mobilnoe-prilozhenie_1622546031
- 17 Тарасова Л.В., Жучкова С.М., Бусалаева Е.И. Информированность врачей Чувашской республики о проблеме неблагоприятных побочных эффектов лекарственных средств. *Медицинский альманах*. 2017;1(46):91-94
- 18 Очаковская И. Н., Дурлештер В. М., Ни О. Г., Шабанова Н. Е. Результаты анкетирования врачей хирургического профиля по вопросам безопасности фармакотерапии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018;25(6):127-34.
- 19 TandonV.R., MahajanV., KhajuriaV., GillaniZ. Under-reportingofadversedrug reactions: a challenge for pharmacovigilance in India. *Indian J Pharmacol*. 2015 Jan-Feb;47(1):65-71. DOI:10.4103/0253-7613.150344
- 20 Gahr M., Eller J., Connemann BJ. Subjective Reasons for Non-Reporting of Adverse Drug Reactions in a Sample of Physicians in Outpatient Care.Schönfeldt-LecuonaC. *Pharmacopsychiatry*. 2016;49(2):57-61. DOI:10.1055/s-0035-1569291.
- 21 Adisa R., Omitogun TI. Awareness, knowledge, attitude and practice of adverse drug reaction reporting among health workers and patients in selected primary healthcare centres in Ibadan, southwestern Nigeria. *BMC HealthServRes*. 2019;19(1):926

REFERENCES

- 1 KuzdenbaevaR.S. Farmakonadzor i monitoring pobochnyh dejstvij lekarstvennyh sredstv v Respublike Kazahstan. *Farmakonadzor i fal'sifikacija*. 2012;04(131):11-13.
- 2 Issanguzhina Zh.H., Shil'manova A.B., Nurgaliev N.M., Ismambetova G.K. Test aktivacii bazofilov *in vitro* v diagnostike giperchuvstvitel'nosti k lekarstvennym preparatam. *Glavvrach*. -2022;7:34-35. DOI: 10.33920/med-03-2207-10
- 3 Elzagallaai A.A., MjeGreff Rieder M.J. Adverse Drug Reactions in Children: The Double-Edged Sword of Therapeutics. *Clin Pharmacol Ther*. 2017; DOI: 10.1002/cpt.677.

- 4 Gore R., Chugh P.K., Tripathi C.D., Lhamo Y., Gautam S. Pediatric Off-Label and Unlicensed Drug Use and Its Implications. *Cur Clin Pharmacol*. 2017;12(1):18-25. DOI:10.2174/1574884712666170317161935.PMID: 28322168 Review.
- 5 Hoppu K. Essential Medicines for Children. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101(6):718-720. DOI: 10.1002/cpt.661.
- 6 Watanabe H., Nagano N., Tsuji Y., Noto N., Ayusawa M., Morioka I. Challenges of pediatric pharmacotherapy: A narrative review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics. *Eur J Clin Pharmacol*. 2023; DOI:10.1007/s00228-023-03598-x. Review.
- 7 Gotta V., van den Anker J., Pfister M. Understanding and reducing the risk of adverse drug reactions in pediatric patients. *Ther Umsch*. 2015;72(11-12):679-86. DOI:10.1024/0040-5930/a000737
- 8 Berezkina E. N. Rezul'taty anketirovaniya vrachej detskoj bol'nicy. *Sovremennye nauchnye issledovanijai razrabotki*. 2018;(7):41-5.
- 9 Balbale S.N., Davis T.L., Blake S.C., Close S., Sullivan G.A., Reiter A.J., Hu A.J., Smith C.J., Wilberding M.J., Johnson J.K., Holl J.L., Raval M.V. A mixed-method approach to generate and deliver rapid-cycle evaluation feedback: lessons learned from a multicenter implementation trial in pediatric surgery. *Implement Sci Commun*. 2023;4(1):82. DOI:10.1186/s43058-023-00463-x
- 10 Kuzdenbaeva R.S. Farmakonadzor i fal'sifikacija lekarstvennyh sredstv. biosimiljary: nastojashhee i budushhee. *Farmacija Kazahstana*. 2014;5(156):9-12
- 11 Mussina A.Z., Sejtmanbetova N.A., Zhamaliev L.M., Smagulova G.A., Grzhibovskij A.M. Indikatory ocenki racional'nosti lekarstvennoj terapii. *Nauka i Zdravooхранenie*. 2016;2:29-46.
- 12 Staniszewska A., Dąbrowska-Bender M., Olejniczak D., Duda-Zalewska A., Bujalska-Zadrożny M. *Patient Prefer Adherence*. 2016;11:47-53. DOI:10.2147/PPA.S117572
- 13 Smuseva O.N., Gorbatenko V.S., Solovkina Yu.V.Ю., Shatalova O.V. Effektivnost' monitoring bezopasnosti lekarstvennykh sredstv v regione. *Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal*. 2012;8(4):910-914
- 14 <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>
- 15 Simonyan R.Z. Yuridicheskie aspekty vrachebnykh oshibok i ikh pravovye posledstviya. *The scientific heritage*. 2020;57:22-24
- 16 https://www.ndda.kz/pages/mobilnoe-prilozhenie_1622546031
- 17 Tarasova L.V., Zhuchkova S.M., Busalaeva E.I. Informirovannost' vrachei Chuvashskoi respubliki o problem neblagopriyatnykh pobochnykh effektov lekarstvennykh sredstv. *Meditsinskii' manakh*. 2017;1(46):91-94.
- 18 Ochakovskaja I. N., Durlshter V. M., Ni O. G., Shabanova N. E. Rezul'taty anketirovaniya vrachej hirurgicheskogo profilja po voprosam bezopasnosti farmakoterapii. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018;25(6):127-34.
- 19 Tandon V.R., Mahajan V., Khajuria V., Gillani Z. Under-reporting of adverse drug reactions: a challenge for pharmacovigilance in India. *Indian J Pharmacol*. 2015 Jan-Feb;47(1):65-71. DOI:10.4103/0253-7613.150344
- 20 Gahr M., Eller J., Connemann BJ. Subjective Reasons for Non-Reporting of Adverse Drug Reactions in a Sample of Physicians in Outpatient Care. Schönfeldt-Lecuona C. *Pharmacopsychiatry*. 2016;49(2):57-61. DOI:10.1055/s-0035-1569291.
- 21 Adisa R., Omitogun TI. Awareness, knowledge, attitude and practice of adverse drug reaction reporting among health workers and patients in selected primary healthcare centres in Ibadan, southwestern Nigeria. *BMC Health Serv Res*. 2019;19(1):926

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 авторе:

Исангужина Ж.Х., к.м.н., доцент кафедры детских болезней №2, Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, Актобе, Республика Казахстан, ORCID: 0000-0002-7557-8486, тел 8-702-188-96-58 e-mail: gamilia04@mail.ru

Мусина А.З., PhD, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии, Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, Актобе, Республика Казахстан, ORCID: 0000-0003-4603-2131, тел 8-777-965-01-49 e-mail: bacocho@mail.ru

Кульдеева Г.А., ассистент каф кафедры детских болезней №2, Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, Актөбе, Республика Казахстан, ORCID: 0000-0003-0081-0700, тел 8-702-673-40-95, e-mail: gulmira8011@mail.ru

Information about authors:

Issanguzhina Zhamilya– Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of children's diseases No. 2, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Actobe, Republic of Kazakhstan. ORCID: 0000-0002-7557-8486

Mussina A.Z., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University Aktobe, Republic of Kazakhstan, ORCID: 0000-0003-4603-2131, tel 8-777-965-01-49 e-mail: bacocha@mail.ru

Kuldeyeva Gulmira–Assistant of the Department of children's diseases No. 2, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Actobe, Republic of Kazakhstan. ORCID: 0000-0003-0081-0700, tel 8-702-673-40-95, e-mail: gulmira8011@mail.ru

Авторлар туралы мәліметтер:

Исангужина Ж.Х., Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің №2 балалар аурулары кафедрасының доценті, м.ғ.к., Ақтөбе қ., Қазақстан Республикасы, ORCID: 0000-0002-7557-8486, тел 8-702-188-96-58, e-пошта: gamilia04@mail.ru

Мусина А.З., Марат Оспанова тындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің фармакология, клиникалық фармакология кафедрасының доценті, PhD, Ақтөбе қ., Қазақстан Республикасы, ORCID: 0000-0003-4603-2131, тел 8-777-965-01-49 e -пошта: bacocha@mail.ru

Кульдеева Г.А., Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің №2 балалар аурулары кафедрасының ассистенті, Ақтөбе қ., Қазақстан Республикасы, ORCID: 0000-0003-0081-0700, тел 8-702-673-40-95, e-пошта: gulmira8011@mail.ru

Алынды: 12.01.2024 Қабылданды: 04.06.2024 Онлайн жарияланды: 29.06.2024

УДК 616.43-056.52

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.14.50.009](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.14.50.009)

А.А.Турманбаева¹, Г.О. Нұсқабаева¹, К.Ж. Садыкова¹, Е.Ф. Саруаров¹, Д.Б. Неметова¹, Д.Н. Айдарбекова¹

¹Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университет¹, Түркістан, Қазақстан

МЕТАБОЛИЗМДІК СИНДРОМЫ БАР АДАМДАРДА ТАМАҚТАНУ ТӘРТІБІ МЕН ӨМІР САЛТЫ БҰЗЫЛЫСТАРЫНЫҢ РӨЛІ (ӘДЕБИ ШОЛУ)

Түйін: Қазіргі таңда медицинада метаболизмдік синдром өзекті мәселе болып қала береді және ол жыл сайын жасару тенденциясында. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының сарапшылары метаболизмдік синдромды «XXI ғасырдың пандемиясы» деп сипаттады. Метаболизмдік синдром - ересек популяциялар арасында таралуы жоғары және бүкіл әлем бойынша қоғамдық денсаулық сақтау жүйелері үшін жоғары шығындары бар кардиометаболикалық қауіп факторларының бірі. ДДҰ деректері бойынша ересек популяцияда МС жиілігі 20-40% құрайды, ал келесі 20 жылда ол 50% артуы мүмкін. Метаболизмдік синдромның жоғары жиілікте таралуына байланысты оны ерте анықтау асқынуларды уақтылы алдын алуды үшін үлкен маңызға ие.

Зерттеудің мақсаты: метаболизмдік синдромның дамуындағы тамақтану бұзылыстарының, өмір салтының рөлін зерттеу үшін әдебиеттерге шолу жасау.

Іздеу стратегиясы. Әдебиеттерді шолу барысында PubMed, Medline, Google Scholar, Embase, Web of Science ғылыми дерекқорларынан 2018 жылдан 2024 жылға дейін жарияланған мақалалар талданды. Іздеу үшін "метаболикалық синдром", "семіздік", "гиподинамия", "тамақтану тәртібі", "тамақтану режимі", "салауатты өмір салты" кілт сөздері қолданылды.

Ғылыми мақалаларға талдау жасау барысында метаболизмдік синдромы бар адамдардың тамақтану тәртібі және өмір салты бұзылыстарының байланысы бар екендігі анықталды.

Метаболизмдік синдромның (МС) анықтамасы оның әмбебап критерийлерін белгілеудегі қиындықтарға байланысты жылдар бойы бірнеше өзгерістерге ұшырады. Аталған синдроммен тығыз байланысты асқынулары жүрек-қан тамырлары аурулары және 2 типті қант диабеті болғандықтан, реттелетін факторлар ретінде тамақтану тәртібі мен өмір салтын модификациялау арқылы метаболизмдік синдромы бар науқастарды жеке ерекшеліктерге бағытталған персонализацияланған тактика және асқынуларын алдын алу өзіндік септігін тигізеді.

Түйінді сөздер: метаболизмдік синдром, семіздік, гиподинамия, тамақтану тәртібі, диета, салауатты өмір салты.

А.А. Турманбаева¹, Г.О. Нускабаева¹, К.Ж. Садыкова¹, Е.Ф. Саруаров¹, Д.Б. Неметова¹, Д.Н. Айдарбекова¹

¹Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясауи
Туркестан, Казахстан

РОЛЬ НАРУШЕНИЙ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ И ОБРАЗА ЖИЗНИ У ЛИЦ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Резюме: На сегодняшний день метаболический синдром остается актуальной проблемой в медицине и молодеет каждым годом. Эксперты Всемирной организации здравоохранения назвали метаболический синдром (МС) «пандемией XXI века». Метаболический синдром (МС) является одним из кардиометаболических факторов риска, имеющим высокую распространенность среди взрослого населения и высокую стоимость для систем общественного здравоохранения во всем мире. По данным ВОЗ частота МС среди взрослого населения составляет 20-40% и может увеличиться на 50% в ближайшие 20 лет. В связи с высокой распространенностью метаболического синдрома его раннее выявление имеет большое значение для своевременной профилактики осложнений.

Цель исследования: Проведение обзора литературы для изучения роли нарушений пищевого поведения, образа жизни в развитии метаболического синдрома.

Стратегия поиска. В ходе обзора литературы были проанализированы статьи из научных баз данных Pubmed, Medline, Google Scholar, Embase, Web of Science, опубликованные с 2018 по 2024 годы. Для поиска были использованы ключевые слова: «метаболический синдром», «ожирение», «гиподинамия», «пищевое поведение», «режим питания», «здоровый образ жизни».

Литературный обзор научных статей показал, что нарушения пищевого поведения и образа жизни играют значимую роль в развитии метаболического синдрома.

Определение метаболического синдрома (МС) за прошедшие годы претерпело несколько изменений из-за трудностей с установлением его универсальных критериев. Наиболее грозными осложнениями, тесно связанными с метаболическим синдромом, являются сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет 2 типа, поэтому персонализированная тактика ведения пациентов с метаболическим синдромом путем коррекции пищевого поведения, диеты, образа жизни как модифицируемых факторов способствует предупреждению осложнений.

Ключевые слова: метаболический синдром, ожирение, гиподинамия, пищевое поведение, режим питания, здоровый образ жизни.

А.А. Turmanbayeva¹, G.O. Nuskabayeva¹, K.Zh. Sadykova¹, A.S. Babayeva¹, Y.G. Saruarov¹, D.B. Nemetova¹, D.N. Aidarbekova

¹Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University
Turkistan, Kazakhstan

ROLE OF EATING DISORDERS AND LIFESTYLE IN PERSONS WITH METABOLIC SYNDROME (LITERATURE REVIEW)

Resume: Today, metabolic syndrome remains a pressing problem in medicine and is getting younger every year. Experts from the World Health Organization have called metabolic syndrome (MS) "the pandemic of the 21st century." Metabolic syndrome (MS) is one of the cardiometabolic risk factors with a high prevalence in the adult population and a high cost to public health systems worldwide. The prevalence of MS is very high: according to WHO, the incidence of MS among adults is 20-40% and may increase by 50% in the next 20 years. Due to the high prevalence of metabolic syndrome, its early detection is of great importance for the timely initiation of the prevention of complications.

The purpose of the study: To conduct a literature review to study the role of eating disorders, lifestyle in the development of metabolic syndrome.

Search strategy. During the literature review, articles from the scientific databases Pubmed, Medline, Google Scholar, Embase, Web of Science published from 2018 to 2024 were analyzed. Keywords were used for the search: "metabolic syndrome", "obesity", "physical inactivity", "eating behavior", "diet", "healthy lifestyle".

A literary review of scientific articles has shown that eating disorders and lifestyle disorders play a significant role in the development of metabolic syndrome.

The definition of metabolic syndrome (MS) has undergone several changes over the years due to difficulties in establishing universal criteria for it. The most threatening complications closely related to metabolic syndrome are cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus, therefore, personalized management tactics for patients with metabolic syndrome by correcting eating behavior, diet, lifestyle as modifiable factors helps to prevent complications.

Key words: metabolic syndrome, obesity, physical inactivity, eating habits, diet, healthy lifestyle.

Кіріспе. Метаболизмдік синдром (МС) - бүкіл әлемде эпидемия және қоғамдық денсаулықты алаңдататын негізгі мәселе ретінде пайда болған жалпы күрделі нысан [1].

Метаболизмдік синдром-бұл дислипидемия, іштің семіздігі, аш қарынға плазмадағы глюкозаның жоғарылауы және артериялық гипертензия сияқты бірқатар патофизиологиялық факторлармен байланысты тұқым қуалайтын және байланысты белгілердің жиынтығы [2].

Метаболикалық синдром қазіргі таңда терапия мен кардиология саласындағы маңызды жағдайлардың бірі. МС-тың диагностикасының әртүрлі критерийлерін қолдануға байланысты МС-тың таралуы туралы нақты деректер жоқ, бірақ бұл симптомдар кешенінің болжамды таралуы әлем халқының шамамен 25% құрайды [3,4]. Осылайша, қазіргі уақытта әлемде 1 миллиардтан астам адам МС-тен зардап шегеді және бұл көрсеткіш тұрақты өсу үстінде [5,6].

INTERHEART зерттеуінің нәтижелері бойынша, орта есеппен планетаның ересек тұрғындарының 26% МС (NCEP APR III критерийлері бойынша) бар [7]. Ресей Федерациясында зерттеу нәтижелері бойынша халықтың 40% -ында метаболикалық синдромның 2 компоненті, 11% -ында 3 және одан да көп компоненттер бар. Орта және егде жастағы адамдарда жиі кездеседі (30-40%). Оның таралу деңгейі семіздікпен ауыратын науқастар арасында жоғары - 49%; глюкозаға төзімділігі бұзылған адамдар арасында метаболикалық синдромның жиілігі 50%, ал қант диабетінде 80% құрайды [8,9].

Үндістанда ересектер арасында МС таралуы 30% құрады және 13% - дан (18-29 жас тобы) 50% - ға дейін (50-59 жас) жас топтарында ауру ауырталығының тұрақты өсуі байқалады. Сондай-ақ, қалалық жерлерде тұратын адамдар ауылдық жерлерде немесе тайпаларда ересектермен салыстырғанда көбірек таралғаны көрсетілген [10].

МС-тің гендерлік таралуы ерлер арасында әйелдерге қарағанда таралуы төмен екенін көрсетті [11].

МС-пен байланысты бұзылулардың негізінде әрқашан глюкоза метаболизмінің өзгеруіне байланысты қабынуға қарсы жағдай жатыр, бұл жүрек-қан тамырлары аурулары қаупінің жоғарылауына әкелуі мүмкін.

Соңғы онжылдықтарда қытай елінде айтарлықтай өзгерістер болды адамдардың өмір салты мен тұрақты тамақтану МС-тің жоғары таралуына ықпал етті және халықтың денсаулығына елеулі проблемалар туғызды (ерлерде 27,9% ал әйелдерде 26,8%) [12,13]. Метаболизмдік көрсеткіштер әртүрлі ауруларда өзгеруі мүмкін тән факторлардың кең ауқымы болып табылады. Кейбір ұлттық сауалнамаларға сәйкес, Таяу Шығыс елдері арасында МС таралуы 63% - ға жетеді [14,15].

Зерттеудің мақсаты: метаболизмдік синдромның дамуындағы тамақтану бұзылыстарының, өмір салтының рөлін зерттеу үшін әдебиеттерге шолу жасау.

Зерттеу әдістері: Іздеу стратегиясы. Әдебиеттерді шолу барысында PubMed, Medline, Google Scholar, Embase, Web of Science ғылыми дерекқорларынан 2018 жылдан 2024 жылға дейін жарияланған мақалалар талданды. Іздеу үшін "метаболикалық синдром", "семіздік", "гиподинамия", "тамақтану тәртібі", "тамақтану режимі", "салауатты өмір салты" кілт сөздері қолданылды.

Әдеби шолу үшін келесі критерийлерге сәйкес келетін мақалалар қарастырылды:

1. Толық мәтінді мақалалар;
2. МС диагностикасының кеңінен танылған критерийлері қолданылуы;
3. МС дамуындағы тамақтану бұзылыстарының, өмір салтының рөлін және байланысын бойынша зерттеудің орындалуы.

Зерттеулерде алып тастау критерийлерінің негізгі себептері: қайталанатын деректер; тек қысқаша аннотацияның, редакциялық мақалалардың болуы; жеткілікті деректер ұсынылмаған жағдайда.

Нәтижелері мен талқылау: МС және тамақтану тәртібі бұзылыстары Метаболикалық синдром - метаболикалық қауіп факторларының кластерімен сипатталады, соның ішінде абдоминальды семіздік, триглицеридтердің жоғарылауы, HDL холестеринінің төмендеуі, гипертония және глюкозаға төзімділіктің бұзылуы [16,17].

Диета мен жаттығуды қоса алғанда, өмір салтын көп қырлы араласулар метаболизмдік синдромды емдеудің бірінші қатарында ұсынылады. Артық салмақ пен семіздіктің жоғары таралуы және елеулі медициналық-әлеуметтік салдары олардың проблемаларын зерттеуді маңызды етеді [18,19].

Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының мәліметі бойынша, соңғы 40 жылда семіздікпен ауыратындардың саны екі еседен астам өсті [20]. Қытай елінде жүргізілген зерттеу нәтижелері метаболизмдік синдромы бар адамдарда

тамақтану тәртібінің бұзылуы 85,1%- да анықталғанын көрсетті [21]. Ресей Федерациясында артық салмақ пен семіздіктің таралуы сәйкесінше 30 және 25% құрайды. Сонымен қатар, COVID-19 пандемиясының өзі тамақтану тәртібінің бұзылысының жиілеуіне алып келді [22, 23].

Марика Францаго және т.б., пилоттық жобалада 2 типті қант диабетімен ауыратын 18 науқаста клиникалық параметрлердің динамикасымен, MedDiet ұстануымен және физикалық белсенділікпен нәрлендіретін нұсқалардың тамақтануды түзету тиімділігімен байланысын зерттеді.

Семіздік денсаулық сақтаудың басты мәселесі болып саналады және дүние жүзінде өлімнің бесінші негізгі себебі болып табылады және жыл сайын дүние жүзінде 2,8 миллионнан астам ересек адамның өліміне әкеледі. Сонымен қатар, артық салмақ пен семіздік қант диабеті жағдайларының 44%, жүректің ишемиялық ауруы жағдайларының 23% және қатерлі ісіктің кейбір түрлерінің 7-41% жағдайларының себебі болып табылады және әйелдерде репродуктивті дисфункцияға ықпал етеді [24].

Мәскеудегі амбулаториялық орталықта («ДЦ № 5 ДЗМ» ГБУЗ) 994 науқасты (289 ер және 705 әйел) қамтитын бақылау ретроспективті зерттеу жүргізілген. Зерттеуге іріктеу кезіндегі қатысушылардың орташа жасы $62,48 \pm 13,49$ жасты (20-дан 87 жасқа дейін) құрады. Іріктемедегі гендерлік айырмашылық әйелдердің ерлерге қарағанда семіздікке бейімділігімен түсіндіріледі. Зерттеу метаболизмдік синдромның жүрек-қан тамырлары ауруларының ғана емес, сонымен қатар онкологиялық аурулардың да дамуының қауіп факторы екенін көрсетті [25].

Вьетнамдағы ересек тұрғындар арасында біріктірілген МС таралуы 16,1% құрады (95% сенімділік аралығы (CI: 14,1%-18,1%)). Жоғары таралу әйелдер арасында байқалды (17,3%, 95% CI: 13,8%-20,8%). Тығыздығы жоғары липопротеин-холестериннің (HDL-C) төмен деңгейі ең көп таралған компонент (34,1%), одан кейін жоғары триглицеридтер (33,3%) болды. Қалалық жерлерде тұру, семіздік және дене салмағының жоғары индексі немесе дене майының пайызы МС ауруының жоғарылау ықтималдығымен байланысты болды [26]. Мариус және т.б. зерттеулерінде МС-ның адам жынысына қарай эпидемиологиясы 2022 жылдың қаңтары – 2023 жылдың ақпаны арасында 63,3% құрағаны және әйелдермен салыстырғанда ерлерде бұл синдромның жиі кездесетіні анықталды [27, 28].

Артық дене салмағынан зардап шегетін адамдар көбінесе өз проблемаларын отырықшы өмір салтын жүргізу және жоғары калориялы тағамдарды көп тұтыну арқылы түсіндіреді. Жалпы, бұл екі фактор семіздік сияқты аурудың дамуында үлкен рөл атқарады. Бірақ тамақтану мінез-құлқының психологиялық үлгілері бар, олар күшті дәм ынталандыруларының тұрақты әсер етуіне жауаптарды жеңілдетуі немесе делдалдық етуі мүмкін, бұл өз кезегінде жеке айырмашылықтарға ие болуы мүмкін [29].

Тамақтану бұзылыстарының үш негізгі түрі бар, зерттеушілердің пікірінше, олардың өзіндік этиологиялық себептері бар: сыртқы тамақтану тәртібі; эмоционалды тамақтану тәртібі; шектеуші тамақтану тәртібі. Эмоциялық тамақтану тәртібі семіздікпен ауыратын науқастардың 60% -ында кездеседі. Көпшіліктен шамадан тыс тамақтануды, көшеде жеңіл тамақтануды, кеште шамадан тыс тамақтануды және шамадан тыс азық-түлікті сатып алуды анықтайтын тамақтанудың осы түрі [30]. Семіздікке шалдыққан науқастардың кем дегенде үштен бірінде тамақтанудың сыртқы түрі бар және ол ерлерде жиі кездеседі. Америкалық дәрігер Г.М. Шелтон артық тамақтанудың бұл түрін «тамақ мастығы» деп атады [31]. Шектеулі тамақтану тәртібі жүйесіз қатаң диеталармен тамақта шамадан тыс өзін-өзі шектеуді білдіреді. Диетаны үнемі ұстану ұзақ мерзімді күшті аштық сезіміне, сондай-ақ тамақтанудан бас тарту деп аталатын диеталық депрессияға, содан кейін семіздікке әкеледі. Осыған байланысты тамақтың өзін-өзі шектеу кезеңдері артық тамақтану кезеңдерімен ауыстырылады, бұл салмақтың өсуіне ықпал етеді [32].

Артық салмақ пен семіздік денсаулықты одан әрі алаңдататын және көптеген созылмалы аурулардың, соның ішінде қатерлі ісік, қант диабеті, метаболизмдік синдром және жүрек-тамыр ауруларының пайда болуына әкелетін өмір салтының негізгі ауруларының бірі болып табылады. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы сондай-ақ 2030 жылы әлемде өлім-жітімнің 30% өмір салты ауруларымен басталатынын және олармен байланысты тәуекел факторларын және мінез-құлыққа қатысты саясаттарды сәйкес анықтау және шешу арқылы тоқтатуға болатынын болжады [33].

Дұрыс емес тамақтану тәртібі жүрек-қан тамырлары аурулары, қант диабеті және гипертония сияқты жұқпалы емес аурулардың ауыртпалығына, әсіресе табысы төмен және орташа елдердегі ауыртпалықтың артуына үлкен ықпал етеді. Сахараның оңтүстігіндегі Африка елдерінде арнайы диета үлгілері мен денсаулық нәтижелері арасындағы байланыс туралы дәлелдер аз. 2021 жылдың 10 мамыры мен 2021 жылдың 20 маусымы аралығында Солтүстік-Батыс Эфиопияның Бахир Дар қаласында ересектер арасында қауымдастық негізіндегі көлденең сауалнама жүргізілді. Бұл зерттеу Солтүстік-Батыс Эфиопиядағы ересектер арасында батыстандырылған және дәстүрлі диеталық үлгілердің екі түрін ұсынды және гипертония сияқты метаболизмдік қауіп факторларымен маңызды байланысты анықтады [34]. Бұл зерттеушілердің көпшілігі пайдаланылған азық-түлік заттарға назар аударды және оның метаболизмдік күйге әсер етуі мүмкін тамақтану тәртібі сияқты басқа аспектілері азырақ қарастырылды.

Инсулинге төзімділікті арттыратын таңғы астан бас тарту аштықты күшейтіп, тоқтық сезімін төмендетуі мүмкін [35]. Тағы бір зерттеуде тамақтану әдеттері (мысалы, таңғы асты өткізіп жіберу немесе ішу) физикалық белсенділікке қарағанда дене салмағының өзгеруіне көбірек әсер ететіні анықталды. Тамақтану әдеттері мен метаболизмдік көрсеткіштер арасындағы байланысты бағалау мінез-құлыққа араласудың жаңа бағыттарын ашады. Бұл зерттеулердің негізгі мақсаты метаболизмдік күйді жақсарту және метаболизмдік бұзылулардың жиілігін азайту болып табылады. Тиісінше, әртүрлі зерттеулер түрлерін таңдауда тамақтану тәртібі мен метаболизмдік көрсеткіштер арасындағы байланысты табу маңызды болады [36].

Осы уақытқа дейін жүргізілген зерттеулерге жақынырақ қарау тамақтану проблемалары мен олардың метаболикалық корреляцияларына тамақтану әдеттері, тамақтану типтері және тағам құрамы сияқты тақырыптардың кең ауқымы кіретінін көрсетеді. Олардың ішінде соңғы жылдары тамақтану әдеттері – метаболикалық осы ең үлкен қызығушылық тудыруда [37].

МС және өмір салты бұзылысы МС Дүниежүзілік эпидемияға айналды, бұл гиподинамияның жоғары деңгейі және жоғары калориялы диеталар сияқты зиянды мінез-құлықтың өсуімен қатар, бай елдерде, сондай-ақ дамушы

елдерде семіздіктің таралуының алаңдатарлық көрсеткіштеріне әкелді, бірақ аз дәрежеде [38]. ДДҰ мәліметтері бойынша, жүрек-қан тамырлары ауруларынан (ЖҚА) болатын барлық өлім-жітімнің 3/4-тен астамын өмір салтын өзгерту арқылы болдырмауға болады екен [39].

МС анамнезінде немесе онсыз жүрек-қан тамырлары аурулары бар науқастарда қант диабеті мен жүрек-қан тамырлары ауруларының (ЖҚА) даму қаупін арттырады [40]. Сондықтан оны ерте анықтау болашақта пациенттердің кардиометаболикалық қаупін жақсартудың маңызды стратегиясы болуы мүмкін. Америкалық ғалымдар жүрек тамыр жүйесі науқастарына физикалық белсенділікті күнделікті әдетке айналдыру керек деп ұсыныс береді.

Дәстүр бойынша, МС клиникалық тұрғыдан біртұтас ретінде қарастырылмады, бірақ өмір салтын өзгертуді (дұрыс тамақтану және жаттығу) және фармакологиялық немесе тіпті хирургиялық тәсілдерді ұсына отырып, оның әрбір жеке құрамдас бөлігін бөлек емдеу арқылы басқарылды. Физикалық белсенділік шаралары кардиореспираторлық дайындықты арттыру арқылы жүрек-қан тамырлары қауіп факторларын төмендетуде, ал диеталық шаралар семіздікті төмендетуде тиімді екендігі дәлелденді [41]. Сонымен қатар, физикалық белсенділік шаралары кардиометаболикалық параметрлерді жақсарту үшін тиімді екендігі анықталды [42].

Соңғы бес жылдағы зерттеулер қант диабеті және жүрек қан тамыры созылмалы аурулардың дамуындағы өмір салтының рөлін анықтады. Тамақтану және онымен байланысты мінез-құлық зерттеуде метаболикалық көрсеткіштерге әсері көрсетілген адамның өмір салтының негізгі аспектілерінің бірі болып табылады [43,44]. Бірқатар зерттеулер гиподинамия мен диетаның өзара әрекеттесуін анықтады, ең алдымен семіздіктің дамуына, энергия шығынына, адипогенезге және тамақтану тәртібіне немесе тәбетті бақылауға байланысты гендердегі полиморфизмдерге назар аударды. Мұндай зерттеулер үлкен қызығушылық тудырады, өйткені олар МС-тің жеке профилактикасы мен терапиясына жол ашады.

Ғылыми әдебиеттерді талдау кезінде әртүрлі метаболикалық синдром мен тамақтану тәртібі мен өмірсалты бұзылыстарының байланысты көрсететін зерттеу нәтижелері табылды.

Қазіргі уақытта метаболикалық синдромның алдын алу стратегиялары салмақты бақылауға және салауатты өмір салтын насихаттауға бағытталған. Тамақтану және онымен байланысты мінез-құлық адамның өмір салтының негізгі аспектілерінің бірі болып табылады және соңғы зерттеулер олардың метаболикалық бұзылулардың дамуындағы рөлін анықтады. Тамақтануды оңтайландыруға негізделген салмақ жоғалту және физикалық белсенділік жалпы тәуекелді төмендетуге пайдалы әсер етуі және метаболизмдік синдромның алдын алуға және емдеуге ықпал етуі мүмкін [45, 46]. Бұл деректерсәтті салмақ жоғалтудың және өмір салтын өзгертудің тиімділігіне тек физиологиялық және мінез-құлық факторлары ғана емес, сонымен қатар генетикалық фон да әсер етуі мүмкін екенін растайды [47, 48].

Эфиопиялық зерттеушілер физикалық белсенділіктің рөліне және оның қант диабеті симптомдарының ауырлығын төмендетудің алдын алу факторы ретінде GRAQ бойынша анықтамасына жеткілікті назар аудармайтынын көрсетеді. Отырықшы уақыт пен метаболикалық синдром қаупі арасындағы доза-жауап байланысы анық емес, бұл қоғамдық денсаулық сақтаудағы маңызды білім таяз екендігін көрсетеді [49]. Жалпы отырықшы уақыттың метаболизмдік синдром қаупінің жоғарылауымен айтарлықтай байланысты екендігі анықталды. Бұл зерттеу ұзақ уақыт отырықшы мінез-құлықтың физикалық белсенділікке тәуелсіз МС қаупінің жоғары болуымен байланысты екенін және қауымдастық үлгілерінің жасына емес, жынысына қарай өзгеретінін көрсетті [50]. 2021 жылы шетел ғалымдарының жүргізген мета анализ нәтижелері бойынша дене белсенділігі, отырықшы мінез-құлық және метаболизмдік синдромның алдын алу бойынша болашақ нұсқаулық ұсыныстарына әсер етеді. Осы зерттеулерге келетін болсақ, МС сонымен қатар II типті қант диабеті және жүрек-қан тамырлары аурулары сияқты басқа аурулардың қаупімен байланысты [51, 52].

Зерттеу жұмыстарының нәтижелеріне сәйкес, диета мен физикалық белсенділік сияқты генетикалық полиморфизмдер мен өзгеретін мінез-құлық факторларының бірлескен рөлін зерттеу практикалық тұрғыдан маңыздырақ. Құбылмалы қоршаған орта факторлары, соның ішінде отырықшы өмір салты мен дұрыс тамақтанбау энергияны тұтыну мен энергия шығыны арасындағы айтарлықтай теңгерімсіздікті тудыруы мүмкін. Мұндай зерттеулер жұмыстары диета, өмір салты және басқа да қоршаған орта факторлары арасындағы ықтимал өзара әрекеттесулер туралы жаңа түсінік бере алады және метаболизмдік бұзылуларды түсінуге және МС-тің профилактикасы мен емдеудің тиімдірек жекелендірілген стратегияларын әзірлеуге мүмкіндік береді.

Қорытынды: Жоғарыда келтірілген әдеби шолу нәтижелеріне сәйкес, өмір салтының өзгеруіне байланысты тамақтану тәртібінің бұзылысы, мінез-құлық әдеттерінің таралуына және олардың метаболизмдік көрсеткіштердің өзгеруіндегі маңыздылығына қорытындылауға тырысты. Бұл зерттеулер метаболизмдік көрсеткіштер мен тамақтану тәртібі арасындағы байланысты зерттейтін жүйелі шолу болыптабылады. МС бүкіл әлемде ауру мен өлімнің жиі кездесетін себебі болып табылады және көптеген қауіп факторларымен, сондай-ақ көптеген негізделген патофизиологиялық механизмдермен байланысты. Ең жиі сипатталған механизмдер инсулинге төзімділікке, сондай-ақ қабынудың төмен дәрежесінің физиологиялық жағдайына, протромботикалық және тотығу әсеріне әкеледі. МС және онымен байланысты жағдайлармен негізгі патофизиологиялық механизмдерді зерттеуді түпкілікті мақсатпен жалғастыру қажет.

Осы әдеби шолу зерттеулердің нәтижелері терапевттерге олардың араласу кезінде мақсатты мінез-құлық кезінде метаболизмдік әсерлерді дәл тануға көмектеседі.

Нәтижелер метаболизмдік синдромға бейімділік, тамақтану тәртібі, өмір салты бұзылыстарының өзара әрекеттесуі арқылы модуляцияланатыны байқалды. Сонымен қатар тамақтану тәртібі, өмір салты мен метаболизмдік көрсеткіштер арасындағы байланысты анықтау саясатын құру және әлеуметтік іс-шараларды әзірлеу үшін маңызды сәт болады. Осы қатынастарды анықтау популяция деңгейіндегі метаболизмдік синдромы бар науқастарға тиімді тамақтану тәртібі және физикалық белсенділік алгоритмдерін құруға мүмкіндік береді.

- 1 Saklayen M.G. «The global epidemic of the metabolic syndrome», *Curr Hypertens Rep* 2018; 20:12.
- 2 Romieu I, Dossus L, Barquera S et al. «Energy balance and obesity: what are the main drivers? *Cancer Causes Control*», *On behalf of the IARC working group on Energy Balance and Obesity*. 2018; 28(3):247–258. <https://doi.org/10.1007/s10552-017-0869-z>.
- 3 Dudbridge F. «Power and predictive accuracy of polygenic risk scores», *PLoS Genet* 9. 2019; (3):1–17. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003348>.
- 4 Bovolini A., Garcia J., Andrade M.A., Duarte J.A. «Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors». // *Int J Sports Med*. 2021 Mar. N 42(3). P. 199-214. doi: 10.1055/a-1263-0898. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33075830
- 5 Neeland I.J., Poirier P., Després J.P. «Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity Clinical Challenges and Implications for Management» *Circulation*. 2018 Mar 27;137(13):1391-1406.
- 6 Ślęzak R., Leszczyński P., Warzecha M., Łaczmanski Ł., Misiak B. «Assessment of the FTO gene polymorphisms in male patients with metabolic syndrome». // *Adv Clin Exp Med*. 2018 Nov. N 27(11). P. 1581-1585. doi: 10.17219/acem/75676. PMID: 30091536.
- 7 Соусова Я.В., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., «Нарушение пищевого поведения у пациентов с метаболическим синдромом», *Журнал Теория и наука* 2018, 41–41 стр. 7
- 8 Булатова Е.М., Бутыко П.В., Шабалов А.М., и др. «Нарушение пищевого поведения как предиктор ожирения и метаболического синдрома: возможна ли профилактика?», *Педиатр.* – 2019. – Т. 10. – № 3. – С. 57–61. <https://doi.org/10.17816/PED10357-67>.
- 9 Bikbov M.M., Kazakbaeva G.M., Gilmanshin T.R., Zainullin R.M., Iakupova E.M., Fakhretdinova A.A., Tuliakova A.M., Rusakova I.A., Panda-Jonas S, Nuriev I.F., Zaynetdinov A.F., Zinnatullin A.A., Arslangareeva I.I., Gizzatov A.V., Bolshakova N.I., Safiullina K.R., Jonas J.B. «Prevalence of metabolic syndrome in a Russian population: The Ural Eye and Medical Study and the Ural Very Old Study». // *Metabol Open*. 2022 Apr 7. N 14:100183. doi:10.1016/j.metop.2022.100183. PMID: 35434593; PMCID: PMC9006857.
- 10 Tchang BG, Saunders KH, Igel LI (2021) «Best Practices in the Management of Overweight and Obesity», *Med Clin North Am*. 2021;
- 11 Nicoletti CF, Cortes-Oliveira C, Pinhel MA, «Nonino CB Bariatric surgery and precision nutrition», *Nutrient*. 2018; 9(9):974.
- 12 Peca-Romero AC, Navas-Carrillo D, Magán F, Orenes-Picero E. «The future of nutrition: nutrigenomics and nutrigenetics in obesity and cardiovascular diseases», *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018; 58(17):3030–3041. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1349731>.
- 13 Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, Allam S, Bou Zerdan M, Bouferraa Y, Assi HI. «Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021.» // *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 12. N 23(2). P. 786. doi: 10.3390/ijms23020786. PMID: 35054972; PMCID: PMC8775991
- 14 Goni L, Cuervo M, Milagro FI, Martínez JA. «Future perspectives of personalized weight loss interventions based on nutrigenetic, epigenetic, and metagenomic data», *J Nutr*. 2018; 146(4):905S-912S. <https://doi.org/10.3945/jn.115.218354> (PMID: 26962191).
- 15 Lemieux I, Després J.P. «Metabolic Syndrome: Past, Present and Future». // *Nutrients*. 2020 Nov 14. N 12(11). P. 3501. doi: 10.3390/nu12113501. PMID: 33202550; PMCID: PMC7696383.
- 16 Franzago M, Santurbano D, Vitacolonna E, Stuppia L. «Genes and diet in the prevention of chronic diseases in future generations», *Int J Mol Sci*. 2020; 21(7):2633. <https://doi.org/10.3390/ijms21072633>.
- 17 Alkhulaifi F., Darkoh C. «Meal Timing, Meal Frequency and Metabolic Syndrome». // *Nutrients*. 2022 Apr 21. N 14(9). P. 1719. doi: 10.3390/nu14091719. PMID: 35565686; PMCID: PMC9102985.
- 18 Di Renzo L, Gualtieri P, Romano L, Marrone G, Noce A, Pujia A et al «Role of personalized nutrition in chronic-degenerative diseases», *Nutrients*. 2019; 11(8):1707.
- 19 Katus U, Villa I, Ringmets I, Veidebaum T., Harro J. «Neuropeptide Y gene variants in obesity, dietary intake, blood pressure, lipid and glucose metabolism: A longitudinal birth cohort study». // *Peptides*. 2021 May. N 139. 170524. doi: 10.1016/j.peptides.2021.170524. Epub 2021 Feb 27. PMID: 33652060.
- 20 Marica Franzago «Nutrigenetic variants and response to diet/lifestyle intervention in obese subjects: a pilot study», *Acta Diabetol*. 2022 Jan; 59(1):69-81. doi: 10.1007/s00592-021-01787-7. Epub 2021 Sep 3.
- 21 Daniel de Luis, David Primo Martín, Olatz Izabela «Adiponectin gene variant rs266729 interacts with different macronutrient distributions of two different hypocaloric diets during nine months», *Nutr Hosp*. 2021 Apr 19;38(2):274-280. doi: 10.20960/nh.03423.
- 22 Zhiping Yu et al. «Eating Disorders and Metabolic Diseases» *Int J Environ Res Public Health*. 2023.
- 23 Saklayen M.G. *The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome* // *Curr Hypertens Rep*. 2018. N 20 (2). P. 12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z. PMID: 29480368; PMCID: PMC5866840.
- 24 Fallaize R, Carvalho-Wells AL, Tierney AC, Marin C, Kieć-Wilk B, Dembińska-Kieć A, et al. «APOE genotype influences insulin resistance, apolipoprotein CII and CIII according to plasma fatty acid profile in the Metabolic Syndrome», *Sci Rep*. 2019; 7:6274.
- 25 Rodriguez-Nunez I, Caluag T, Kirby K, Rudick CN, Dziarski R, Gupta D. «Nod2 and Nod2-regulated microbiota protect BALB/c mice from diet-induced obesity and metabolic dysfunction», *Sci Rep*. 2018; 7(1):548.
- 26 Wang H, Dong S, Xu H, Qian J, Yang J. «Genetic variants in FTO associated with metabolic syndrome: a meta- and gene-based analysis» *Mol Biol Rep*. 2021; 39(5):5691–8.
- I. Lemieux and J. P. Després, «Metabolic syndrome: Past, present and future,» *Nutrients*, vol. 12, no. 11, pp. 1–7, 2020, doi: 10.3390/nu12113501.
- 27 L. T. de Siqueira Valadares, L. S. B. de Souza, V. A. Salgado Júnior, L. De Freitas Bonomo, L. R. de Macedo, and M. Silva, «Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults in the last 10 years: a systematic review and meta-analysis,» *BMC Public Health*, vol. 22, no. 1, pp. 122, 2022, doi:10.1186/s12880-2

- 28 Milagro FI, Gomez-Abellan P, Campion J, Martinez JA, Ordo-vas JM, Garaulet M. «CLOCK, PER2 and BMAL1 DNA methylation: association with obesity and metabolic syndrome characteristics and monounsaturated fat intake» *Chronobiol Int.* 2021;29(9):1180-94.
- 29 Ridderstrale M, et al. «FOXO2 mRNA expression and a 5' untranslated region polymorphism of the gene are associated with insulin resistance» *Diabetes*. 2022;51:3554-60.
- 30 Kotzka J, Muller-Wieland D. «Sterol regulatory element-binding protein (SREBP)1: a gene regulatory target for insulin resistance?» *Expert Opin Ther Targets*. 2024;8:141-9.
- 31 Krishnamoorthy Y, Rajaa S, Murali S, Rehman T, Sahoo J, Kar SS. «Prevalence of metabolic syndrome among adult population in India: A systematic review and meta-analysis» *PLoS ONE*. 2020;15(10):e0240971. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240971>.
- 32 Song QB, Zhao Y, Liu YQ, Zhang J, Xin SJ, Dong GH. «Sex difference in the prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular-related risk factors in urban adults from 33 communities of China: the CHPSNE study» *Diabetes Vasc Dis Res*. 2018;12(3):189-98.
- 33 Sherling DH, Perumareddi P, Hennekens CH. «Metabolic syndrome» *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2019;22:365-7.
- 34 Ansari Moghaddam A, Adineh HA, Zareban I, Iranpour S, Hossein Zadeh A, Kh F. «Prevalence of metabolic syndrome in Middle-East countries: Meta-analysis of cross-sectional studies» *Diabetes Metab Syndr* 2018;12:195-201.
- 35 Al Suwaidi J, Zubaid M, El-Menyar AA, Singh R, Rashed W, Ridha M, et al. «Prevalence of the metabolic syndrome in patients with acute coronary syndrome in six middle eastern countries» *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2020;12:890-9.
- 36 Ashraf H, Rashidi A, Noshad S, Khalilzadeh O, Esteghamati A. «Epidemiology and risk factors of the cardiometabolic syndrome in the Middle East» *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2021;9:309-20.
- 37 Pérez-Martínez P, Mikhailidis DP, Athyros VG, Bullo M, Couture P, Covas MI, et al. «Life style recommendations for the prevention and management of metabolic syndrome: An international panel recommendation» *Nutr Rev* 2019;75:307-26.
- 38 Ahn Y, Park SJ, Kwack HK, Kim MK, Ko KP, Kim SS. «Rice-eating pattern and the risk of metabolic syndrome especially waist circumference in Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES)» *BMJ Public Health* 2018;13:61.
- 39 Guo Q, Li F, Duan Y, Wen C, Wang W, Zhang L, Huang R, Yin Y. «Oxidative stress, nutritional antioxidants and beyond». // *Sci China Life Sci*. 2020 Jun. N 63(6). P. 866-874. doi: 10.1007/s11427-019-9591-5. Epub 2019 Nov 5. PMID: 31705360.
- 40 Al-Daghri NM, Khan N, Alkharfy KM, Al-Attas OS, Alkail MS, Alfawaz HA, et al. «Selected dietary nutrients and the prevalence of metabolic syndrome in adult males and females in Saudi Arabia: A pilot study» *Nutrients* 2023;5:4587-604
- 41 Alexandrov AA, Poryadina GI, Kotova MB, Ivanova EI. «The specific city of school children's eating habits in Moscow and Murmansk» *Voprosy Pitaniia* 2019;83:67-74.
- 42 Al-Haifi AR, Al-Fayez MA, Al-Athari BI, Al-Ajmi FA, Allafi AR, Al-Hazzaa HM, et al. «Relative contribution of physical activity, sedentary behaviors, and dietary habits to the prevalence of obesity among Kuwaiti adolescents» *Food Nutr Bull* 2023;34:6-13.
- 43 W. N. Elabbassi and H. A. Haddad, «The epidemic of the metabolic syndrome», *Saudi Med. J.*, vol. 26, no. 3, pp. 373-375, 2018.
- 44 Atkins JL, Whincup PH, Morris RW, Lennon LT, Papacosta O, Wannamethee SG. «Dietary patterns and the risk of CVD and all-cause mortality in older British men» *Br J Nutr* 2016;116:1246-55.
- 45 Barbaresko J, Siebert S, Koch M, Aitsl, Lieb W, Nikolaus S, et al. «Comparison of two exploratory dietary patterns in association with the metabolic syndrome in a Northern German population» *Br J Nutr* 2019;112:1364-72.
- 46 DiBello, Julia R, Stephen T. McGarvey, Peter Kraft, Robert Goldberg, Hannia Campos, et al. «Dietary patterns are associated with metabolic syndrome in adult Samoans» *The Journal of nutrition* 139.2019;10:1933-43.
- 47 Saklayen M.G. «The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome» // *Curr Hypertens Rep*. 2018. N 20 (2). P. 12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z. PMID: 29480368; PMCID: PMC5866840.
- 48 Kruger R, De Bray JG, Beck KL, Conlon CA, Stonehouse W. «Exploring the relationship between body composition and eating behavior using the three factor eating questionnaire (TFEQ) in young New Zealand Women» *Nutrients* 2021;8:(386-397).
- 49 Cardi V, Leppanen J, Treasure J. «The effects of negative and positive mood induction on eating behaviour: A meta-analysis of laboratory studies in the healthy population and eating and weight disorders» *Neurosci Biobehav Rev* 2019;57:299-309.
- 50 Van Strien T, Konttinen H, Homborg JR, Engels RC, Winkens LH. «Emotional eating as a mediator between depression and weight gain» *Appetite* 2023;100:2
- 51 M. Rus et al., «Prevalence and Risk Factors of Metabolic Syndrome: A Prospective Study on Cardiovascular Health», *Med.*, vol. 59, no. 10, pp. 1-13, 2023, doi: 10.3390/medicina59101711.

REFERENCES

- 1 Saklayen MG. «The global epidemic of the metabolic syndrome» *Curr Hypertens Rep* 2018; 20:12.
- 2 Romieu J, Dossus L, Barquera S et al. «Energy balance and obesity: what are the main drivers? Cancer Causes Control», On behalf of the IARC working group on Energy Balance and Obesity. 2018; 28(3):247-258. <https://doi.org/10.1007/s10552-017-0869-z>.
- 3 Dudbridge F. «Power and predictive accuracy of polygenic risk scores» *PLoS Genet* 9. 2019; (3):1-17. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003348>.
- 4 Bovolini A, Garcia J, Andrade M.A., Duarte J.A. «Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors». // *Int J Sports Med*. 2021 Mar. N 42(3). P. 199-214. doi: 10.1055/a-1263-0898. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33075830
- 5 Neeland IJ, Poirier P., Després J.P. «Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity Clinical Challenges and Implications for Management» *Circulation*. 2018 Mar 27;137(13):1391-1406.
- 6 Ślęzak R., Leszczyński P., Warzecha M., Łączmański Ł., Misiak B. «Assessment of the FTO gene polymorphisms in male patients with metabolic syndrome». // *Adv Clin Exp Med*. 2018 Nov. N 27(11). P. 1581-1585. doi: 10.17219/acem/75676. PMID: 30091536.
- 7 Sousova Ja.V., Uspenskij Ju.P., Fominyh Ju.A., «Naruszenie pishhevogo povedeniya u pacientov s metabolicheskim sindromom», *Zhurnal Teorija i nauka* 2018,41-41str.#

- 8 Bulatova E.M., But'ko P.V., Shabalov A.M., i dr. «Narushenie pishhevogo povedeniya kak prediktor ozhireniya i metabolicheskogo sindroma: vozmozhna li profilaktika?», *Pediatr.* – 2019. – T. 10. – № 3. – S. 57–61. <https://doi.org/10.17816/PED10357-67>.
- 9 Bikbov M.M., Kazakbaeva G.M., Gilmanshin T.R., Zainullin R.M., Iakupova E.M., Fakhretdinova A.A., Tuliakova A.M., Rusakova I.A., Panda-Jonas S, Nuriev I.F., Zaynetdinov A.F., Zinnatullin A.A., Arslangareeva I.I., Gizzatov A.V., Bolshakova N.I., Safiullina K.R., Jonas J.B. «Prevalence of metabolic syndrome in a Russian population: The Ural Eye and Medical Study and the Ural Very Old Study». // *Metabol Open.* 2022 Apr 7. N 14:100183. doi:10.1016/j.metop.2022.100183. PMID: 35434593; PMCID: PMC9006857.
- 10 Tchang BG, Saunders KH, Igel LI (2021) «Best Practices in the Management of Overweight and Obesity», *Med Clin North Am.* 2021;
- 11 Nicoletti CF, Cortes-Oliveira C, Pinhel MA, «Nonino CB Bariatric surgery and precision nutrition», *Nutrient.* 2018; 9(9):974.
- 12 Pesa-Romero AC, Navas-Carrillo D, Marnn F, Orenes-Pisero E. «The future of nutrition: nutrigenomics and nutrigenetics in obesity and cardiovascular diseases», *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2018; 58(17):3030–3041. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1349731>.
- 13 Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, Allam S, Bou Zerdan M, Bouferraa Y, Assi HI. «Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021.» // *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 12. N 23(2). P. 786. doi: 10.3390/ijms23020786. PMID: 35054972; PMCID: PMC8775991
- 14 Goni L, Cuervo M, Milagro FI, Martnnez JA. «Future perspectives of personalized weight loss interventions based on nutrigenetic, epigenetic, and metagenomic data», *J Nutr.* 2018; 146(4):905S–912S. <https://doi.org/10.3945/jn.115.218354> (PMID: 26962191).
- 15 Lemieux I, Després J.P. «Metabolic Syndrome: Past, Present and Future». // *Nutrients.* 2020 Nov 14. N 12(11). P. 3501. doi: 10.3390/nu12113501. PMID: 33202550; PMCID: PMC7696383.
- 16 Franzago M, Santurbano D, Vitacolonna E, Stuppia L. «Genes and diet in the prevention of chronic diseases in future generations», *Int J Mol Sci.* 2020; 21(7):2633. <https://doi.org/10.3390/ijms21072633>.
- 17 Alkhulaifi F., Darkoh C. «Meal Timing, Meal Frequency and Metabolic Syndrome». // *Nutrients.* 2022 Apr 21. N 14(9). P. 1719. doi: 10.3390/nu14091719. PMID: 35565686; PMCID: PMC9102985.
- 18 Di Renzo L, Gualtieri P, Romano L, Marrone G, Noce A, Pujia A et al «Role of personalized nutrition in chronic-degenerative diseases», *Nutrients.* 2019; 11(8):1707.
- 19 Katus U., Villa I., Ringmets I., Veidebaum T., Harro J. «Neuropeptide Y gene variants in obesity, dietary intake, blood pressure, lipid and glucose metabolism: A longitudinal birth cohort study». // *Peptides.* 2021 May. N 139. 170524. doi: 10.1016/j.peptides.2021.170524. Epub 2021 Feb 27. PMID: 33652060.
- 20 Marica Franzago «Nutrigenetic variants and response to diet/lifestyle intervention in obese subjects: a pilot study», *Acta Diabetol.* 2022 Jan; 59(1):69–81. doi: 10.1007/s00592-021-01787-7. Epub 2021 Sep 3.
- 21 Daniel de Luis, David Primo Martín, Olatz Izaola «Adiponectin gene variant rs266729 interacts with different macronutrient distributions of two different hypocaloric diets during nine months», *NutrHosp.* 2021 Apr 19; 38(2):274–280. doi: 10.20960/nh.03423.
- 22 Zhiping Yu et al. «Eating Disorders and Metabolic Diseases» *Int J Environ Res Public Health.* 2023.
- 23 Saklayen M.G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome // *Curr Hypertens Rep.* 2018. N 20 (2). R. 12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z. PMID: 29480368; PMCID: PMC5866840.
- 24 Fallaize R, Carvalho-Wells AL, Tierney AC, Marin C, Kieć-Wilk B, Dembińska-Kieć A, et al. «APOE genotype influences insulin resistance, apolipoprotein CII and CIII according to plasma fatty acid profile in the Metabolic Syndrome», *SciRep.* 2019; 7:6274.
- 25 Rodriguez-Nunez I, Caluag T, Kirby K, Rudick CN, Dziarski R, Gupta D. «Nod2 and Nod2-regulated microbiota protect BALB/c mice from diet-induced obesity and metabolic dysfunction», *SciRep.* 2018; 7(1):548.
- 26 Wang H, Dong S, Xu H, Qian J, Yang J. «Genetic variants in FTO associated with metabolic syndrome: a meta- and gene-based analysis» *Mol Biol Rep.* 2021; 39(5):5691–8.
- I. Lemieux and J. P. Després, “Metabolic syndrome: Past, present and future,” *Nutrients*, vol. 12, no. 11, pp. 1–7, 2020, doi: 10.3390/nu12113501.
- 27 L. T. de Siqueira Valadares, L. S. B. de Souza, V. A. Salgado Júnior, L. De Freitas Bonomo, L. R. de Macedo, and M. Silva, “Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults in the last 10 years: a systematic review and met analysis,” *BMC Public Health*, vol. 22, no. 1, pp. 122, 2022, doi:10.1186/s12880-2
- 28 Milagro FI, Gomez-Abellan P, Campion J, Martinez JA, Ordo-vas JM, Garaulet M. «CLOCK, PER2 and BMAL1 DNA methylation: association with obesity and metabolic syndrome characteristics and monounsaturated fat intake» *Chronobiol Int.* 2021; 29(9):1180–94.
- 29 Ridderstrale M, et al. «FOXO2 mRNA expression and a 5' untranslated region polymorphism of the gene are associated with insulin resistance», *Diabetes.* 2022; 51:3554–60.
- 30 Kotzka J, Muller-Wieland D. «Sterol regulatory element-binding protein (SREBP) 1: gene regulatory target for insulin resistance?» *Expert Opin Ther Targets.* 2024; 8:141–9.
- 31 Krishnamoorthy Y, Rajaa S, Murali S, Rehman T, Sahoo J, Kar SS. «Prevalence of metabolic syndrome among adult population in India: A systematic review and meta analysis», *PLoS ONE.* 2020; 15(10):e0240971. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240971>.
- 32 Song QB, Zhao Y, Liu YQ, Zhang J, Xin SJ, Dong GH. «Sex difference in the prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular-related risk factors in urban adults from 33 communities of China: the CHPSNE study», *Diabetes Vasc Dis Res.* 2018; 12(3):189–98.
- 33 Sherling DH, Perumareddi P, Hennekens CH. «Metabolic syndrome» *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2019; 22:365–7.
- 34 Ansarimoghaddam A, Adineh HA, Zareban I, Iranpour S, Hossein Zadeh A, Kh F. «Prevalence of metabolic syndrome in Middle-East countries: Meta-analysis of cross-sectional studies», *Diabetes Metab Syndr.* 2018; 12:195–201.

- 35 Al Suwaidi J, Zubaid M, El-Menyar AA, Singh R, Rashed W, Ridha M, et al. «Prevalence of the metabolic syndrome in patients with acute coronary syndrome in six middle eastern countries», *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2020;12:890-9.
- 36 Ashraf H, Rashidi A, Noshad S, Khalilzadeh O, Esteghamati A. «Epidemiology and risk factors of the cardiometabolic syndrome in the Middle East», *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2021;9:309-20.
- 37 Pérez-Martínez P, Mikhailidis DP, Athyros VG, Bullo M, Couture P, Covas MI, et al. «Life style recommendations for the prevention and management of metabolic syndrome: An international panel recommendation» *Nutr Rev* 2019;75:307-26.
- 38 Ahn Y, Park SJ, Kwack HK, Kim MK, Ko KP, Kim SS. «Rice-eating pattern and the risk of metabolic syndrome especially waist circumference in Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES)», *BMC Public Health* 2018;13:61.
- 39 Guo Q, Li F, Duan Y, Wen C, Wang W, Zhang L, Huang R, Yin Y. «Oxidative stress, nutritional antioxidants and beyond». // *Sci China Life Sci.* 2020 Jun. N 63(6). P. 866-874. doi: 10.1007/s11427-019-9591-5. Epub 2019 Nov 5. PMID: 31705360.
- 40 Al-Daghri NM, Khan N, Alkharfy KM, Al-Attas OS, Alokail MS, Alfawaz HA, et al. «Selected dietary nutrients and the prevalence of metabolic syndrome in adult males and females in Saudi Arabia: A pilot study», *Nutrients* 2023;5:4587-604
- 41 Alexandrov AA, Poryadina GI, Kotova MB, Ivanova EI. «The specific city of school children's eating habits in Moscow and Murmansk», *Voprosy Pitaniia* 2019;83:67-74.
- 42 Al-Haifi AR, Al-Fayez MA, Al-Athari BI, Al-Ajmi FA, Allafi AR, Al-Hazzaa HM, et al. «Relative contribution of physical activity, sedentary behaviors, and dietary habits to the prevalence of obesity among Kuwaiti adolescents», *Food Nutr Bull* 2023;34:6-13.
- 43 W. N. Elabbassi and H. A. Haddad, «The epidemic of the metabolic syndrome», *Saudi Med. J.*, vol. 26, no. 3, pp. 373–375, 2018.
- 44 Atkins JL, Whincup PH, Morris RW, Lennon LT, Papacosta O, Wannamethee SG. «Dietary patterns and the risk of CVD and all-cause mortality in older British men», *Br J Nutr* 2016;116:1246-55.
- 45 Barbaresko J, Siebert S, Koch M, Aits I, Lieb W, Nikolaus S, et al. «Comparison of two exploratory dietary patterns in association with the metabolic syndrome in a Northern German population», *Br J Nutr* 2019;122:1364-72.
- 46 DiBello, Julia R, Stephen T. McGarvey, Peter Kraft, Robert Goldberg, Hannia Campos, et al. «Dietary patterns are associated with metabolic syndrome in adult Samoans». *The Journal of nutrition* 139.2019;10:1933-43.
- 47 Saklayen M.G. «The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome» // *Curr Hypertens Rep.* 2018. N 20 (2). R. 12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z. PMID: 29480368; PMCID: PMC5866840.
- 48 Kruger R, De Bray JG, Beck KL, Conlon CA, Stonehouse W. «Exploring the relationship between body composition and eating behavior using the three factor eating questionnaire (TFEQ) in young New Zealand Women», *Nutrients* 2021;8:(386-397).
- 49 Cardi V, Leppanen J, Treasure J. «The effects of negative and positive mood induction on eating behaviour: A meta-analysis of laboratory studies in the healthy population and eating and weight disorders», *Neurosci Biobehav Rev* 2019;57:299-309.
- 50 Van Strien T, Konttinen H, Homborg JR, Engels RC, Winkens LH. «Emotional eating as a mediator between depression and weight gain. *Appetite*» 2023;100:2
- 51 M. Rus et al., «Prevalence and Risk Factors of Metabolic Syndrome: A Prospective Study on Cardiovascular Health», *Med.*, vol. 59, no. 10, pp. 1–13, 2023, doi: 10.3390/medicina59101711.

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

Конфликт интересов – не заявлен. Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами. Финансирование – Данное исследование финансируется Комитетом науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (Грант № AP19676909).

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

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ. Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ. Қаржыландыру Бұл зерттеу жұмысы Қазақстан Республикасы ғылым және жоғары білім министрлігінің Ғылым комитетімен қаржыландырылды (Грант № AP19676909)

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 is funded by the Science Committee of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan (Grant no. AP19676909)

Авторлар туралы мәлімет:

Турманбаева Айнур Азимхановна

Медицина ғылымдарының магистрі, D141 Медицина (8D10110-«Медицина») білім беру бағдарламасы бойынша 1-курс докторанты;

Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ түрік университеті, Түркістан, Қазақстан

e-mail – ainur.turmanbaeva@ayu.edu.kz

тел.: +77478169337

ORCID 0009-0004-4263-8157

Нұсқабаева Гүлназ Оразбекқызы

м.ғ.к., қауымдастырылған профессор, «Арнайы клиникалық пәндер» кафедрасының меңгерушісі,
Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ түрік университеті
e-mail - nuskabaeva.gulnaz@ayu.edu.kz

тел.: +77052853131

ORCID 0000-0003-2139-3221

Садыкова Карлыгаш Жарылкасыновна

PhD, аға оқытушы «Арнайы клиникалық пәндер» кафедрасы
Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ түрік университеті
эл. почта: karlygash.sadykova@ayu.edu.kz

тел.: +77077316476

ORCID - 0000-0002-9120-8565

Неметова Динара Бактиярқызы

Медицина ғылымдарының магистрі, D141 Медицина (8D10110-«Медицина») білім беру бағдарламасы бойынша 1-курс докторанты;

Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ түрік университеті, Түркістан, Қазақстан

e-mail - nemetova.dinara@ayu.edu.kz

тел.: +77756009121

ORCID 0000-0003-0970-5966

Саруаров Ерболат Ғалымжанұлы

Қ.А.Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Медицина факультеті, «Адам морфологиясы және физиологиясы» кафедрасының магистр-оқытушысы, PhD-докторант

эл. почта: yerbolat.saruarov@ayu.edu.kz

тел.: +77758972891

ORCID 0000-0002-1786-5209

Айдарбекова Дильбар Нурғалиевна

Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, «Арнайы клиникалық пәндер» кафедрасының магистр-аға оқытушысы

эл. почта: dilbar.aidarbekova@ayu.edu.kz

тел.: +77475007785

почталық адрес: Түркістан облысы, Түркестан қ, Шымкент тас жолы көшесі, Каскад 10/3-9

ORCID - 0009-0008-6845-032X

Информация об авторах:**Турманбаева Айнур Азимхановна**

Магистр медицинских наук, докторант 1-курса по направлению D141 Медицина (8D10110-«Медицина»),
Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмета Ясави, Туркестан, Казахстан

электронная почта - ainur.turmanbaeva@ayu.edu.kz

Телефон: +77478199337

ORCID 0009-0004-4263-8157

Нускабаева Гульназ Оразбековна

к.м.н., ассоц. проф. заведующая кафедрой «Специальные клинические предметы»

Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмета Ясави

электронная почта - nuskabaeva.gulnaz@ayu.edu.kz

Телефон: +77052853131

ORCID 0000-0003-2139-3221

Садыкова Карлыгаш Жарылкасыновна

PhD, старший преподаватель кафедры «Специальных клинических дисциплин», Международный казахско-турецкий университет им. Х.А. Ясави

эл. почта: karlygash.sadykova@ayu.edu.kz

тел.: +77077316476

ORCID - 0000-0002-9120-8565

Неметова Динара Бактиярровна

Магистр медицинских наук, докторант 1-курса по направлению D141 Медицина (8D10110-«Медицина»),
Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмета Ясави, Туркестан, Казахстан

электронная почта - nemetova.dinara@ayu.edu.kz

Телефон: +77756009121

ORCID 0000-0003-0970-5966

Саруаров Ерболат Ғалымжанұлы

PhD-докторант, магистр-преподаватель кафедры «Морфологии и физиологии человека», факультет Медицины,
Международный казахско-турецкий университет им. Х.А.Ясави

эл. почта: yerbolat.saruarov@ayu.edu.kz

тел.: +77758972891

ORCID 0000-0002-1786-5209

Айдарбекова Дильбар Нурғалиевна

Магистр, старший преподаватель кафедры «Специальных клинических дисциплин», Международный казахско-турецкий университет им. Х.А. Яссави
 эл. почта: dilbar.aidarbekova@ayu.edu.kz
 тел.: +77475007785
 ORCID - 0009-0008-6845-032X

Information about the authors:

Turmanbayeva Ainur Azimkhanovna

Master of medical sciences, 1st year doctoral student on the educational program D141 Medicine (8D10110-«Medicine») Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University
 email - ainur.turmanbaeva@ayu.edu.kz
 Phone: +77478169337
 ORCID 0009-0004-4263-8157

Nuskabaeva Gulnaz Orazbekizi

Candidate of medical sciences, associate professor, head of «Special clinic subjects» department, Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University
 email - nuskabaeva.gulnaz@ayu.edu.kz
 Phone: +77052853131
 ORCID 0000-0003-2139-3221

Sadykova Karlygash Zharylkasynovna

PhD, senior lecturer, department of " Special clinic subjects " International Kazakh-Turkish University named after H.A. Yassavi
 people e-mail: karlygash.sadykova@ayu.edu.kz
 Phone: +77077316476
 ORCID 0000-0002-9120-8565

Nemetova Dinara Baktiyarovna

Master of medical sciences, 1st year doctoral student on the educational program D141 Medicine (8D10110-«Medicine») Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University
 email - nemetova.dinara@ayu.edu.kz
 Phone: +77756009121
 ORCID 0000-0003-0970-5966

Saruarov Yerbolat Galimzhanuli

PhD-student, master-teacher of «Human morphology and physiology», Faculty of Medicine, Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University
 e-mail: yerbolat.saruarov@ayu.edu.kz
 tel.: +77758972891
 ORCID 0000-0002-1786-5209

Aidarbekova Dilbar Nurgalieвна

Master's senior teacher, department of " Special clinic subjects " International Kazakh-Turkish University named after H.A. Yassavi
 people e-mail: dilbar.aidarbekova@ayu.edu.kz
 Phone: +77475007785
 ORCID - 0009-0008-6845-032X

Получена: 30.05.2024 Принята: 10.06.2024 Опубликовано online: 29.06.2024

УДК: 615.216.5

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.63.48.010](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.63.48.010)

А.С.Жусупова¹, Г.Б.Абасова², Ж.О.Бейсетаева³, Р.А.Беляев⁴, Ж.Х. Желдыбаева⁵, С.М. Карибаева⁶,
Ж.Е.Куттыгулова⁷, Р.П.Лысенко⁸, Ж.Т.Такенов⁹, Н.В.Тарасова¹⁰, А.М.Шокина¹¹

¹Главный невролог МЗ РК

²Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави, кафедра «Неврология, Психиатрия, Наркология», Шымкент

³Центр здоровья и реабилитации, Шымкент, Республика Казахстан

⁴ТОО «Диацент», Караганда, Республика Казахстан

⁵АО «Национальный Медицинский Университет», Университетская клиника №3, Алматы, Республика Казахстан

⁶ТОО «Многопрофильный медицинский центр Мейрим», Астана, Республика Казахстан

⁷ТОО «Клиника Дау-мед», Шымкент, Республика Казахстан

⁸ТОО «Центр Медицинских и Психологических Проблем», Алматы, Республика Казахстан

⁹АО «Национальный центр Нейрохирургии», Астана, Республика Казахстан

¹⁰РЦ «Луч», Караганды, Республика Казахстан

¹¹ТОО «Дом Здоровья», Астана, Республика Казахстан

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА МИДОКАЛМ® В ИНЪЕКЦИОННОЙ ФОРМЕ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ БОЛЬЮ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ: ПОСТРЕГИСТРАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ

Резюме: Данные о безопасности применения препарата Мидокалм®, раствор для инъекций (толперизона гидрохлорид 100 мг, лидокаина гидрохлорид 2,5 мг) [далее «Мидокалм®»] полученные в клинических исследованиях у пациентов с болью в нижней части спины, в рутинной практике ограничены. Целью данного исследования было изучение безопасности и изменения параметров эффективности при лечении острой неспецифической боли в нижней части спины лекарственным препаратом Мидокалм®.

Проспективное неинтервенционное исследование (KZ-NIS-TOLP-01-2018) было проведено в 10 клинических центрах в четырех городах Республики Казахстан в 2019-2021 гг. В исследование были включены взрослые пациенты с острой неспецифической болью в нижней части спины, которым был назначен препарат Мидокалм®. Демографические и клинические характеристики, результаты заполнения опросников для пациентов и врачей, нежелательные явления (НЯ), жизненно важные показатели, масса тела и результаты физикального обследования собирались на исходном уровне, визите завершения лечения (Визит 2) и через неделю на визите последующего наблюдения (Визит 3).

В анализ было включено 300 пациентов (97 мужчин и 203 женщин, средний возраст (стандартное отклонение) 44,8 (13,5) лет). 95,0% пациентов, помимо препарата Мидокалм®, получали другие препараты (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) системного и местного действия, хондроитинсульфат, глюкозамин, тиококолизозид и др.). Мидокалм® применялся внутримышечно (n=296) в течение 5-10 дней или внутривенно (n=4) в течение 5-7 дней. Первичная конечная точка безопасности, частота возникновения любых НЯ, составила 18,0% (54/300) (95% ДИ 13,82 – 22,82 %). Одно НЯ было серьезным, тяжелым (СНЯ) и не было связано с препаратом. Еще одно СНЯ (гиперчувствительность) было средней тяжести и связано с внутривенным струйным введением препарата. НЯ, связанные с препаратом Мидокалм® (НР, АDR) наблюдались у 13% (39/300) пациентов (95% ДИ 9,41 – 17,34). Наиболее частыми из них были сухость во рту, тошнота и головокружение – 7 пациентов (2,3%) для каждого явления. Местные реакции наблюдались у 8 (2,7%) пациентов. В общей сложности 15 НЯ у 5 (1,7%) пациентов привели к прекращению лечения.

Среднее изменение общего балла по Опроснику Роланда-Морриса от исходного уровня к моменту завершения лечения составило -6,9 баллов, а среднее изменение балла по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ) интенсивности боли в нижней части спины (в покое) составило -31,2 мм. Изменения обоих показателей по сравнению с исходным уровнем были статистически значимыми (p<0,0001, дисперсионный анализ повторных измерений). Какое-либо улучшение (незначительное, существенное, выраженное) по шкале общего клинического впечатления (CGI) было достигнуто у 97,6% пациентов, а по заполняемой пациентом шкале общего впечатления (PGI) – у 97,3% пациентов.

Таким образом, была показана безопасность и эффективность препарата Мидокалм®. Непредвиденных НЯ, связанных с препаратом Мидокалм®, обнаружено не было. Подтверждены имеющиеся данные о безопасности и эффективности препарата, демонстрирующие благоприятный профиль соотношения «польза-риск».

Ключевые слова: толперизон, Мидокалм®, боль в нижней части спины, безопасность, пострегистрационное исследование безопасности, эффективность, наблюдательное исследование, опросник Роланда-Морриса.

А.С.Жүсіпова¹, Г.Б.Абасова², Ж.О.Бейсетаева³, Р.А.Беляев⁴, Ж.Х. Желдыбаева⁵, С.М. Кәрібаева⁶,
Ж.Е.Құттығұлова⁷, Р.П.Лысенко⁸, Ж.Т.Такенов⁹, Н.В.Тарасова¹⁰, А.М.Шокина¹¹

¹Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің бас невропатологы

²Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті неврология, психиатрия, наркология кафедрасы, Шымкент қ.

³Денсаулық сақтау және оңалту орталығы, Қазақстан Республикасы, Шымкент қаласы

⁴«Диацент» ЖШС, Қарағанды, Қазақстан Республикасы

⁵«Ұлттық медицина университеті» АҚ, №3 университеттік клиника, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

⁶«Мейірім» көпсалалы медицина орталығы» ЖШС, Астана қаласы, Қазақстан Республикасы

⁷«Дау-мед клиникасы» ЖШС, Қазақстан Республикасы, Шымкент қ
⁸«Медициналық-психологиялық мәселелер орталығы» ЖШС, Алматы қ., Қазақстан Республикасы
⁹ «Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Астана, Қазақстан Республикасы
¹⁰ «Луч» ТК, Қарағанды, Қазақстан Республикасы
¹¹ «Денсаулық үйі» ЖШС, Астана қаласы, Қазақстан Республикасы

МИДОКАЛМ® ПРЕПАРАТЫН БЕЛ АЙМАҒЫНДАҒЫ ЖЕДЕЛ СПЕЦИФИКАЛЫҚ ЕМЕС АУЫРУЫ БАР ЕМДЕЛУШІЛЕРДЕ
 ИНЪЕКЦИЯ ТҮРІНДЕ ҚОЛДАНУ: ТІРКЕУДЕН KEЙІНГІ ҚАУІПСІЗДІКТІ ЗЕРТТЕУ

Түйін: Мидокалм® препаратының, инъекциялық ерітіндінің (толперизон гидрохлориді 100 мг, лидокаин гидрохлориді 2,5 мг) [бұдан әрі «Мидокалм®»] қауіпсіздігі туралы бел ауруы бар емделушілерде клиникалық зерттеулерде алынған деректер күнделікті тәжірибеде шектеулі. Бұл зерттеудің мақсаты Мидокалм® препаратымен бел аймағындағы жедел спецификалық емес ауырсынуды емдеудегі қауіпсіздік пен тиімділік параметрлерінің өзгеруін зерттеу болды.

2019-2021 жылдары Қазақстан Республикасының төрт қаласындағы 10 клиникалық орталықта проспективалық интервенциялық емес зерттеу (KZ-NIS-TOLP-01-2018) жүргізілді. Зерттеуге Мидокалм® препаратын тағайындаған бел аймағындағы жедел спецификалық емес ауруы бар ересек пациенттер қамтылды. Демографиялық және клиникалық сипаттамалар, емделуші мен дәрігер сауалнамасы ұпайлары, жағымсыз құбылыстар (ЖҚ), өмірлік маңызды көрсеткіштер, салмақ және физикалық тексеру нәтижелері бастапқыда, емдеуді аяқтаған кезде (2-визит) және бір аптадан кейін келесіде жиналды (3-ші келу).

Талдауға 300 науқас (97 ер және 203 әйел, орта жасы (стандартты ауытқу) 44,8 (13,5) жас) қатысты. Пациенттердің 95,0%-ы Мидокалм® препаратынан басқа препараттарды (жүйелі және жергілікті әсер ететін стероидты емес қабынуға қарсы препараттар, хондроитин сульфаты, глюкозамин, тиококолизид және т.б.) қабылдады. Мидокалм® бұлшықет ішіне (n=296) 5-10 күн немесе көктамыр ішіне (n=4) 5-7 күн бойы енгізілді. Қауіпсіздіктің соңғы нүктесі, кез келген АЕ (жағымсыз әсерлер) жиілігі 18,0% (54/300) (95% CI 13,82 - 22,82%) болды. Бір АЕ ауыр (SAE) препаратқа қатысы жоқ болып тіркелді. Басқа SAE (жоғары сезімталдық) орташа болды және препаратты көктамыр ішіне болысты енгізумен байланысты болды. Мидокалм® (ADR) қолданумен байланысты жағымсыз әсерлер пациенттердің 13%-да (39/300) байқалды (95% CI 9,41 - 17,34). Олардың ең жиі кездесетіні ауыздың құрғауы, жүрек айну және бас айналу болды - әрбір оқиғаға 7 науқаста байқалды (2,3%). Жергілікті реакциялар 8 (2,7%) пациентте байқалды. 5 (1,7%) емделушіде барлығы 15 АЕ емдеуді тоқтатуға әкелді.

Роланд-Моррис сауалнамасы бойынша жалпы баллдың бастапқы деңгейінен емдеудің соңына дейін орташа өзгерісі 6,9 балл болды, ал төменгі арқадағы ауырсыну қарқындылығы (тыныштық кезінде) үшін Visual Analog Scale (VAS) баллындағы орташа өзгеріс 31,2 мм болды. Екі көрсеткіште де бастапқы деңгейден өзгерістер статистикалық маңызды болды (p<0,0001, дисперсияны қайталама өлшемдер талдауы). Клиникалық жаһандық әсер (CGI) шкаласы бойынша кейбір жақсартуларға пациенттердің 97,6% және пациенттердің жаһандық әсерінің (PGI) шкаласы бойынша 97,3% қол жеткізілді.

Осылайша, Мидокалм® препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі көрсетілді. Мидокалм® препаратымен байланысты күтпеген АЕ байқалған жоқ. Препараттың қауіпсіздігі мен тиімділігі туралы қолда бар деректер расталды, бұл пайда мен қауіп профилін көрсетеді.

Түйінді сөздер: толперизон, Мидокалм®, бел ауруы, қауіпсіздік, тіркеуден кейінгі қауіпсіздікті зерттеу, тиімділік, бақылау зерттеуі, Роланд-Моррис сауалнамасы.

A.S.Zhusupova¹, G.B.Abasova², Zh.O.Beisetaeva³, R.A.Belyaev⁴, Zh.Kh. Zheldybaeva⁵, S.M. Karibaeva⁶, Zh.E.Kuttygulova⁷, R.P.Lyssenko⁸, Zh.T.Takenov⁹, N.V.Tarasova¹⁰, A.M.Shokina¹¹

¹Chief neurologist of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan

²Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Department of Neurology, Psychiatry, and Addictology, Shymkent, Kazakhstan

³Health and Rehabilitation Center, Shymkent, Kazakhstan

⁴LLP "Diacent", Karaganda, Kazakhstan

⁵JSC "National Medical University", Almaty, Kazakhstan

⁶LLP "Multidisciplinary medical center Meirim", Astana, Kazakhstan

⁷LLP "Dau-med clinic", Shymkent, Kazakhstan

⁸LLP "Center for Medical and Psychological problems" Metida Clinics, Almaty

⁹JSC "National center for neurosurgery", Nur-Sultan, Kazakhstan

¹⁰RC "Luch", Karaganda, Republic of Kazakhstan

¹¹LLP "Health Home", Nur-Sultan, Kazakhstan

USE OF MYDOCALM® INJECTIONS IN PATIENTS WITH ACUTE NON-SPECIFIC LOW BACK PAIN:
 POST-AUTHORISATION SAFETY STUDY

Resume: Data on the safety of Mydocalm® solution for injections (tolperisone hydrochloride 100 mg, lidocaine hydrochloride 2.5 mg) [hereinafter the «Mydocalm®»] from clinical trials in patients with low back pain in a routine clinical practice is limited. This study was aimed to investigate the safety and changes of efficacy parameters in the treatment of acute non-specific low back pain with Mydocalm® solution for injections.

A prospective non-interventional study (KZ-NIS-TOLP-01-2018) was conducted in 10 clinical centres across four cities in the Republic of Kazakhstan, in 2019-2021. Adult patients who suffered acute non-specific low back pain and were prescribed with Mydocalm® were enrolled. Demographic and clinical characteristics, results of patient- and physician-reported

questionnaires, adverse events (AEs), vital signs, physical examination and body weight were collected at baseline, end of treatment Visit 2 and follow-up Visit 3 (one week later).

The analysis included 300 patients (97 males, 203 females, mean (SD) age 44.8 (13.5) years). 95.0% of patients were taking medications other than Mydocalm® (systemic and topical non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), chondroitin sulfate, glucosamine, thiocolchicoside and other). Mydocalm® was administered i.m. (n=296) during 5-10 days, or i.v. (n=4) during 5-7 days. Primary safety endpoint, the rate of any AEs was 18.0% (54/300) (95%CI 13.82 – 22.82 %). All AEs were mild to moderate, except for one serious AE which was severe and was not related to Mydocalm®. One more SAE (hypersensitivity) was moderate and related to intravenous mode of administration. AE related to Mydocalm® (ADR) occurred in 13% (39/300) patients (95%CI 9.41 – 17.34). The most frequent of them were dry mouth, nausea, and dizziness, each were reported in 7 patients (2.3%). Local reactions were observed in 8 (2.7%) patients. A total of 15 AEs in 5 (1.7%) patients led to treatment discontinuation.

The mean change from baseline to the end of treatment in the Roland-Morris Disability Questionnaire total score was -6.9 points, and the mean change in VAS score for back pain intensity (at rest) was -31.2 mm. Both changes from baseline were statistically significant ($p < 0.0001$, repeated measures analysis of variance). Any improvement (minimally, much, very much) was reached in 97.6% patients by Clinical Global Impression (CGI) and in 97.3% patients by Patient Global Impression (PGI) scales.

As a conclusion, Mydocalm® found to be safe and effective. No severe or unexpected AE were revealed relating to Mydocalm®. The existing data on safety and efficacy was confirmed, demonstrating favourable benefit–risk profile.

Key words: tolperisone, Mydocalm®, low back pain, safety, post-authorisation safety study, efficacy, observational study, Roland-Morris Disability Questionnaire.

Введение. Боль в нижней части спины – один из наиболее частых симптомов заболеваний опорно-двигательного аппарата. Неспецифическая боль в нижней части спины — серьезная проблема во всем мире, которая становится все актуальнее, во многом из-за старения и роста населения мира [1]. Этим заболеванием страдают все возрастные группы и, как правило, оно связано с малоподвижным образом жизни, курением, ожирением и низким социально-экономическим статусом [2]. Неспецифическая боль в нижней части спины является основной причиной потери трудоспособности в странах с низким и средним уровнем дохода [3].

Толперизон — миорелаксант центрального действия, блокирующий сегментарную рефлекторную активность в спинном мозге. Его точный механизм действия полностью не выяснен [4]. Результаты недавних исследований механизма его действия показали, что это соединение ингибирует натриевые каналы и обладает активностью, блокирующей кальциевые каналы N-типа, как *in vitro*, так и *in vivo*. Толперизон представляет собой специфический ингибитор моносинаптических рефлексов и лишь частично угнетает полисинаптические рефлексы [5].

Толперизон (Мидокалм) был разработан в 1955 г. Препараты Гедеон Рихтер, содержащие толперизон в качестве активного ингредиента (толперизона гидрохлорид 50 мг, 150 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой), были впервые одобрены в Венгрии в 1959 г., инъекционная форма препарата (толперизона гидрохлорид 100 мг, лидокаина гидрохлорид 2,5 мг) была зарегистрирована с 1964 г. С момента появления толперизона в клинической практике в 1960-х годах было проведено более 80 клинических и наблюдательных исследований препарата. Препарат широко применяется более чем в 30 странах мира по ряду показаний, в основном при мышечных спазмах, сопровождающих заболевания органов движения, и при спастичности, возникающей вследствие инсульта. Мидокалм® разрешен к медицинскому применению в Республике Казахстан с 1995 года.

Клинические исследования показали, что Мидокалм (толперизона гидрохлорид 50 мг и 150 мг таблетки), (толперизона гидрохлорид 100 мг, лидокаина гидрохлорид 2,5 мг), характеризуется безопасностью и хорошей переносимостью. Нежелательные явления, о которых сообщалось, включают боль в мышцах, общую слабость, повышенную утомляемость и головокружение [4]. На пострегистрационном этапе сообщалось об аллергических реакциях. Такие реакции гиперчувствительности в основном характеризуются легкой и средней степенью тяжести, однако могут возникать и некоторые тяжелые реакции. Данные о безопасности применения препарата Мидокалм® у пациентов с болью в нижней части спины в рутинной клинической практике ограничены.

Целью исследования было изучение безопасности и изменения параметров эффективности при лечении острой неспецифической боли в нижней части спины препаратом Мидокалм®.

Методы. Дизайн исследования и изучаемая популяция: Открытое, многоцентровое, проспективное, неинтервенционное (наблюдательное) исследование с первичным сбором данных (протокол № KZ-NIS-TOLP-01-2018) было проведено в 10 клинических центрах в четырех городах Республики Казахстан (Нур-Султан, Алматы, Шымкент, Караганда). Сбор данных осуществлялся с 19 апреля 2019 г. по 1 ноября 2021 г.

Настоящее исследование выполнялось с соблюдением этических принципов, изложенных в Хельсинкской Декларации, правил Надлежащей клинической практики (GCP) и применимых нормативных требований. Было получено письменное одобрение проведения данного исследования от Центральной комиссии по вопросам этики Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 25 января 2019 г.

Все участники предоставили подписанную и датированную письменную форму информированного согласия на участие в исследовании. Критериями включения были следующие: 1) наличие подписанной и датированной письменной формы информированного согласия на участие в исследовании; 2) мужчины или женщины в возрасте 18 лет и старше; 3) ранее принятое врачом решение назначить препарат Мидокалм® для лечения острой неспецифической боли в нижней части спины; 4) применение препарата Мидокалм® планировалось в амбулаторном режиме. Критерием невключения являлось наличие каких-либо противопоказаний для применения препарата, согласно инструкции по медицинскому применению гиперчувствительность к толперизону, лидокаину (гиперчувствительность к эперизону, миастения, первый триместр беременности или период лактации).

Пациенты, которые посещали своих врачей в рутинной практике, последовательно включались в это исследование. Неинтервенционный дизайн исследования означал, что лекарственный препарат назначался в соответствии с

текущей инструкцией по медицинскому применению; решение о назначении пациенту данного лечения не принималось заранее согласно протоколу исследования, а соответствовало принятой практике, и назначение лекарственного препарата было четко отделено от решения о включении пациента в исследование.

Три визита пациента в исследовательский центр выполнялись в соответствии с рутинной практикой. Во время Визита 1 пациентам назначалось лечение препаратом Мидокалм®. Визит 2 выполнялся по завершении лечения, а Визит 3 (визит последующего наблюдения) для оценки безопасности выполнялся через одну неделю \pm 2 дня после Визита 2. Общая продолжительность участия в исследовании для одного участника составляла примерно 3 недели.

Лечение препаратом Мидокалм® начиналось на Визите 1. Согласно Общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП), Мидокалм® было рекомендовано вводить внутримышечно (в/м) в дозе 100 мг два раза в сутки, или внутривенно (в/в) в дозе 100 мг один раз в сутки (однако в/в способ введения, который был актуален на момент начала исследования, позже был исключен из ОХЛП). Продолжительность лечения, рекомендованная протоколом, составляла 7 дней, но определялась врачом в зависимости от симптомов пациента. Лечение продолжалось до исчезновения или достижения минимальной симптоматики и восстановления функциональной активности пациента, либо до досрочного прекращения в связи с отказом пациента, нежелательным явлением (НЯ) или по другой причине. Средняя продолжительность лечения в этом исследовании составила 6 дней (медиана 7, минимум 1 и максимум 10 дней).

Сбор данных и оценка результатов:

В соответствии с неинтервенционным дизайном исследования, все клинико-диагностические процедуры проводились в соответствии с рутинной клинической практикой. Персонал каждого исследовательского центра прошел обучение соблюдению правил GCP, оценки и репортирования НЯ согласно требованиям Надлежащей практики фармаконадзора (GVP) и заполнению электронных индивидуальных регистрационных карт (ЭИРК). Полученные в ходе исследования данные переносились в ЭИРК из медицинских карт пациентов и заполняемых пациентом и врачом опросников. Данные исследования собирались с соблюдением конфиденциальности персональных данных участников исследования; каждому включенному в исследование пациенту присваивался уникальный идентификационный номер. В ЭИРК не содержалось данных, которые могли бы раскрыть личность пациентов.

На Визите 1, после получения согласия пациента на участие в исследовании, осуществлялся сбор демографических данных, медицинского анамнеза (значимые предшествующие и сопутствующие заболевания, предшествующая и сопутствующая медикаментозная терапия, аллергологический анамнез). Выполнялось физикальное обследование, измерение жизненно важных показателей (артериального давления, частоты сердечных сокращений, температуры тела), массы тела и роста пациента. Пациенты заполняли Опросник Роланда-Морриса (RMDQ), подшкалу тяжести Шкалы общего впечатления, заполняемой пациентом (PGI), и оценивали интенсивность боли в нижней части спины (в покое) по 100-мм Визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Врач заполнял подшкалу тяжести Шкалы общего клинического впечатления (CGI). После первого введения препарата Мидокалм® врач оценивал и вносил в ЭИРК любые НЯ, в случае их возникновения.

Визит 2 (завершение лечения) выполнялся в среднем через 7 дней после Визита 1 (медиана 7, минимум 1, максимум 18 дней). Во время Визита 2 собирались данные о вновь возникших сопутствующих заболеваниях и изменениях в сопутствующей терапии (при наличии); выполнялось физикальное обследование, измерение жизненно важных показателей и массы тела пациента. Пациенты заполняли Опросник Роланда-Морриса, подшкалу улучшения Шкалы PGI и оценивали интенсивность боли в нижней части спины по ВАШ. Пациентов также просили оценить общую удовлетворенность лечением по 4-балльной шкале (плохо, умеренно, хорошо, превосходно). Врач заполнял подшкалу улучшения Шкалы CGI и оценивал приверженность пациента лечению (основываясь на количестве назначенных и фактически выполненных инъекций). Проводилась оценка и регистрация НЯ (при наличии). Во время визита последующего наблюдения (Визит 3), через одну неделю \pm 2 дня после Визита 2, врач выполнял физикальное обследование, измерение жизненно важных показателей и массы тела пациента. Проводилась оценка и регистрация НЯ, если таковые возникли после окончания лечения препаратом Мидокалм®.

Врач оценивал и регистрировал все НЯ, возникающие после первой инъекции препарата Мидокалм® и на протяжении всего исследования. Согласно странице 7 руководства ICH GCP(R2), НЯ – «любое выявленное у пациента после применения лекарственного препарата неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, которое может не иметь причинно-следственной связи с его применением». Врач должен был собирать и регистрировать в ЭИРК любые НЯ, включая серьезные НЯ (СНЯ) и нежелательные лекарственные реакции (НЛР — при наличии предполагаемой причинно-следственной взаимосвязи с исследуемым препаратом), а также особые ситуации: передозировку, применение «вне инструкции»; неправильное применение; злоупотребление лекарственным препаратом; ошибки применения; воздействие, связанное с родом занятий; применение лекарственного препарата во время беременности или периода грудного вскармливания; применение лекарственного препарата в педиатрической популяции или у пожилых; отсутствие эффективности лекарственного средства. Однако в ходе исследования такие ситуации не возникали.

Для каждого НЯ, обнаруженного у пациента в результате объективного обследования или сообщенного пациентом, врач представлял оценку причинно-следственной взаимосвязи с препаратом Мидокалм®, используя одну из четырех категорий (в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 29 мая 2015 г. № 421 «Об утверждении Положения о порядке фармаконадзора за применением лекарственных препаратов и мониторинге побочных действий лекарственных препаратов, изделий медицинского назначения и медицинской техники»): вероятная, возможная, не связано, неизвестно. Считалось, что НЯ связано с исследуемым препаратом (НЛР), если причинно-следственная взаимосвязь оценивалась как вероятная или возможная.

Первичной конечной точкой безопасности была частота возникновения и характеристики любых НЯ, развившихся после начала лечения. **Вторичные конечные точки безопасности** включали: наиболее частые нежелательные реакции на толперизон (НЯ с подозреваемой взаимосвязью с препаратом Мидокалм®. НЛР) и

клинически значимые изменения со стороны физического обследования пациента, жизненно важных показателей и массы тела.

Конечными точками эффективности были следующие: изменение общего балла по Опроснику Роланда-Морриса; общая оценка терапии на основании Шкалы CGI и Шкалы PGI (подшкалы тяжести и улучшения) и изменение балла по ВАШ интенсивности боли (оценивали интенсивность боли в покое).

Опросник Роланда-Морриса – широко используемый инструмент для оценки состояния здоровья при боли в нижней части спины [6, 7]. Использовался опросник с 24 пунктами. Пациента просили отметить то утверждение, которое относится к нему/ней в конкретный день. Сумма отмеченных пунктов представляла собой общий балл, который мог принимать значение от 0 (нет нарушения жизнедеятельности) до 24 (максимальное нарушение жизнедеятельности).

Шкалы CGI и PGI представляют собой краткую, самостоятельную оценку, с точки зрения клинициста или пациента, общего функционирования пациента до и после начала терапии исследования. Шкалы CGI и PGI включают в себя два инструмента, состоящих из одного вопроса, для измерения: (а) тяжести заболевания и (б) изменения с момента начала лечения (общее улучшение). Подшкала тяжести CGI включала 7 пунктов, а подшкала тяжести PGI – 6 пунктов. Обе подшкалы улучшения, CGI и PGI, включали 7 пунктов (выраженное улучшение; существенное улучшение; незначительное улучшение; без изменений; незначительное ухудшение; существенное ухудшение; выраженное ухудшение).

ВАШ представляет собой однонаправленный инструмент для измерения интенсивности боли, в виде прямой линии фиксированной длины (100 мм), границы которой находятся в диапазоне от «нет боли» до «наихудшая боль, которую можно представить». Балл по ВАШ рассчитывался путем измерения расстояния (мм) на линии между точкой «нет боли» и отметкой пациента, что давало диапазон баллов от 0 до 100.

Заполняемые пациентами опросники и шкалы (Роланда-Морриса, PGI-S и PGI-I, ВАШ) предоставлялись на казахском и русском языке (пациент мог выбрать один из вариантов). Заполняемые врачом шкалы (CGI-S и CGI-I) предоставлялись на русском языке.

Дополнительные конечные точки включали следующие: приверженность пациентов лечению препаратом Мидокалм® (рассчитывалась как количество фактически выполненных инъекций препарата Мидокалм® / теоретическое количество инъекций препарата Мидокалм®, назначенное врачом *100%), и общая удовлетворенность пациента лечением по 4-балльной шкале (плохо, умеренно, хорошо, превосходно).

Статистические методы:

Оценка объема выборки основывалась на необходимости оценки первичной конечной точки в исследуемой популяции с определенной точностью, то есть с использованием границ доверительного интервала (ДИ) для первичной конечной точки. Объединенная оценка частот НЯ, развившихся на фоне лечения, по результатам различных исследований [8-15], выполненная методом мета-анализа, привела к верхней границе 95% ДИ для этого параметра, равной 19%. Объем выборки в 300 пациентов позволял оценить первичную конечную точку исследования с точностью $\pm 4,8\%$. Такая точность расценивалась как приемлемая.

Статистический анализ выполнялся с помощью программы SAS версии 9.3 (SAS Institute, USA). Для анализа всех конечных точек исследования применялась описательная статистика. Если применимо, вычислялись 95% ДИ для частот по методу Клоппера-Пирсона для биномиальных пропорций и по методу Гудмана для множественных пропорций. Все виды анализа безопасности проводились в популяции пациентов, которые получили хотя бы одну дозу препарата исследования. Все НЯ классифицировались в соответствии с версией 24.1 Медицинского словаря терминологии регуляторной деятельности (MedDRA): СОК (системно-органный класс) и ПТ (предпочтительный термин).

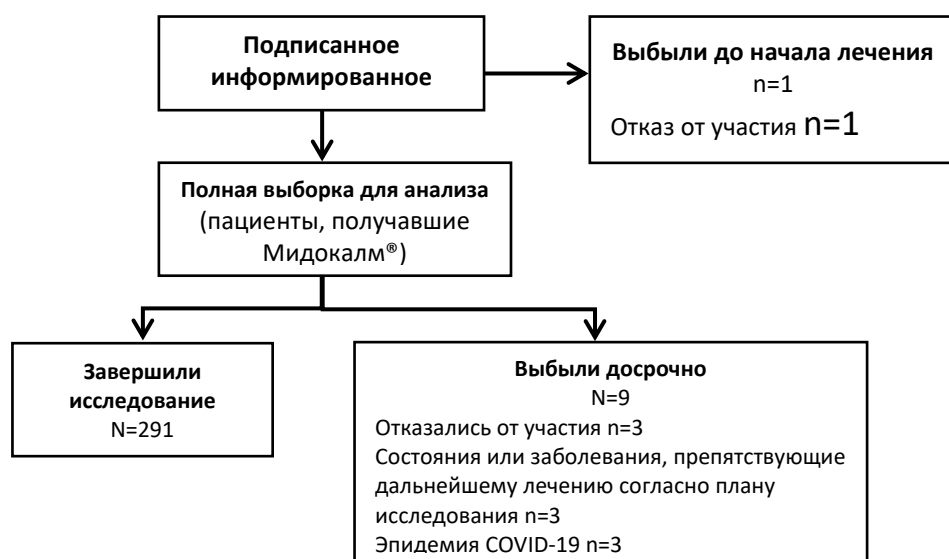


Рисунок 1 – Распределение пациентов в процессе исследования

Результаты.

Участники исследования:

301 пациент предоставил информированное согласие, и 300 пациентов, соответствовавшие критериям включения/невключения и получавшие препарат Мидокалм® были включены в статистический анализ. 291 пациент завершил исследование по протоколу, 9 пациентов преждевременно выбыли из исследования. См. Рисунок 1.

Только 4 пациента получали Мидокалм® в/в, продолжительностью 5-7 дней; 296 пациентов получали Мидокалм® в/м. Медиана продолжительности в/м лечения составила 7 дней (минимум 5 и максимум 10 дней).

Исходные демографические и клинические характеристики пациентов исследования представлены в Таблице 1. Исследуемая выборка в основном состояла из лиц трудоспособного возраста: средний (стандартное отклонение, СО) возраст пациентов составил 44,8 (13,5) лет, варьируя от 19 (минимум) до 86 (максимум) лет. Преобладали женщины (67,7%). 26,3% пациентов при включении в исследование имели другие сопутствующие заболевания. 8,3% пациентов имели в анамнезе (в прошлом или на момент включения) реакции гиперчувствительности и/или аллергические реакции.

Препарат Мидокалм® назначался в составе комплексной терапии боли в нижней части спины. Вследствие неинтервенционного дизайна исследования сопутствующие препараты не были запрещены протоколом. В ходе исследования 95,0% пациентов принимали другие препараты, помимо Мидокалма®; наиболее частыми из них были нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), хондроитинсульфат и глюкозамин, которые принимали 211 (70,3%) больных; НПВП местно применяли 82 (27,3%) пациента; тиакоколизид получали 12 (4,0%) пациентов. Другие категории включали антигипертензивные препараты, вазопротекторы и сосудорасширяющие средства, витамины, ингибиторы протонной помпы, психоаналептики. Различные немедикаментозные процедуры, такие как физиотерапия, массаж, кинезиотерапия, лазеротерапия, иглорефлексотерапия, магнитотерапия, мануальная терапия, проходили 30,3% пациентов.

Таблица 1 – Исходные демографические и клинические характеристики пациентов на Визите 1

Полная выборка для анализа	N=300
Возраст (лет), среднее (СО)	44,8 (13,5)
Женщины, n (%)	203 (67,7%)
Мужчины, n (%)	97 (32,3%)
Пациенты с предшествующими или сопутствующими заболеваниями, n (%)	95 (31,7%)
Пациенты с сопутствующими заболеваниями (при включении в исследование), n (%)	79 (26,3%)
Пациенты с предшествующей или сопутствующей гиперчувствительностью и/или аллергическими реакциями, n (%)	25 (8,3%)
Пациенты с сопутствующей (при включении в исследование) гиперчувствительностью и/или аллергическими реакциями, n (%)	16 (5,3%)
Пациенты, получавшие любые лекарственные средства в течение 30 дней перед включением в исследование, n (%)	30 (10,0%)
Пациенты, получавшие сопутствующие лекарственные средства, n (%)	285 (95,0%)
Пациенты, проходившие сопутствующие немедикаментозные процедуры, n (%)	91 (30,3%)
Масса тела (кг), среднее (СО)	75,2 (13,8)
Систолическое АД (мм рт.ст.), среднее (СО)	117,6 (12,4)
Диастолическое АД (мм рт.ст.), среднее (СО)	75,9 (8,0)
Частота сердечных сокращений (уд/мин), среднее (СО)	74,1 (6,8)
Температура тела (°C), среднее (СО)	36,4 (0,3)
Опросники и шкалы:	
Общий балл по Опроснику Роланда-Морриса, среднее (СО)	11,9 (5,9)
Шкала CGI-S, подшкала тяжести:	
Здоров	0
На грани заболевания	0
Болен в легкой степени	25 (8,3%)
Болен в умеренной степени	166 (55,3%)
Болен в значительной степени	81 (27,0%)
Болен в тяжелой степени	28 (9,3%)
Относится к группе наиболее тяжело больных пациентов	0
Шкала PGI-S, подшкала тяжести:	
Симптомы отсутствуют	0
Очень слабая	0
Слабая	10 (3,3%)
Умеренная	174 (58,0%)
Сильная	98 (32,7%)
Очень сильная	18 (6,0%)
Балл оценки боли по ВАШ (мм), среднее (СО)	59,3 (20,8)

Оценка безопасности:

В Таблице 2 суммировано общее количество НЯ, зарегистрированных в ходе исследования. Всего после начала лечения было зарегистрировано 91 НЯ у 54 из 300 пациентов. Общая частота возникновения НЯ составила 18,0% (95% ДИ 13,82–22,82%). Наиболее частыми НЯ (возникшими более чем у 1% пациентов) были нарушения со

стороны желудочно-кишечного тракта (20 (6,7%) пациентов), общие нарушения и реакции в месте введения (20 (6,7%) пациентов), нарушения со стороны нервной системы (19 (6,3%) пациентов) и нарушения со стороны психики (4 (1,3%) пациента) (Таблица 3).

Два НЯ у 2 (0,6%) пациентов (по одному у каждого) были серьезными (СНЯ) – случай гиперчувствительности и нарушение мозгового кровообращения. Нарушение мозгового кровообращения было тяжелым, потребовало госпитализации и было расценено как не связанное с исследуемым лекарственным препаратом.

Случай гиперчувствительности был оценен исследователем как случай средней степени тяжести, связанный с применением толперизона. Следует отметить, что случай гиперчувствительности произошел в связи с внутривенным струйным введением препарата Мидокалм®. По результатам непрерывного мониторинга безопасности исследуемого препарата Держателем регистрационного удостоверения ОАО «Гедеон Рихтер» было принято решение исключить внутривенный путь введения из Общей характеристики лекарственного препарата/Инструкции по медицинскому применению препарата (ЛВ).

За исключением нарушения мозгового кровообращения (тяжелой степени выраженности), 90 из 91 НЯ (98,9%) были легкой или средней степени выраженности.

68 из 91 (75%) НЯ были расценены как имеющие причинно-следственную связь с препаратом Мидокалм® (НЛР). Нежелательные реакции на толперизон отмечались у 13% (39/300) пациентов (95% ДИ 9,41 – 17,34). Наиболее частыми (у 1% и более пациентов) НЛР были следующие: сухость во рту (7 (2,3%) пациентов), тошнота (7 (2,3%) пациентов), головокружение (7 (2,3%) пациентов), головная боль (5 (1,7%) пациентов), астения (5 (1,7%) пациентов), припухлость (покраснение) в месте инъекции (5 (1,7%) пациентов), сонливость (3 (1,0%) пациентов). Анализ побочных явлений не выявил непредвиденных реакций на толперизон у пациентов исследования. Все НЛР указаны в Таблице 4.

Местные реакции на введение препарата Мидокалм® отмечались у 8 (2,7%) пациентов и включали: припухлость (покраснение) в месте инъекции (5 (1,7%) пациентов), боль в месте инъекции (2 (0,7%) пациента), зуд в месте инъекции (1 (0,3%) пациент).

Нежелательными реакциями, приведшими к отмене врачом препарата Мидокалм®, были: реакция гиперчувствительности, гипертонический криз, тошнота, астения, дискомфорт, кашель, головная боль, повышение артериального давления, астения, дискомфорт в животе, учащенное сердцебиение, головокружение, гипергидроз, приливы. С учетом нарушения мозгового кровообращения, описанного выше, в общей сложности 15 НЯ привели к отмене препарата Мидокалм® и отмечались у 5 (1,7%) пациентов.

Клинически значимые изменения результатов физикального обследования и/или жизненно важных показателей были зарегистрированы на Визите 2 у троих пациентов – эти отклонения регистрировались как НЯ: СНЯ «нарушение мозгового кровообращения» и несерьезное НЯ «гипертонический криз» (оба у одного пациента), НЯ «повышение артериального давления» и «припухлость (покраснение) в месте инъекции». Во время Визита 3 (последующего наблюдения) клинически значимых изменений результатов физикального обследования или жизненно важных показателей не наблюдалось. Среднее (СО) изменение массы тела пациентов по сравнению с исходным значением составило -0,0 (0,73) кг к завершению лечения (Визит 2) и -0,1 (0,93) кг к Визиту 3. Таким образом, масса тела пациентов в ходе исследования существенно не изменилась.

Таблица 2 – Нежелательные явления, возникшие после начала лечения препаратом Мидокалм®, у пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины

Полная выборка для анализа N=300	Количество пациентов (%)	Количество явлений
Любое НЯ, включая СНЯ	54 (18,0%)	91
Серьезное НЯ (СНЯ)	2 (0,6%)	2
Тяжелое НЯ	1 (0,3%)	1
НЯ, связанные с препаратом Мидокалм® (НЛР)	39 (13,0%)	68
НЯ, которые привели к отмене препарата Мидокалм®	5 (1,7%)	15

Таблица 3 – Все нежелательные явления, зарегистрированные в ходе исследования

Полная выборка для анализа N=300	Количество пациентов (%)	Количество явлений
Желудочно-кишечные нарушения	20 (6,7)	20
Тошнота	10 (3,3)	10
Сухость во рту	7 (2,3)	7
Дискомфорт в животе	2 (0,7)	2
Диарея	1 (0,3)	1
Общие нарушения и реакции в месте введения	20 (6,7)	26
Астения	7 (2,3)	8
Припухлость (покраснение)	5 (1,7)	5
Чувство жара	3 (1,0)	3
Нарушение походки	2 (0,7)	2
Боль в месте инъекции	2 (0,7)	2
Повышение температуры	2 (0,7)	2
Дискомфорт	1 (0,3)	1
Чувство опьянения	1 (0,3)	1

Полная выборка для анализа N=300	Количество пациентов	(%)	Количество явлений
Зуд в месте инъекции	1 (0,3)		1
Припухлость лица	1 (0,3)		1
Нарушения со стороны нервной системы	19 (6,3)		22
Головокружение	9 (3,0)		9
Головная боль	6 (2,0)		7
Сонливость	3 (1,0)		3
Нарушение мозгового кровообращения	1 (0,3)		1
Дисгевзия	1 (0,3)		1
Гипестезия	1 (0,3)		1
Психические нарушения	4 (1,3)		4
Бессонница	2 (0,7)		2
Беспокойство	1 (0,3)		1
Нарушение засыпания	1 (0,3)		1
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	3 (1,0)		4
Кашель	2 (0,7)		2
Орофарингеальная боль	1 (0,3)		1
Ринорея	1 (0,3)		1
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	3 (1,0)		3
Гипергидроз	3 (1,0)		3
Лабораторные и инструментальные данные	2 (0,7)		2
Повышение артериального давления	2 (0,7)		2
Нарушения метаболизма и питания	2 (0,7)		2
Повышение аппетита	2 (0,7)		2
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	2 (0,7)		2
Мышечная слабость	2 (0,7)		2
Нарушения со стороны сосудов	2 (0,7)		2
Приливы	1 (0,3)		1
Гипертонический криз	1 (0,3)		1
Нарушения со стороны сердца	1 (0,3)		1
Учащенное сердцебиение	1 (0,3) 1		1
Нарушения со стороны органа зрения	1 (0,3) 1		1
Нарушение зрения	1 (0,3) 1		1
Нарушения со стороны иммунной системы	1 (0,3) 1		1
Гиперчувствительность	1 (0,3) 1		1
Инфекции и инвазии	1 (0,3) 1		1
Респираторная вирусная инфекция	1 (0,3) 1		1

Примечание: Классификация всех НЯ выполнялась при помощи версии 24.1 словаря MedDRA.

Таблица 4 – Нежелательные лекарственные реакции (НЛР), зарегистрированные в ходе исследования

Полная выборка для анализа N=300	Количество пациентов	(%)	Количество явлений
Сухость во рту	7 (2,3)		7
Тошнота	7 (2,3)		7
Головокружение	7 (2,3)		7
Астения	5 (1,7)		6
Припухлость (покраснение) в месте инъекции	5 (1,7)		5
Головная боль	5 (1,7)		6
Сонливость	3 (1,0)		3
Чувство жара	2 (0,7)		2
Боль в месте инъекции	2 (0,7)		2
Бессонница	2 (0,7)		2
Повышение аппетита	2 (0,7)		2
Кашель	2 (0,7)		2
Гипергидроз	2 (0,7)		2
Дискомфорт	1 (0,3)		1
Чувство опьянения	1 (0,3)		1
Нарушение походки	1 (0,3)		1
Зуд в месте инъекции	1 (0,3)		1
Повышение температуры	1 (0,3)		1
Дискомфорт в животе	1 (0,3)		1
Дисгевзия	1 (0,3)		1
Беспокойство	1 (0,3)		1
Нарушение засыпания	1 (0,3)		1

Учащенное сердцебиение	1 (0,3)	1
Нарушение зрения	1 (0,3)	1
Гиперчувствительность	1 (0,3)	1
Повышение артериального давления	1 (0,3)	1
Мышечная слабость	1 (0,3)	1
Приливы	1 (0,3)	1

Примечание: Классификация всех НЯ выполнялась при помощи версии 24.1 словаря MedDRA.

Оценка эффективности:

На Визите 2 (завершение лечения) для оценки эффективности были доступны данные 293 пациентов. Средний (СО) общий балл по опроснику Роланда-Морриса снизился с 11,9 (5,9) на Визите 1 до 5,0 (3,9) на Визите 2, среднее изменение (СО) этого параметра составило -6,9 (5,3). Общий балл интенсивности боли по ВАШ также снизился в результате лечения с 59,3 (20,8) мм на Визите 1 до 28,0 (18,6) мм на Визите 2. Среднее (СО) изменение составило -31,2 (19,8) мм. Такое снижение по сравнению с исходным уровнем можно считать клинически значимым для обеих шкал.

На Рисунке 2 показаны результаты оценки общего улучшения врачом и пациентом по завершении лечения. Оценка общего улучшения как врачом, так и пациентом продемонстрировала высокую эффективность исследуемого препарата: какое-либо улучшение (незначительное, существенное, выраженное) наблюдалось у 97,6% (286/293) пациентов по шкале CGI-I и у 97,3% (285/293) больных по шкале PGI-I.

Дополнительные конечные точки:

Общая удовлетворенность лечением оценивалась по завершении лечения (Визит 2) у 293 пациентов с доступными данными. Из них 35 (11,9%) пациентов оценили результаты лечения как «превосходно», 214 (73,0%) – как «хорошо», 42 (14,3%) – как «умеренно» и только 2 (0,7%) – как «плохо».

Приверженность лечению оценивалась у 300 пациентов. Средний (СО) показатель приверженности пациентов лечению составил 97,1 (11,2) %.



Рисунок 2 – Общее улучшение состояния пациентов по результатам оценки врачом (CGI-I) и пациентом (PGI-I) по завершении лечения (Визит 2)

Обсуждение. Настоящее пострегистрационное исследование безопасности (ПРИБ) было направлено на получение дополнительных данных о безопасности препарата Мидокалм®, его эффективности и о приверженности пациентов лечению. Данные по безопасности были собраны с учетом требований GCP и GVP. Оценка безопасности была основана на регистрации и анализе любых НЯ, выявленных в ходе исследования. Практикующие врачи оценивали возможную причинно-следственную связь каждого НЯ с препаратом Мидокалм® по критериям, установленным протоколом.

Первичная конечная точка в этом исследовании – частота возникновения любых НЯ – составила 18% (95% ДИ 13,82–22,82) пациентов. Частота нежелательных реакций на толперизон (НЛР) составила 13% (95% ДИ 9,41–17,34). В литературе безопасность толперизона описана в основном для перорального применения. Так, в первом рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании, опубликованном Pratzel et al. [8], у больных с болезненным рефлекторным мышечным спазмом какие-либо НЯ были зарегистрированы у 31,3% пациентов в группе, получавшей толперизон, и у 32,9% в группе плацебо. В другом рандомизированном клиническом исследовании, опубликованном Rao et al. [9], в котором сравнивали применение толперизона с тиаколизидом у пациентов с острой или рецидивирующей болью в нижней части спины, частота нежелательных реакций на толперизон составила 5,6%. Два наблюдательных постмаркетинговых исследования были проведены в Индии. В одном из них сообщалось о частоте НЯ 3,4% [10], а во втором – о частоте нежелательных реакций 7,9% [11].

Инъекционную форму препарата (Мидокалм®) применяли в российском многоцентровом рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании, опубликованном Кукушкиным и соавт. [12]. В этом исследовании оценивали эффективность и безопасность препарата Мидокалм (инъекций и пероральные формы) в качестве дополнительной терапии к НПВП у 239 пациентов с болью в нижней части спины. После первых 5 дней в/м введения пациенты переводились на пероральный прием продолжительностью до 14 дней. Какие-либо НЯ наблюдались у 41 (33,9%) пациента в группе, получавшей Мидокалм + НПВП, и у 28 (22,6%) в группе плацебо +

НПВП. Нежелательные реакции были отмечены у 23 (19%) и 17 (13,7%) пациентов соответственно. Наиболее частой нежелательной реакцией была головная боль [12]. В данном исследовании какие-либо НЯ были зарегистрированы у 18% пациентов.

Как описано в литературе, нежелательные явления, возникающие на фоне лечения препаратом Мидокалм, в основном характеризуются легкой или средней степенью тяжести [8–12]. Наши результаты подтвердили это положение, поскольку 90 из 91 НЯ (98,9%) были легкой или умеренной выраженности и только одно (не связанное с препаратом СНЯ) было тяжелым.

Такой побочный эффект, как седация, может ограничивать применение миорелаксантов центрального действия. Однако толперизон характеризуется минимальным риском развития седации. В исследовании, опубликованном Dulin et al. [13], использованный авторами комплекс психомоторных тестов не выявил седативного эффекта толперизона. В исследовании Dewan et al. [11] седативный эффект или сонливость наблюдались только у 3,03% пациентов. Во многих других исследованиях [8–10, 12] седативного эффекта при лечении препаратом Мидокалм® не наблюдалось. В нашем исследовании сообщалось о трех случаях сонливости (1%).

Результаты оценки эффективности, продемонстрированные в настоящем исследовании, согласуются с данными предыдущих клинических исследований. В рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании инъекционных и пероральных форм толперизона в сочетании с НПВП по сравнению с монотерапией НПВП [12] общий балл по опроснику Роланда-Морриса снизился через 7 дней лечения по сравнению с исходным уровнем на 9,4 балла в группе, получавшей толперизон + НПВП, и на 8,1 балла в группе, получавшей НПВП. Средний балл интенсивности боли по ВАШ в покое снизился на 38,9 и 33,9 мм соответственно [12]. В нашем исследовании средний балл по опроснику Роланда-Морриса снизился на 6,9 балла, а по ВАШ – на 31,2 мм.

В данном исследовании была показана высокая доля пациентов с улучшением состояния: 97,6% на основе общего впечатления врача и 97,3% на основе общего впечатления пациента. 85,0% пациентов оценили свою удовлетворенность лечением как хорошую или превосходную. Эти данные также подтверждают эффективность применения препарата Мидокалм® для лечения боли в нижней части спины.

Боль в нижней части спины – очень частое показание для назначения толперизона. Настоящее исследование подтвердило благоприятное соотношение польза-риск препарата Мидокалм® у взрослых пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины и предоставило ценные данные о безопасности в этой популяции.

У данного исследования было много преимуществ. Это было ПРИБ, позволившее получить национальные данные о безопасности препарата Мидокалм® у большой популяции пациентов в Республике Казахстан. Исследование было организовано в соответствии с актуальными этическими и нормативными требованиями. Участие в исследовании врачей, которые прошли обучение требованиям GCP и GVP, обеспечило высокое качество полученных данных.

Степень обобщаемости исследуемой выборки можно оценить как высокую. В отличие от клинических исследований, данное исследование не предусматривало ограничений для включения. Такой дизайн позволил оценить безопасность и эффективность в условиях, максимально приближенных к реальной практике. С другой стороны, все процедуры проводились в каждом центре в соответствии со стандартной местной практикой, что могло снизить объективность результатов или привести к некоторой их вариабельности между разными городами и центрами. Кроме того, сопутствующие лекарственные препараты, принимаемые пациентами, могли повлиять на эффективность или безопасность исследуемого препарата. Пандемия COVID-19, возникшая в декабре 2019 г., привела к продлению общих сроков исследования, однако это не оказало существенного влияния на качество данных и не увеличило частоту выбывания пациентов из исследования.

ВЫВОДЫ

Препарат Мидокалм®, раствор для инъекций (толперизона гидрохлорид 100 мг, лидокаина гидрохлорид 2,5 мг), показал свою безопасность и эффективность в рутинной клинической практике у взрослых пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины. Тяжелых или непредвиденных нежелательных реакций, связанных с препаратом, не было выявлено. Результаты этого исследования подтвердили имеющиеся данные о безопасности и эффективности препарата и показали благоприятный профиль соотношения «польза-риск».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Wu A, March L, Zheng X, Huang J, Wang X, Zhao J, Blyth FM, Smith E, Buchbinder R, Hoy D. Global low back pain prevalence and years lived with disability from 1990 to 2017: estimates from the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann Transl Med.* 2020;8(6):299. doi:10.21037/atm.2020.02.175.
- 2 Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, Louw Q, Ferreira ML, Genevay S, Hoy D, Karppinen J, Pransky G, Sieper J, Smeets RJ, Underwood M; Lancet Low Back Pain Series Working Group. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet.* 2018;391(10137):2356-2367. doi:10.1016/S0140-6736(18)30480-X.
- 3 Sharma S, McAuley JH. Low Back Pain in Low- and Middle-Income Countries, Part 1: The Problem. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2022;52(5):233-235. doi:10.2519/jospt.2022.11145.
- 4 Quasthoff S, Möckel C, Zieglgänsberger W, Schreibmayer W. Tolperisone: a typical representative of a class of centrally acting muscle relaxants with less sedative side effects. *CNS Neurosci Ther.* 2008;14(2):107-119. doi:10.1111/j.1527-3458.2008.00044.x.
- 5 Tekes K. Basic aspects of the pharmacodynamics of tolperisone, a widely applicable centrally acting muscle relaxant. *Open Med Chem J.* 2014;8:17-22. Published 2014 Jul 11. doi:10.2174/1874104501408010017.
- 6 Roland M, Morris R. A study of the natural history of back pain. Part I: development of a reliable and sensitive measure of disability in low-back pain. *Spine (Phila Pa 1976).* 1983;8(2):141-144. doi:10.1097/00007632-198303000-00004.
- 7 Roland M, Fairbank J. The Roland-Morris Disability Questionnaire and the Oswestry Disability Questionnaire [published correction appears in *Spine* 2001 Apr 1;26(7):847]. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000;25(24):3115-3124. doi:10.1097/00007632-200012150-00006.

- 8 Pratzel HG, Alken RG, Ramm S. Efficacy and tolerance of repeated oral doses of tolperisone hydrochloride in the treatment of painful reflex muscle spasm: results of a prospective placebo-controlled double-blind trial. *Pain*. 1996;67(2-3):417-425. doi:10.1016/0304-3959(96)03187-9.
- 9 Rao R, Panghate A, Chandanwale A, Sardar I, Ghosh M, Roy M, Banerjee B, Goswami A, Kotwal PP. Clinical comparative study: efficacy and tolerability of tolperisone and thicolchicoside in acute low back pain and spinal muscle spasticity. *Asian Spine J*. 2012;6(2):115-122. doi:10.4184/asj.2012.6.2.115.
- 10 Prabhoo R, Keny S, Prabhoo T, Singh A, Rana R. A phase IV observational multi-centre, open-label study on efficacy and safety of tolperisone 150 mg in patients with painful muscle spasm associated with degenerative or inflammatory diseases of the musculoskeletal system. *J Assoc Physicians India*. 2011 Jan;59:33-7.
- 11 Dewan B, Philipose N. A Post-Marketing Surveillance Study of Tolperisone [MYOTOP-150]: It's Use in the General Clinical Practice in India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2011 June, Vol-5(3): 561-565.
- 12 Кукушкин М.Л., Брылев Л.В., Ласков В.Б., Макаров Н.С., Пизова Н.В., Соков Е.Л., и соавт. Результаты рандомизированного двойного слепого параллельного исследования эффективности и безопасности применения толперизона у пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2017;117(11):69-78.
- 13 Dulin J, Kovács L, Ramm S, Horvath F, Ebeling L, Kohnen R. Evaluation of sedative effects of single and repeated doses of 50 mg and 150 mg tolperisone hydrochloride. Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pharmacopsychiatry*. 1998;31(4):137-142. doi:10.1055/s-2007-979315.

REFERENCES

- 1 Wu A, March L, Zheng X, Huang J, Wang X, Zhao J, Blyth FM, Smith E, Buchbinder R, Hoy D. Global low back pain prevalence and years lived with disability from 1990 to 2017: estimates from the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann Transl Med*. 2020;8(6):299. doi:10.21037/atm.2020.02.175.
- 2 Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, Louw Q, Ferreira ML, Genevay S, Hoy D, Karpinen J, Pransky G, Sieper J, Smeets RJ, Underwood M; Lancet Low Back Pain Series Working Group. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet*. 2018;391(10137):2356-2367. doi:10.1016/S0140-6736(18)30480-X.
- 3 Sharma S, McAuley JH. Low Back Pain in Low- and Middle-Income Countries, Part 1: The Problem. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2022;52(5):233-235. doi:10.2519/jospt.2022.11145.
- 4 Quasthoff S, Möckel C, Zieglgänsberger W, Schreibmayer W. Tolperisone: a typical representative of a class of centrally acting muscle relaxants with less sedative side effects. *CNS Neurosci Ther*. 2008;14(2):107-119. doi:10.1111/j.1527-3458.2008.00044.x.
- 5 Tekes K. Basic aspects of the pharmacodynamics of tolperisone, a widely applicable centrally acting muscle relaxant. *Open Med Chem J*. 2014;8:17-22. Published 2014 Jul 11. doi:10.2174/1874104501408010017.
- 6 Roland M, Morris R. A study of the natural history of back pain. Part I: development of a reliable and sensitive measure of disability in low-back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1983;8(2):141-144. doi:10.1097/00007632-198303000-00004.
- 7 Roland M, Fairbank J. The Roland-Morris Disability Questionnaire and the Oswestry Disability Questionnaire [published correction appears in *Spine* 2001 Apr 1;26(7):847]. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25(24):3115-3124. doi:10.1097/00007632-200012150-00006.
- 8 Pratzel HG, Alken RG, Ramm S. Efficacy and tolerance of repeated oral doses of tolperisone hydrochloride in the treatment of painful reflex muscle spasm: results of a prospective placebo-controlled double-blind trial. *Pain*. 1996;67(2-3):417-425. doi:10.1016/0304-3959(96)03187-9.
- 9 Rao R, Panghate A, Chandanwale A, Sardar I, Ghosh M, Roy M, Banerjee B, Goswami A, Kotwal PP. Clinical comparative study: efficacy and tolerability of tolperisone and thicolchicoside in acute low back pain and spinal muscle spasticity. *Asian Spine J*. 2012;6(2):115-122. doi:10.4184/asj.2012.6.2.115.
- 10 Prabhoo R, Keny S, Prabhoo T, Singh A, Rana R. A phase IV observational multi-centre, open-label study on efficacy and safety of tolperisone 150 mg in patients with painful muscle spasm associated with degenerative or inflammatory diseases of the musculoskeletal system. *J Assoc Physicians India*. 2011 Jan;59:33-7.
- 11 Dewan B, Philipose N. A Post-Marketing Surveillance Study of Tolperisone [MYOTOP-150]: It's Use in the General Clinical Practice in India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2011 June, Vol-5(3): 561-565.
- 12 Kukushkin M.L., Brylev L.V., Laskov V.B., Makarov N.S., Pizova N.V., Sokov E.L., i soavt. Rezul'taty randomizirovannogo dvojnogo slepogo paralelnogo issledovaniya jeffektivnosti i bezopasnosti primenenija tolperizona u pacientov s ostroj nespecificheskoj bol'ju v nizhnej chasti spiny. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S.Korsakova*. 2017;117(11):69-78.
- 14 Dulin J, Kovács L, Ramm S, Horvath F, Ebeling L, Kohnen R. Evaluation of sedative effects of single and repeated doses of 50 mg and 150 mg tolperisone hydrochloride. Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pharmacopsychiatry*. 1998;31(4):137-142. doi:10.1055/s-2007-979315.

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:

1. Жүсіпова Алма Сейдуалиевна ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3989-6978>
2. Абасова Гаухар Бегалиевна, №1 қалалық клиникалық аурухана базасындағы Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университетінің «Неврология, психиатрия, наркология» кафедрасының доценті, кафедра меңгерушісі, невропатолог, Шымкент қ., Қазақстан, e-mail: mktunevro2@mail.ru, телефон: 8-701-750-5008. ORCID <https://orcid.org/0009-0004-7834-1195>
3. Бейсетаева Жібек Оспанқызы, «Дау-Мед» клиникасы» ЖШС-нің невропатологы (2020 жылға дейін), «Денсаулық сақтау және оңалту орталығы» (2021 жылдан бастап), Шымкент, Қазақстан, e-mail: bey_zhibek@mail.ru, телефон: 8-701-980-90-27. ORCID <https://orcid.org/0009-0008-4849-1044>
4. Беляев Руслан Андреевич, невропатолог «Диасент» ЖШС, Қарағанды, Қазақстан, e-mail: roon_@mail.ru, телефон: 8-705-248-65-81. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6149-3265>.
5. Желдібаева Жанель Хажмуратовна, «Ұлттық медицина университеті» АҚ невропатологы, №3 университеттік клиника, Алматы, Қазақстан, e-mail: doctor_zhanel@mail.ru, телефон: 8-777-684-16-78. ORCID <https://orcid.org/0009-0007-7682-7396>
6. Карибаева Сауле Мамытбековна, невропатолог, «Мейірім» көпсалалы медицина орталығы» ЖШС, Нұр-Сұлтан, Қазақстан, e-mail: karibaevasaule83@gmail.com, телефон: 8-777-282-20-22. ORCID <https://orcid.org/0009-008-4697-4560>
7. Құттығұлова Жанзира Ерғазықызы, невропатолог «Дау-Мед» клиникасы» ЖШС, Шымкент қ., Қазақстан, e-mail: Zhanzira_7777@mail.ru, телефон: 8-701-746-74-78. ORCID <https://orcid.org/0009-0005-8689-9217>
8. Лысенко Роман Петрович, невропатолог, функционалдық диагностика дәрігері, «Медициналық-психологиялық мәселелер орталығы» ЖШС, «Метида» клиникасы, Алматы, Қазақстан, e-mail: Lyssenko.r@gmail.com, телефон: 8-777-258-11-15. ORCID <https://orcid.org/0009-0003-8408-6760>
9. Тәкенов Жанат Төлеубайұлы, невропатолог, емдік дене шынықтыру бөлімінің меңгерушісі, «Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан, e-mail: Zhanik105@mail.ru, телефон: 8-701-993-40-93. ORCID <https://orcid.org/0009-0002-2977-3667>
10. Шокина Алла Мұратқызы, невропатолог, «Денсаулық үйі» ЖШС, Нұр-Сұлтан, Қазақстан, e-mail: sh.alla@inbox.ru, телефон: 8-701-426-28-93. ORCID <https://orcid.org/0009-0005-2673-3047>
11. Тарасова Наталья Владимировна «Луч» ТК, Қарағанды, Қазақстан Республикасы, e-mail: saibel_nataliya@mail.ru, телефон: 87471740813, ORCID <https://orcid.org/0009-0005-6245-6470>

Сведения об авторах:

- Жусупова Алма Сейдуалиевна ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3989-6978>
- Абасова Гаухар Бегалиевна, доцент, заведующий кафедрой, невролог, Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави, кафедра «Неврология, Психиатрия, Наркология» на базе Городской клинической больницы №1, Шымкент, Казахстан, e-mail: mktunevro2@mail.ru, телефон: 8-701-750-5008. ORCID <https://orcid.org/0009-0004-7834-1195>
- Бейсетаева Жибек Оспановна, невролог, ТОО «Клиника Дау-мед» (до 2020 г.), Центр здоровья и реабилитации (с 2021 г.), Шымкент, Казахстан, e-mail: bey_zhibek@mail.ru, телефон: 8-701-980-90-27. ORCID <https://orcid.org/0009-0008-4849-1044>
- Беляев Руслан Андреевич, невролог, ТОО «Диасент», Караганда, Казахстан, e-mail: roon_@mail.ru, телефон: 8-705-248-65-81. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6149-3265>.
- Желдыбаева Жанель Хажмуратовна, невролог, АО «Национальный Медицинский Университет», Университетская клиника №3, Алматы, Казахстан, e-mail: doctor_zhanel@mail.ru, телефон: 8-777-684-16-78. ORCID <https://orcid.org/0009-0007-7682-7396>
- Карибаева Сауле Мамытбековна, невролог, ТОО «Многопрофильный медицинский центр Мейрим», Нур-Султан, Казахстан, e-mail: karibaevasaule83@gmail.com, телефон: 8-777-282-20-22. ORCID <https://orcid.org/0009-008-4697-4560>
- Куттығұлова Жанзира Ерғазиевна, невролог, ТОО «Клиника Дау-мед», Шымкент, Казахстан, e-mail: Zhanzira_7777@mail.ru, телефон: 8-701-746-74-78. ORCID <https://orcid.org/0009-0005-8689-9217>
- Лысенко Роман Петрович, невролог, врач функциональной диагностики, ТОО «Центр Медицинских и Психологических Проблем» Клиники Метида, Алматы, Казахстан, e-mail: Lyssenko.r@gmail.com, телефон: 8-777-258-11-15. ORCID <https://orcid.org/0009-0003-8408-6760>
- Тәкенов Жанат Төлеубаевич, невролог, руководитель отделения физиотерапии, АО «Национальный центр Нейрохирургии», Нур-Султан, Казахстан, e-mail: Zhanik105@mail.ru, телефон: 8-701-993-40-93. ORCID <https://orcid.org/0009-0002-2977-3667>
- Шокина Алла Муратовна, невролог, ТОО «Дом Здоровья», Нур-Султан, Казахстан, e-mail: sh.alla@inbox.ru, телефон: 8-701-426-28-93. ORCID <https://orcid.org/0009-0005-2673-3047>
- Тарасова Наталия Владимировна ПЦ «Луч», Карағанды, Республика Казахстан, e-mail: saibel_nataliya@mail.ru, телефон: 87471740813, ORCID <https://orcid.org/0009-0005-6245-6470>

Information about authors:

1. Zhusupova Alma Seidualievna ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3989-6978>
2. Abasova Gaukhar Begalievna, associate professor, head of department, neurologist, International Kazakh-Turkish University named after Khoja Ahmed Yasawi, department of "Neurology, Psychiatry, Narcology" on the basis of City Clinical Hospital No. 1, Shymkent, Kazakhstan, e-mail: mktunevro2@mail.ru, phone: 8-701-750-5008. ORCID <https://orcid.org/0009-0004-7834-1195>
3. Beysetaeva Zhibek Ospanovna, neurologist, Dau-Med Clinic LLP (until 2020), Center for Health and Rehabilitation (from 2021), Shymkent, Kazakhstan, e-mail: bey_zhibek@mail.ru, phone: 8-701-980-90-27. ORCID <https://orcid.org/0009-0008-4849-1044>
4. Belyaev Ruslan Andreevich, neurologist, Diacent LLP, Karaganda, Kazakhstan, e-mail: roon_@mail.ru, phone: 8-705-248-65-81. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6149-3265>.
5. Zheldybaeva Zhanel Khazhmuratovna, neurologist, JSC National Medical University, University Clinic No. 3, Almaty, Kazakhstan, e-mail: doctor_zhanel@mail.ru, phone: 8-777-684-16-78. ORCID <https://orcid.org/0009-0007-7682-7396>
6. Karibaeva Saule Mamyzbekovna, neurologist, Meirim Multidisciplinary Medical Center LLP, Nur-Sultan, Kazakhstan, e-mail: karibaevasaule83@gmail.com, phone: 8-777-282-20-22. ORCID <https://orcid.org/0009-008-4697-4560>
7. Kuttygulova Zhanzira Ergazievna, neurologist, Dau-Med Clinic LLP, Shymkent, Kazakhstan, e-mail: Zhanzira_7777@mail.ru, phone: 8-701-746-74-78. ORCID <https://orcid.org/0009-0005-8689-9217>
8. Roman Petrovich Lysenko, neurologist, functional diagnostics doctor, Center for Medical and Psychological Problems LLP, Metida Clinic, Almaty, Kazakhstan, e-mail: Lyssenko.r@gmail.com, phone: 8-777-258-11-15. ORCID <https://orcid.org/0009-0003-8408-6760>
9. Takenov Zhanat Toleubaevich, neurologist, head of the department of physical therapy, JSC National Center of Neurosurgery, Nur-Sultan, Kazakhstan, e-mail: Zhanik105@mail.ru, phone: 8-701-993-40-93. ORCID <https://orcid.org/0009-0002-2977-3667>
10. Alla Muratovna Shokina, neurologist, Health House LLP, Nur-Sultan, Kazakhstan, e-mail: sh.alla@inbox.ru, phone: 8-701-426-28-93. ORCID <https://orcid.org/0009-0005-2673-3047>
11. Natalia Vladimirovna Tarasova RC "Luch", Karaganda, Republic of Kazakhstan, e-mail: saibel_nataliya@mail.ru, phone: 87471740813, ORCID <https://orcid.org/0009-0005-6245-6470>

Received: 25.01.2024 Accepted: 23.05.2024 Published online: 29.06.2024

УДК: 616.311.2-002-053.2

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.65.72.011](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.65.72.011)¹Zh.I.Rysbayeva, ¹G.A.Karkimbayeva, ²N.B.Izenbaev, ¹A.T.Uatayeva, ³B.A.Omarova, ¹M.G.Konysbayev¹Al-Farabi Kazakh National University, Department of Clinical Specialties of the Higher School of Medicine, of the Faculty of Medicine and Health, Almaty, Kazakhstan²Kazakh-Russian Medical University, Faculty of Dentistry, Department of Maxillofacial surgery, Almaty, Kazakhstan³S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Dentistry school, Department of Therapeutic Dentistry, Almaty, Kazakhstan

COMPARATIVE ANALYSIS OF CELLULAR COMPONENTS IN CHRONIC CATARRHAL GINGIVITIS IN CHILDREN

Resume: This research revealed the structure of periodontal diseases in children in Kyzylorda and Talgar regions. A cytological analysis of gingival fluid in chronic catarrhal gingivitis was performed. It was found that periodontal diseases were a fairly common pathology in 66.5% of children in the main group (21.4% in the control group). The cytological analysis of gingival fluid showed the presence of dystrophically altered epithelial cells, an increase in the number of epithelial cells contaminated with microorganisms, the percentage of which was significantly higher in children of the main group than in children of the comparison group ($P < 0.05$). Loosening of the epithelial layer was noted, as evidenced by increased indices of the IMEC index (index of multicellular epithelial complexes) ($P < 0.05$). The large number of erythrocytes detected in gingival fluid smears in children of the main group compared with the comparison group indicates a violation of the permeability of the gum vascular walls.

Keywords: parodontium, epitheliocytes, destruction, cytology, catarrhal gingivitis

¹Ж.И.Рысбаева, ¹Г.А.Каркимбаева, ²Н.Б.Изенбаев, ¹А.Т.Уатаева, ³Б.А.Омарова, ¹М.Г.Конысбаев.¹Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Медицина және денсаулық факультеті, Жоғары медицина мектебінің клиникалық мамандықтар кафедрасы, Алматы қаласы, Қазақстан.²Қазақстан-Ресей Медициналық университеті, Стоматология факультеті, Жақ-бет хирургия кафедрасы, Алматы қаласы, Қазақстан.³С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Стоматология мектебі, терапиялық стоматология кафедрасы, Алматы қаласы, Қазақстан.

БАЛАЛАРДАҒЫ СОЗЫЛМАЛЫ КАТАРАЛЬДЫ ГИНГИВИТ КЕЗІНДЕГІ ЖАСУШАЛЫҚ КОМПОНЕНТТЕРДІ САЛЫСТЫРМАЛЫ ТАЛДАУ

Түйін: Бұл зерттеу Қызылорда және Талғар облыстарындағы балалардың пародонт ауруларының құрылымын анықтады. Созылмалы катаральды гингивит кезінде қызыл иектің сұйықтығына цитологиялық талдау жасалынды. Негізгі топтағы балалардың 66,5% (бақылау тобында 21,4%) пародонт ауруларымен жеткілікті таралған патология екені анықталды. Қызыл иек сұйықтығының цитологиялық талдауында дистрофиялық өзгерген эпителий жасушаларының болуын, микроорганизмдермен ластанған эпителий жасушаларының санының жоғарылауын көрсетті, олардың пайызы салыстыру тобындағы балаларға қарағанда негізгі топтағы балаларда айтарлықтай жоғары болды ($P < 0,05$). Эпителий қабатының қопсытуы байқалды, бұл КЖЭК индексінің жоғарылауымен дәлелденді ($P < 0,05$). Салыстыру тобымен салыстырғанда негізгі топтағы балаларда қызыл иек сұйықтығының жағындыларында анықталған эритроциттердің көп саны қызыл иектің қан тамырларының қабырғасының өткізгіштігінің бұзылғанын көрсетеді.

Түйінді сөздер: пародонт, эпителий жасушасы, деструкция, цитология, катаральды гингивит.

¹Ж.И.Рысбаева, ¹Г.А.Каркимбаева, ²Н.Б.Изенбаев, ¹А.Т.Уатаева, ³Б.А.Омарова, ¹М.Г.Конысбаев.¹Казахский Национальный университет имени Аль-Фараби, кафедра клинических специальностей Высшей школы медицины (ВШМ) факультета медицины и Общественного здравоохранения, г.Алматы, Казахстан²Казахстанско-Российский Медицинский университет, Факультет Стоматология, кафедра Челюстно-лицевой хирургии, г.Алматы, Казахстан³Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова, Школа Стоматологии, кафедра терапевтической стоматологии, г.Алматы, Казахстан

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛЕТОЧНЫХ КОМПОНЕНТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ КАТАРАЛЬНОМ ГИНГИВИТЕ У ДЕТЕЙ

Резюме: В данном исследовании выявлена структура заболеваний пародонта у детей в Кызылординской и Талгарской областях. Проведен цитологический анализ десневой жидкости при хроническом катаральном гингивите. Установлено, что заболевания пародонта явились довольно распространенной патологией у 66,5 % детей в основной группе (в контроле- 21,4 %). Проведенный цитологический анализ десневой жидкости показал присутствие дистрофически измененных эпителиоцитов, увеличение количества контаминированных микроорганизмами эпителиальных клеток, процентное содержание которых было значимо выше у детей основной группы, чем у детей группы сравнения ($P < 0,05$). Отмечалось разрыхление пласта эпителия, о котором свидетельствуют повышенные показатели индекса ИМЭК (индекс многоклеточных эпителиальных комплексов)

($P < 0,05$). Выявленное в мазках десневой жидкости большого количества эритроцитов у детей основной группы по сравнению с группой сравнения свидетельствует о нарушении проницаемости стенки сосудов десны.

Ключевые слова: пародонт, эпителиоцит, деструкция, цитология, катаральный гингивит

Introduction: Due to the high prevalence of parodontal diseases, parodontology is becoming one of the most sought-after sections of dentistry. Thus, the prevalence of parodontal diseases in children increases, if, according to some researchers, the prevalence of parodontal diseases in schoolchildren was 39%, periodontitis was more common at puberty (13-15 years) and amounted to 7.7% and 11.3% at 16-18 years. At the same time, in children with general pathology, the prevalence of parodontal diseases is significantly higher — 35-40%[1,3]. At the same time, some authors note that parodontal diseases occur in 92-100% of 12- and 15-year-olds. Bleeding gums is observed in 39%, tartar – up to 82%, pathological pocket – in 4% of schoolchildren of this age. Signs of parodontal tissue damage occur, according to the authors, as early as the age of 7. A significant increase in parodontal disease is detected in children aged 13-15 years during puberty. Hormonal dysfunctions during this period (violation of the ovarian-menstrual cycle and others) they contribute to the development of catarrhal and hypertrophic gingivitis. Functional insufficiency of the gonads causes the development of inflammatory and dystrophic changes in parodontal tissues[2,3,4].

According to the literature, the peculiarity of the development of parodontal diseases in children is associated with the fact that the pathological process develops in growing, constantly rebuilding tissues that make up the parodontium, in tissues morphologically and functionally immature, capable of inadequately responding even to minor damaging factors[5,7,3].

On the other hand, parodontal pathology can develop against the background of disproportion of growth and maturation of tissue structures both within a system with uniform functions (tooth, periodontium, alveolar bone) and in structures and systems that provide the entire body and adapt it to changes in the external environment (nervous, humoral, endocrine, etc.), which causes the occurrence of parodontal diseases in the juvenile period [5,7,10,11,12]. Parodontal diseases are accompanied by complex morphofunctional changes in tissues, the severity of which depends on both the general condition of the body and the age-related features of the structure of parodontal tissues.

It is also well known that with a long-term pathological process during the growth and development of a child, there is a violation of tissue formation, which leads to the destruction of the entire periodontal complex[2,8,9,13]. It should be noted that the permeability of histohematic barriers is also reduced due to the appearance of perivascular accumulations of round-cell elements (lymphocytes, histiocytes). This creates prerequisites for a prolonged, chronic course of pathological processes in the gum[6,7,14]. Long-term pathological processes lead to impaired tissue formation and early destruction of the parodontal complex, the development of mobility and tooth loss.

At the same time, sufficiently reliable and simple laboratory methods for the diagnosis and monitoring of parodontal diseases among children in the early stages of the disease have not yet been developed, despite the wide variety of available methods and tools. In this regard, according to the data, new and already known methods of their diagnosis and treatment are being actively sought and modified.

The aim of the work was to examine the clinical picture of periodontal diseases and a comparative analysis of cellular changes in chronic catarrhal gingivitis in children

Materials. This work was carried out within the frames of Grant financing of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan. During the research, we determined the dental status with parodontal tissue diseases in children from 7 years old to 16 years old, which includes the identification of the prevalence, structure and clinical forms of parodontal diseases in the Kyzylorda region. To this purpose, we examined 500 children in Aralsk, Kyzylorda and the village Shieli. Of these, 256 are boys, 242 are girls. For a comparative assessment of dental and parodontal statuses, 428 children of Almaty and Almaty region were examined, 204 of them boys and 224 girls. Dental status was determined by generally accepted methods in compliance with ethical standards, i.e. parents signed informed consents. For the diagnosis of parodontal diseases, Green-Vermillion indexes, PMA, and the Schiller-Pisarev test were used.

The object of cytological examination were smears-prints of gingival fluid taken from 45 children in the comparison group (Talgar) and 60 children of the Kyzylorda region (the main group). Gingival fluid was obtained using sterile filaments of a bandage from the gingival furrow, while cotton tampons isolated the gingival groove from saliva and placed the threads in them for 2-3 minutes. After that, the cheesecloth filaments were removed and smears were prepared on cytological glasses. They were dried, fixed in alcohol-acetone (1:1) and stained according to May-Grunwald and Romanovsky-Giemse. Based on the results of the cytogram, a number of indices were calculated: cell differentiation (IDif), left shift (IL), multicellular epithelial complexes (IMEC), destruction of epithelial cells (ID), inflammatory destructive (IDI).

The reliability of differences in averages was assessed using the Student's criterion, in which changes in indicators were considered reliable at $P < 0.05$.

The results of the research showed that parodontal diseases were a fairly common pathology in 66.5% of children in the main group (21.4% in the control group). Of these: chronic catarrhal gingivitis in 76.2% of cases, chronic localized parodontitis – in 13.6% of cases, chronic generalized parodontitis – in 9.2% of cases, chronic hypertrophic parodontitis – in 1.1% of cases. It follows from the above that the prevailing parodontal disease was chronic catarrhal gingivitis (76.2%), and in 80.1% of cases due to the unhygienic content of the oral cavity. In all cases, there was an unsatisfactory oral hygiene index (2.1 ± 0.11), a positive Schiller-Pisarev test, the PMA index was $27.6 \pm 0.92\%$, which indicated a slight degree of inflammation in the gum tissues. The main complaint was the presence of bleeding gums during brushing and eating. When examining patients, as a rule, a large amount of soft plaque was detected, especially in the area of the necks of the teeth. The gingival margin was hyperemic, swollen, the gum bled easily when touched, the marginal gum was roller-shaped thickened due to swelling of the papillae and gingival margin, which led to an increase in size and a change in the shape of the rounded gingival papillae.

But the presence of a large amount of plaque on the one hand was due to poor oral hygiene, on the other hand, it was due to a violation of the mechanisms of natural cleansing. In particular, there were: hyposalivation (viscous saliva), lazy chewing or chewing on one side, which occurred in 28.5% of children, abnormalities of the oral mucosa (short frenulum of the tongue, low attachment of the frenulum of the upper lip, shallow vestibule) – in 91% of cases, caries and its complications – in 90.3%,

violation functions of swallowing, breathing (oral), violation of occlusion with an improperly applied seal - in 3.8%, bad habits - in 16.0%, the presence of dental anomalies - in 60.9% of cases and there were orthodontic constructions – 13.1%, which were also a factor of poor hygiene. At the same time, all children had insufficient load on the chewing muscles, i.e., too frequent consumption of soft foods. All of the above together contributes to the development of an imbalance of microorganisms in favor of pathogenic microflora, which causes parodontal diseases. The clinical picture of parodontal inflammation depends on the damaging factor, the intensity and duration of its effects, which contributes to the development of various forms of parodontal diseases.

The results of cytological analysis of gingival fluid in both groups indicate the content of smears of segmented neutrophils in the cytogram, which are partially destroyed and the presence of active vacuolated neutrophils. The percentage of neutrophils in the cytogram of gingival fluid in patients of the main group was significantly higher than in patients of the comparison group ($P < 0.05$) (Table 1). Cytogram analysis showed that a significant number of intact monocytes were present in the comparison group. Holonuclear monocytes were found in the main group (Table 1). In the cytogram of gingival fluid, erythrocytes were detected in most patients of the main group, whereas in patients of the comparison group they were isolated.

Table 1 - Cytogram of gingival fluid in children with chronic catarrhal gingivitis

Indicators	Chronic catarrhal gingivitis, %		P
	Comparison group (Talgar)	The main group (The Aral Sea region)	
	1	2	
Basal epithelial cells, %	1,4±0,11	2,9±0,2	$P_{1,2} < 0,05$
Parabasal epithelial cells, %	1,5±0,1	3,3±0,15	$P_{1,2} < 0,05$
Intermediate epithelial cells Type I, %	6,3±0,25	7,8±0,4	$P_{1,2} < 0,05$
Intermediate epithelial cells Type II, %	17,0±0,6	9,6±0,96	$P_{1,2} < 0,05$
Surface epithelial cells with a pyknotic nucleus, %	36,9±2,3	23,48±1,9	$P_{1,2} < 0,01$
Nuclear-free epithelial cells, %	1,31±0,3	1,22±0,23	$P_{1,2} < 0,05$
Segmented neutrophils, %	32,1±2,4	46,2±3,0	$P_{1,2} < 0,05$
Intact mononuclears, %	3,5±0,13	3,3±0,14	$P_{1,2} < 0,05$
Holonuclear mononuclears, %	0	2,2±0,13	$P_{1,2} < 0,05$
Dystrophically altered epithelial cells, %	2,0±0,08	4,0±0,22	$P_{1,2} < 0,05$
Epithelial cells with invasion of neutrophils and monocytes, %	5,6±0,13	10,1±1,1	$P_{1,2} < 0,05$
IDif(differentiation index)	440,36±8,0	405,79±8,3	$P_{1,2} < 0,05$

IL (index of the left shift)	4,5±0,12	12,84±1,4	P _{1,2} <0,01
ID (index of epithelial destruction cells)	32,0±2,8	79,2±4,6	P _{1,2} <0,01
IDI (inflammatory and destructive index)	9,17±0,4	14,9±0,6	P _{1,2} <0,01
IMEC (index of multicellular epithelial complexes)	3,4±0,1	12,9±0,11	P _{1,2} <0,01

Note: P_{1,2} –the reliability of differences in the indicators of patients with chronic localized parodontitis in the comparison group and the main group.

Epithelial cells of all stages of differentiation were detected in gingival fluid smears in both groups. But in chronic catarrhal gingivitis in children of the main group, the percentage of basal, parabasal and intermediate type 1 cells was increased, due to a decrease in the number of intermediate type I epithelial cells, surface epithelial cells with a pyknotic nucleus and non-nuclear epithelial cells. Cytoqram analysis indicates that the content of basal, parabasal and intermediate type I epithelial cells was significantly higher in children of the main group than in patients of the comparison groups (P< 0.05) (Table 1). Fibroblast-like cells were found in smears in patients of the main group and the comparison group

It should be noted that dystrophically altered epithelial cells with signs of hydropic dystrophy and invasion of neutrophils and monocytes into epithelial cells were present. The percentage of dystrophically altered epithelial cells and epithelial cells with invasion of neutrophils and monocytes was significantly higher in children of the main group than in patients of the comparison groups (P< 0.05) (Table 1). Mucin filaments and contamination of coccal microflora and rod-shaped bacteria were found in places.

Discussion. The large number of erythrocytes detected in gingival fluid smears in children of the main group compared with the comparison group indicates a violation of the permeability of the gingival vascular wall and may be a characteristic cytological marker of the action of damaging factors. The development of inflammatory and destructive reactions in the parodontium is indicated by an increase in the cytoqram of a large number of segmented neutrophils and active vacuolated, mostly destroyed cells. The inflammatory and destructive processes in periodontitis are also indicated by high rates of IDI, both in the main group and in the comparison group (P<0.01)(Table 1). A high degree of alteration in the lesion is indicated by the appearance in the cytoqram of the main group and the comparison group of holonuclear cells – mononuclear cells devoid of cytoplasm, and fibroblast-like cells.

A significant increase in IL and decrease in IDif in the balance of epithelial cells (P<0.05) (Table 1) of cells is characteristic of inflammation and reflects the overall rejuvenation of epithelial cells associated with their increased proliferation. The mitotic index of the epithelium of the oral mucosa increased depending on the degree of inflammation and age.

The result of loosening of the epithelial layer is indicated by increased indices of the IMEC index (P<0.05) (Table 1), which occurred as a result of pronounced destructive changes in epithelial cells and rupture of intercellular contacts, an increase in desquamation processes. The presence of small and large droplet vacuolation of cytoplasm and basophilic inclusions led to dystrophically altered epithelial cells. These changes are evidenced by a significant increase in ID (P<0.05), characteristic of the damaging effect of the pathological process in the oral mucosa, accompanied by pronounced structural changes in its tissue components and epithelial cells Table 1.

Both in the comparison group and the main group, the number of epithelial cells with invasion of neutrophils or mononuclears of the 6th, 5th, 4th, 3rd and even 2nd stages of differentiation in the gingival fluid significantly increased, the cytoplasm of which included one or more nuclei of segmented neutrophils or mononuclears. The appearance of epithelial cells with invasion of neutrophils and mononuclears indicates a high activity of the inflammatory process and aggressiveness of infiltrate cells.

There is an increase in the number of epithelial cells contaminated with microorganisms at various stages of differentiation, including young parabasal cells. In the cytoplasm of epithelial cells and on their surface, various bacteria are detected in the form of cocci and rod-shaped bacteria that form filamentous structures. This indicates loosening of the epithelial layer cells due to weakening of intercellular contacts and associated with destructive changes in the epithelium of the gingival mucosa, which indicates a decrease in its barrier functions.

Thus, despite the uniformity of clinical observations, the detected cytological changes were more pronounced in children of the main group compared with patients of the comparison group. This is due to the high sensitivity of parodontal structures in childhood to the effects of harmful environmental factors.

Conclusions: the cytological analysis of gingival fluid showed

- the presence of dystrophically altered epithelial cells with signs of hydropic dystrophy,
- an increase in the number of epithelial cells contaminated with microorganisms, the percentage of which was significantly higher in children of the main group than in patients of the comparison groups (P< 0.05).
- increased indices of the IMEC index (P<0.05), which occurred as a result of pronounced destructive changes in epithelial cells and rupture of intercellular contacts, indicate an increase in desquamation processes.

-the large number of erythrocytes detected in gingival fluid smears in children of the main group compared with the comparison group indicates a violation of the permeability of the gingival vascular wall and may be a characteristic cytological marker of the action of damaging factors.

REFERENCES

- 1 Sivovol S.I. Pervichnye faktory v etiologii i patogeneze vospalitelnyh zabolevaniy parodonta // Stomatolog. - 2006. -№ 6. - S. 37-48.
- 2 Sivovol S.I. Pervichnye faktory v etiologii i patogeneze vospalitelnyh zabolevaniy parodonta // Stomatolog. - 2006. -№ 6. - S. 37-48.
- 3 Artyuşkevich A.S. Zabolevaniya parodonta. 145s, Med.literatura, 2006.
- 4 Zabolevaniya endodonta, parodonta i slizistoi obolochki polosti rta: Pod redaktsiei A. K. İordanişvili — Moskva, MEDpress-inform, 2008. – 344 s.
- 5 Kolesinskaya R.D., Sokolov A.D. Vozrastnye osobennosti fiziologicheskikh sistem rastuşego organizma. Almaty, 2007. 87 s.
- 6 Yui R.I., Smagulova E.N. Tsitologicheskaya otsenka effektivnosti ispolzovaniya zubnoi pasty na osnove jivitsy osnovoi pri lechenii parodontitov. «Problemy stomatologii», 2001, №3(13), s.58-62.
- 7 Hamitova N. X., Mamaeva E. V. Klinika, diagnostika i lechenie zabolevaniy parodonta v detskom vozraste. // Kazan: Medliteratura, 2009. -192 s.
- 8 Ribeiro D. G. et al. Effect of oral hygiene education and motivation on removable partial denture wearers: longitudinal study // Gerodontology. – 2009. – № 26 (2). – P. 150–156.
- 9 Murray J. J. Prevention of oral disease. – Oxford, 2001. – 280 p.
- 10 Armitage G. C., Robertson P. B. The biology, prevention, diagnosis and treatment of periodontal diseases: scientific advances in the United States // J. Am. Dent. Assoc. – 2009. – № 140 (1). – C. 36–43.
- 11 Acute effects of N-acetylcysteine on skeletal muscle microcirculation following closed soft tissue trauma in rats / K. D. Schaser, H. J. Bail, L. Schewior, J. F. Stover et al. // J. Orthop. Res.- 2005.-Vol. 23.-№ 1.-P.231-241.
- 12 Albandar J.M. Periodontal diseases in North America / J. M. Albandar // Periodontol. 2000.-2002.-Vol.29.-P.31-69.
- 13 Bacterial invasion of periodontal tissues in advanced periodontitis in humans/ A. Manor, M. Lebediger, A. Shifter, et al. //J. Periodontol. -1984. V.55, N 5. - P.567-573.
- 14 Yuy R.I. Characteristics of cytogram of oral mucosal smears imprints in norm and pathology. Dentistry of Kazakhstan. – 2014. – № 1(2). – C. 29-35.

Information about authors

- Rysbaeva Zhanagul İbraevna, <https://orcid.org/https://orcid.org/0000-0001-5542-0684>,
Candidate of Medical Sciences, Department of Clinical Specialties, Higher School of Medicine and Public Health, Al-Farabi Kazakh National University,
E-mail: rysbaeva_888@mail.ru
- Gulshakhar Abdikapbarovna Karkimbayeva, <https://orcid.org/0000-0002-2682-7001> , Candidate of Medical Sciences, Department of Clinical Specialties, Higher School of Medicine and Public Health, Al-Farabi Kazakh National University,
E-mail: gulshahar_07@mail.ru
- Izenbayev Nurzhan Baymukhanbetovich, <https://orcid.org/0009-0006-9419-736X>
Candidate of Medical Sciences, Department of Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Kazakh-Russian Medical University,
E-mail: nurzhan_izn@mail.ru
- Anar Tabyldieva Uatayeva, Candidate of Medical Sciences, Department of Clinical Specialties, Higher School of Medicine and Public Health, Al-Farabi Kazakh National University,
E-mail: anaruataeva75@mail.ru
- Omarova Bakhyt Aimirzaevna, <https://orcid.org/0009-0006-9419-736X>
Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry of the School of Dentistry of the Kazakh National Medical University named after S.D.Asfendiyarov ,
E-mail: bakhytomarova08@gmail.ru
- Konysbayev Maksat Galilollauly, <https://orcid.org/0009-0000-8212-9331> , lecturer at the Department of Clinical Specialties of the Higher School of Medicine and Public Health of the Al-Farabi Kazakh National University,
E-mail: Makkon24@mail.ru

Авторлар туралы мәліметтер

- Рысбаева Жанагүл Ібраевна, <https://orcid.org/https://orcid.org/0000-0001-5542-0684>,
әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университетінің медицина және қоғамдық денсаулық сақтау Жоғары мектебінің клиникалық мамандықтар кафедрасының медицина ғылымдарының кандидаты,
E-mail: rysbaeva_888@mail.ru
- Каркимбаева Гүлшахар Әбдіқапбарқызы, <https://orcid.org/0000-0002-2682-7001>, әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университетінің медицина және қоғамдық денсаулық сақтау Жоғары мектебінің клиникалық мамандықтар кафедрасының медицина ғылымдарының кандидаты,
E-mail: gulshahar_07@mail.ru
- Ізенбаев Нұржан Баймұханбетұлы, <https://orcid.org/0009-0006-9419-736X>
Қазақстан-Ресей медициналық университетінің "стоматология" факультетінің жақ-бет хирургиясы кафедрасының медицина ғылымдарының кандидаты,
E-mail: nurzhan_izn@mail.ru

Уатаева Анар Табылдықызы, Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университетінің медицина және қоғамдық денсаулық сақтау Жоғары мектебінің клиникалық мамандықтар кафедрасының медицина ғылымдарының кандидаты,

E-mail: anaruataeva75@mail.ru

Омарова Бақыт Аймырзақызы, <https://orcid.org/0009-0006-9419-736X>

С. Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университетінің стоматология мектебінің терапевтік стоматология кафедрасының доценті,

E-mail: bakhytomarova08@gmail.ru

Қонысбаев мақсат Галилоллаұлы, <https://orcid.org/0009-0000-8212-9331>, Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университетінің медицина және қоғамдық денсаулық сақтау Жоғары мектебінің клиникалық мамандықтар кафедрасының оқытушысы,

E-mail: Makkon24@mail.ru

Сведения об авторах

Рысбаева Жанагул Ибраевна, <https://orcid.org/https://orcid.org/0000-0001-5542-0684>,

кандидат медицинских наук кафедры клинических специальностей Высшей Школы Медицины и Общественного здравоохранения Казахского Национального университета имени Аль-Фараби,

E-mail: rysbaeva_888@mail.ru

Каркимбаева Гульшахар Абдикапбаровна, <https://orcid.org/0000-0002-2682-7001>, кандидат медицинских наук кафедры клинических специальностей Высшей Школы Медицины и Общественного здравоохранения Казахского Национального университета имени Аль-Фараби,

E-mail: gulshahar_07@mail.ru

Изенбаев Нуржан Баймуханбетович, <https://orcid.org/0009-0006-9419-736X>

кандидат медицинских наук кафедры Челюстно-Лицевой хирургии, факультета "Стоматологии" Казахстанско-Российского Медицинского университета,

E-mail: nurzhan_izn@mail.ru

Уатаева Анар Табылдыевна, кандидат медицинских наук кафедры клинических специальностей Высшей Школы Медицины и Общественного здравоохранения Казахского Национального университета имени Аль-Фараби,

E-mail: anaruataeva75@mail.ru

Омарова Бахыт Аймырзаевна, <https://orcid.org/0009-0006-9419-736X>

доцент кафедры терапевтической стоматологии Школы Стоматологии Казахского Национального Медицинского университета имени С.Д.Асфендиярова,

E-mail: bakhytomarova08@gmail.ru

Конысбаев Максат Галилоллаұлы, <https://orcid.org/0009-0000-8212-9331>, преподаватель кафедры клинических специальностей Высшей Школы Медицины и Общественного здравоохранения Казахского Национального университета имени Аль-Фараби,

E-mail: Makkon24@mail.ru

Получена: 15.01.2024 Принята: 29.05.2024 Опубликовано online: 29.06.2024

УДК 616-08; 616.72-001.6.717.2

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.52.70.012](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.52.70.012)

Ж.М. Молдақұлов¹, М.К. Халходжаев²

¹Қазақстанско-Российский медицинский университет, Алматы, Қазақстан

²Южно-Казахстанская медицинская академия, Шымкент, Қазақстан

ШИНИРОВАНИЕ АКРОМИАЛЬНО-КЛЮЧИЧНОГО СУСТАВА ПРИ ЕГО ПОВРЕЖДЕНИЯХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Резюме: Лечение повреждений акромиально-ключичного сустава остается актуальной проблемой современной травматологии и ортопедии. В настоящее время для шинирования данного сустава специалисты широко используют различные импланты. Однако несмотря на известные преимущества, им присущи ряд недостатков. В этой связи перспективные исследования позволяют совершенствовать импланты для фиксации сустава при его повреждениях.

Цель данной работы является изучение преимуществ метода шинирования акромиально-ключичного сустава различными имплантами с использованием базы данных Scopus, PubMed, Google Scholar, Lilacs и Cuiden.

Материалы и методы. В статье приведен анализ литературных источников, индексируемых в базах данных Scopus, PubMed, Google Scholar, Lilacs и Cuiden, посвященных исследованию метода шинирования акромиально-ключичного сустава различными имплантами.

Результаты. В данном обзоре мы структурировали литературы, посвященные для шинирования акромиально-ключичного сустава, основываясь на их преимущества и фиксационные свойства.

Выводы. Анализ литературных источников, индексируемых в базах данных Scopus, PubMed, Google Scholar, Lilacs и Cuiden, посвященные исследованию метода шинирования акромиально-ключичного сустава различными имплантами позволил установить как их преимущества, так и недостатки, а также необходимость проведения перспективных исследований для дальнейшей оптимизации фиксационных свойств имплантов.

Ключевые слова: акромиально-ключичный сустав, ключица, шинирование, имплант, металлоконструкция.

Ж.М. Молдақұлов¹, М.К. Халходжаев²

¹Қазақстан-Ресей медициналық университеті, Алматы, Қазақстан

²Оңтүстік-Қазақстан медициналық академиясы, Шымкент, Қазақстан

АКРОМИОН-БҰҒАНАЛЫҚ БУЫНДЫ ЗАҚЫМДАНУ КЕЗІНДЕ ШЕНДЕУІШТЕУ (ӘДЕБИ ШОЛУ)

Түйін: Акромион-бұғаналық буынның зақымдарын емдеу мәселесі травматология мен ортопедияда өзекті болып табылады. Қазіргі кезде аталған буынды шендеуіштеу үшін мамандар әртүрлі импланттарды қолданады. Олардың белгілі басымдылығына қарамастан, бойында әртүрлі кемшіліктер кездеседі. Осыған орай болашақта жүргізілетін зерттеулер зақымданған буынды бекітуге арналған импланттарды жетілдіруге мүмкіндік береді.

Мақсаты. Scopus, PubMed, Google Scholar, Lilacs және Cuiden деректер базасын пайдалана отырып, акромион-бұғаналық буынның зақымдарын емдеуде буынды шендеуіштеу әдісін зерттеу.

Материалдар мен әдістері. Мақалада акромион-бұғаналық буынның зақымдарын емдеуде буынды шендеуіштеу әдісін зерттеуге арналған Scopus, PubMed, Google Scholar, Lilacs және Cuiden деректер базаларында индекстелген әдебиет көздеріне талдау берілген.

Нәтижелер. акромион-бұғаналық буынның зақымдарын емдеуде буынды шендеуіштеуге импланттардың артықшылықтарын мен бекіткіштік қасиеттерін ескеріп, оларды бір жүйеге келтіруге тырыстық.

Қорытындылар. Scopus, PubMed, Google Scholar, Lilacs және Cuiden деректер базаларында индекстелген әдебиет көздеріне жүргізілген талдау, импланттардың басымдалығымен қоса кемшіліктерін анықтауға, сондай-ақ олардың бекіту қасиеттерін жетілдіру үшін болашақта зерттеу жұмыстарын жасау керек екенін көрсетті.

Түйінді сөздері: акромион-бұғаналық буын, бұғана, шендеуіштеу, имплант, металлоконструкция.

Zh.M. Moldakulov¹, M.K. Khalkhojaev²

¹Kazakh-Russian Medical University, Almaty, Kazakhstan

²South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Kazakhstan

SPLITTING OF THE ACROMIOCLAVICULAR JOINT IN THE EVENT OF DAMAGE (LITERATURE REVIEW)

Resume: Treatment of injuries to the acromioclavicular joint remains an urgent problem in modern traumatology and orthopedics. Currently, specialists widely use various implants to splint this joint. However, despite the known advantages, they have a number of disadvantages. In this regard, promising studies make it possible to improve implants for fixing the joint in case of damage.

The purpose of this work is to study the advantages of the method of splinting the acromioclavicular joint with various implants using the Scopus, PubMed, Google Scholar, Lilacs and Cuiden database.

Materials and methods. The article provides an analysis of literature sources indexed in the Scopus, PubMed, Google Scholar, Lilacs and Cuiden databases, devoted to the study of the method of splinting the acromioclavicular joint with various implants.

Results. In this review, we structured the literature on splinting the acromioclavicular joint based on their advantages and fixation properties.

Conclusions. Analysis of literature sources indexed in the Scopus, PubMed, Google Scholar, Lilacs and Cuiden databases, devoted to the study of the method of splinting the acromioclavicular joint with various implants, allowed us to establish both their advantages and disadvantages, as well as the need for prospective studies to further optimize their fixation properties.

Keywords: acromioclavicular joint, clavicle, splinting, implant, metal structure.

Введение. Повреждения акромиально-ключичного сустава (АКС) до 50% случаев наступают во время занятия спортом [1,2,3]. Распространенность таких повреждений у профессионально и социально активных лиц в возрасте 25-45 лет свидетельствует о социальной значимости этой патологии [4].

Целью любого оперативного вмешательства, направленного на устранение нестабильности АКС, должно быть анатомичное вправление и восстановление нормальной артрокинетики [5].

Неудачи при оперативном лечении повреждений АКС наблюдаются в 16-35% случаев [6,7]. Для фиксации сустава специалисты чаще используют крючкообразную пластину. Несмотря на известные преимущества, ей присущи ряд недостатков. Так, крючок пластины в результате длительного нахождения под акромионом может привести к развитию субакромиального импиджмента (8,76–37,5%), остеолита акромиона (2,56–30,3%), артрита акромиально-ключичного сустава (18,1%) [8,9].

Артроскопический метод лечения таких повреждений широко применяются в западных странах, США и продолжают развиваться [10]. По мнению специалистов, несмотря на однократность вмешательства метод не может считаться столь же экономичным, как открытый [11,12]. Такие операции требуют освоения врачами специальных навыков и оснащения операционной дорогостоящим оборудованием [13].

Аппаратное лечение повреждений акромиально-ключичного сочленения не совсем оправдано из-за риска развития миофасциотендеза плечевого сустава, гнойно-воспалительного процесса, некроза в мягких тканях, дерматитов, нестабильности самих конструкций, а также неудобства для пациентов [14].

Таким образом, все вышеизложенное явилось основой нашей работы для изучения метода шинирования акромиально-ключичного сустава различными имплантами по базам данных рецензируемых журналов с импакт-фактором.

Цель данной работы является изучение преимуществ метода шинирования акромиально-ключичного сустава различными имплантами с использованием базы данных Scopus, PubMed, Google Scholar, Lilacs и Cuiden.

Материалы и методы. В статье приведен анализ литературных источников, индексируемых в базах данных Scopus, PubMed, Google Scholar, Lilacs и Cuiden, посвященных исследованию метода шинирования акромиально-ключичного сустава различными имплантами.

Результаты и обсуждение. Многие специалисты использовали закрытое шинирование АКС с чрезсуставной фиксацией спицами Киршнера, которая является простой в выполнении и малотравматичной [15,16]. Однако, ей присущи такие недостатки, как использования гипсовой повязки после операции, миграция и перелом спиц [17,18], неустранимая интерпозиция тканей [19,20]. В литературе описаны случаи летальных исходов (1963 году Schwir V.) из-за миграции спицы в средостения [21].

В качестве фиксирующего материала АКС использовалась проволочная петля. Однако из-за слабости проволока в качестве фиксирующего материала сейчас не применяется [22]. Специалисты также использовали спицы Киршнера и при этом они нередко сталкивались с проблемой миграции фиксирующих спиц [23,24,25].

Для устранения недостатков остеосинтеза спицами, многие стали использовать более мощные стержни [26,27]. С целью профилактики миграции стержней Levaek B. et. all., (1992) [28] модифицировали стержни. Post M. (1985) [29] фиксацию сустава стержнем сочетал с восстановлением акромиально-ключичных связок.

Для фиксации сустава применялся винт и многие считали его методом выбора. Сообщалось об отличных результатах использования винтов Bosworth при повреждениях III типа по шкале Rockwood [30,31,32]. По методике Bosworth используется спонгиозный винт с половинной резьбой с эффектом натяжения, который проходит через ключицу и клювовидный отросток лопатки. Cetinkaya E. et. all., (2017) изучили результаты оперативного лечения пациентов, оперированных по методике Bosworth. Авторы отметили надежность фиксации сустава винтом Bosworth при лечении повреждений III типа, отсутствие риска инфицирования раны в раннем послеоперационном периоде и развития артроза сустава в позднем послеоперационном периоде [33,31,32].

Paavolainen P. et. all., (1983) ушивания акромиально-ключичной и клювовидно-ключичной связок сочетали с трансфиксацией сустава винтом АО/ASIF. У 36 пациентов, повторно обследованных в среднем через 4 года, общие результаты были хорошими в 92% случаев. Диапазон сгибания и отведения был отличным (более 170 градусов) у 90% пациентов. На стресс-рентгенограммах у 6 пациентов выявлен стойкий подвывих акромиально-ключичного сустава, у 1 – сохраняющийся вывих. Признаки остеоартроза отмечены у 4 пациентов, признаки остеолита – у 12 [34].

Булычёв Г.И. и соавт., (2002) модифицировали методику Bosworth В. и разработали способ закрытого вправления вывиха с фиксацией ключицы к клювовидному отростку компрессирующим спонгиозным винтом с шайбой [35 21]. По мнению авторов, способ не требует специального оборудования для выполнения и отличается простой техникой [35].

По мнению специалистов операция Bosworth не является динамическим методом фиксации, а относится к ригидным, что существенно ограничивает восстановление амплитуды движений в плечевом суставе. Наиболее частыми ее осложнениями являются переломы винта и миграция его из клювовидного отростка, что требует сложных хирургических манипуляций для их устранения [36].

Методику фиксации акромиально-ключичного сустава по Bosworth В. М. через ключицу в клювовидный отросток лопатки широко используют в западных странах из-за простоты вмешательства и доступности [37].

Однако риск рецидива вывиха после операции Bosworth заставляет специалистов использовать гипсовую иммобилизацию в послеоперационном периоде. Для профилактики рецидива Meier H. et all., (1981) одновременно выполняли шивания акромиально-ключичной связки, капсулы сустава [37].

Rolla P. et all., (2004) выполняли закрытое вправление вывиха ключицы и стабилизацию АКС канюлированным винтом между ключицей и клювовидным отростком под артроскопическим контролем. По мнению авторов, к преимуществам методики относятся то, что она не требует специального инструментария, является минимально инвазивной процедурой, имеет возможность выявления в плечевом суставе сопутствующих поражений и последующего их лечения [38]. Однако в послеоперационном периоде больным накладывалась торакобрахиальная гипсовая повязка сроком от 4 до 6 недель [39].

В.Н. Гришин (2010) и соавт., считают идеальным вариантом фиксации АКС использования W-образного пружинного фиксатора. Авторами получен патент РФ (пат. 2171651 RU) на данный фиксатор. Его может легко изготовить хирургу во время операции из спицы Киршнера диаметром 1,2 мм. По предложенной методике оперировано 50 больных в возрасте от 15 до 43 лет. По сообщению авторов, хорошие результаты получены у 42 пациентов (84,0%), удовлетворительные у 7 больных (14,0%), плохой исход лечения выявлен у одного пострадавшего (2,0%) [40].

Многие специалисты для фиксации АКС стали использовать наkostные пластины, различные металлоконструкции и их модификации, Г-образные фиксаторы, фиксаторы в виде скоб [41,22 27].

Крючкообразная пластина в настоящее время является наиболее часто используемым имплантом для фиксации сустава. Ее можно использовать как при вывихе акромиального конца ключицы, так и при переломе. По мнению специалистов, она проста и удобна в эксплуатации, и ее преимущество в том, что она демонстрирует стабильность, аналогичную исходного сустава, благодаря его жесткой фиксации [42,43].

Сторонники этой методики утверждают, что при установке крючкообразной пластины в АКС возникает нежесткая фиксация ключицы, что позволяет оставить имплантат дольше, чтобы обеспечить достаточное заживление акромиально-ключичной связки и начало раннего движения в плечевом суставе [44].

По мнению специалистов, использование крючкообразной пластины позволяет сократить период иммобилизации пациента, проводить раннюю реабилитацию и приводит к ускоренной регенерации коноидальных и трапециевидных связок [45,46].

Крючкообразная пластина показала себя перспективной в качестве альтернативного фиксатора для лечения нестабильных травм акромиально-ключичного сустава. Так, Kezunovic M. et all., (2013) анализировали результаты лечения 28 пациентов с вывихом акромиального отдела ключицы, пролеченных оперативным методом в травматологическом центре Черногории. Одной группе пациентов из 16 человек применяли метод Bosworth с использованием клювовидно-ключичного трансфиксационного винта. Второй группе из 12 пациентов выполнили операцию с использованием крючкообразной пластины. По мнению авторов, пластина обеспечила стабильную фиксацию акромиально-ключичного сустава без трансфиксации и позволила добиться лучших результатов. В то же время этот метод не препятствует заживлению связок и позволяет провести раннюю мобилизацию сустава [47].

Koukakis A. et all., (2008) использовали крючкообразную пластину для стабилизации вывихов АКС за период с ноября 2001 г. по ноябрь 2003 г. в г. Харлоу (Великобритания), в общей сложности у 16 пациентов. По мнению авторов, использование данной пластины приводит к отличным функциональным результатам лечения вывихов акромиально-ключичного сустава. Но, авторы предлагают удалять пластину-крючок в течение 3 месяцев во избежание возможности развития субакромиального соударения, связанной с пластиной [48].

Di Francesco et all., (2012) провели операцию с использованием крючкообразной пластины у 42 пациентов с вывихами акромиального конца ключицы типа III и V по классификации Rockwood. Авторы удалили пластину через 1-3 месяца после операции. Через 1 год после удаления пластины зарегистрировано 5 случаев (12,0%) рецидива вывиха. МРТ показала, что клювовидно-ключичные связки зажили в остальных 37 случаях (88,0%). По мнению авторов, пластину легко имплантировать, используемый доступ малоинвазивный, пластина обеспечивает раннее возобновление активности пациентов. МРТ можно использовать для оценки процесса заживления клювовидно-ключичных связок. Тем не менее, необходимо долгосрочное последующее исследование для оценки вероятности рецидива вывиха ключицы [42].

Федорищев А.П. и соавт., (2013) разработали специальное устройство для лечения вывихов акромиального конца ключицы. Оно содержит пластину с отверстием со скобообразными отводами, а на конце одного из скобообразных отводов выполнен плоский элемент, параллельный пластине и направленный в противоположную сторону от другого скобообразного отвода (Патент РФ №2349281, 2013 г.) [49].

По мнению авторов, устройство надежно фиксирует дистальный конец ключицы после ее вправления и обеспечивает раннюю функциональную реабилитацию пациентов. Преимущества методики заключается в: сокращении времени оперативного вмешательства в 2,6 раза; уменьшении продолжительности стационарного лечения в 1,4 раза; снижении нетрудоспособности пациентов в 3,5 раза [49].

А.А. Сорокин (2008) при травмах АКС давностью более 2 недель фиксацию сустава крючкообразной пластиной дополнял пластикой клювовидно-ключичной связки лавсаном. При этом хороший результат достигнут у 93,6% пациентов. Отделанные результаты операции после двухнедельного срока были немного хуже. Так, хорошие результаты отмечены лишь у 55,8% пациентов. По мнению автора, при оперативном лечении в сроки до двух недель оптимальным является внутреннее шинирование акромиального конца ключицы [15].

Однако, несмотря на вышеописанные преимущества крючкообразной пластины, ей присущи ряд недостатков. Так, крючок пластины в результате давления на нижнюю поверхность акромиона может привести к развитию субакромиальной эрозии [42,45]. Более того, при вращении и отведении верхней конечности крючок пластины свободно перемещается под акромионом [50]. Следовательно, крючок может вызвать соударение, остеолитиз, артрит акромиально-ключичного сустава и другие осложнения, такие как кальцификация и окостенение связочного аппарата [51,52]. Поэтому многие исследователи рекомендуют удалять конструкцию не позже, чем через 3 месяца [53,54].

Takase K. et all., (2004) описали 5 случаев разрыва вращательной манжеты плеча у пациентов с вывихом акромиально-ключичного сустава, оперированных с использованием крючкообразной пластины за период с 1992 по 1999 г. У одного пациента выявлен неполный разрыв манжеты, а у оставшихся 4 пациентов - полный. Разрывы

локализовались только в сухожилии надостной мышцы, с максимальным диаметром 3 см и менее. Все пациенты перенесли операцию по восстановлению вращательной манжеты плеча с отличными результатами лечения [55].

Lee S.J. et al., (2022) провели ретроспективный анализ результатов лечения 216 пациентов с повреждениями акромиально-ключичного сустава в период с 2010 г. по 2020 г., включая 76 случаев перелома дистального отдела ключицы и 84 случая вывиха акромиально-ключичного сустава, и изучили осложнения, связанные с использованием крючкообразной пластины. По мнению авторов, субакромиальную эрозию у пациентов с фиксацией крючкообразной пластиной следует рассматривать как последствие, а не осложнение, поскольку она неизбежна при хирургическом вмешательстве с крючкообразной пластиной. Наиболее частым осложнением было развитие ригидного плечевого сустава, за которым следует постоянная боль в плече до удаления пластины [56].

Многие авторы рекомендуют использовать фиксаторы с эффектом памяти формы на основе титана и никелида [57,58] для лечения как свежих, так и несвежих повреждений АКС. Они характеризуются безопасностью, долговечностью и обладают свойством термомеханической памяти или «памятью форм», т.е. способностью восстанавливать первоначальную форму после деформации [59,60,61].

Заключение.

1. Проблема лечение поврежденных акромиально-ключичного сустава остается актуальной, что обусловлено высокой частотой повреждений среди профессионально и социально активных лиц в возрасте 25-45 лет.

2. Анализ литературных источников, индексируемых в базах данных Scopus, PubMed, Google Scholar, Lilacs и Cuiden, посвященные исследованию метода шинирования акромиально-ключичного сустава различными имплантами позволил установить как их преимущества, так и недостатки, как травматизация акромиона, вращательной манжеты плеча дистальным отделом крючкообразной пластины с развитием субакромиальной эрозии, остеолизиса акромиона, артрита акромиально-ключичного сустава,

3. Для профилактики возможных осложнений, связанные с длительным нахождением имплантов в области акромиально-ключичного сочленения, а также улучшения отдаленных результатов лечения пациентов с повреждениями АКС необходимо проведения перспективных исследований с целью оптимизации фиксационных свойств имплантов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Venjakob, A.J., Salzman GM, Gabel F, et al. Arthroscopically assisted 2-bundle anatomic reduction of acute acromioclavicular joint separations: 58-month findings [Текст]: // Am J Sports Med. 2013; 41:615-621.
- 2 Gilbert, S., Andrea S, Roberto S. Clavicular hook plate for grade-III acromioclavicular dislocation [Текст] // J Orthop Surg (Hong Kong) 2014; 22:329-332.
- 3 Jeong, J.Y., Chun YM. Treatment of acute high-grade acromioclavicular joint dislocation [Текст] // Clin Shoulder Elb. 2020; 23:159-165.
- 4 Chang, N. Operative versus nonoperative management of acute high-grade acromioclavicular dislocations: a systematic review and meta-analysis [Текст] / N. Chang, A. Furey, A. Kurdin // J. Orthop. Trauma. – 2018. – Vol. 32 (1). – P. 1-9.
- 5 Jensen. G., Katthagen JC, Alvarado LE, Lill H, Voigt C. Has the arthroscopically assisted reduction of acute AC joint separations with the double tight-rope technique advantages over the clavicular hook plate fixation? [Текст] // Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2022(2):422-430.
- 6 Sood, A. Clinical results of CC ligament transfer in acromioclavicular dislocations: A review of published literature [Текст] / Sood A, Wallwork N, Ian Bain G. // J. Shoulder Surg. - 2008. - №2(1). - P.13-21.
- 7 Mohamed, H.S. Midterm results on acromioclavicular and coracoclavicular reconstruction using nylon tape [Текст] / Mohamed H.S. // Anroscopy. 2012. - Vol. 28. Ns 8. - P 1050-1057.
- 8 Zhu, Y.Y., Cui HY, Jiang PQ, Wang JL. Complications of treatment of acromioclavicular joint dislocation and unstable distal clavicular fracture with clavicular hook plate [Текст] // Zhongguo Gu Shang. 2013; 26 (11): 927-31.
- 9 Nüchtern, J.V., Sellenschloh K, Bishop N et al. Biomechanical evaluation of 3 stabilization methods on acromioclavicular joint dislocations [Текст] // Am J Sports Med. 2013; 41 (6): 1387-94.
- 10 Ladermann, A. Acromioclavicular joint reconstruction: a comparative biomechanical study of three techniques / A. Lädermann, B. Gueorguiev, B. Stimec, et al. [Текст] // J. Shoulder Elbow Surg. – 2013. – Vol. 22. – P. 171-178.
- 11 Defoort, S., Verborgt O. Functional and radiological outcome after arthroscopic and open acromioclavicular stabilization using a double-button fixation system [Текст] // Acta Orthop Belg 2010; 76:585-591.
- 12 Nordin. J.S., Aagaard KE, Lunsjö K. Chronic acromioclavicular joint dislocations treated by the GraftRope device [Текст] // Acta Orthop 2015; 86:225-228.
- 13 Егиазарян, К.А. Восстановление недавно полученных повреждений акромиально-ключичного сочленения методом динамической двухпучковой реконструкции [Текст] / К.А. Егиазарян, Г.Д. Лазишвили, А.П. Ратьев, Э.Р. Шукюр-Заде // Вестник РГМУ 2018. - - № 1. - С. 90-96.
- 14 Соломин, Л. Н. Основы чрескостного остеосинтеза аппаратом Г. А. Илизарова [Текст] / Л. Н. Соломин. - СПб., 2005. - 521 с.
- 15 Сорокин А.А. Тактика хирургического лечения вывихов акромиального конца ключицы [Текст]: дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.22 / А.А. Сорокин. - М., 2008. - 154 с.
- 16 Гуменный В.Ф. Вывих акромиального конца ключицы. Новый метод фиксации акромиально-ключичного сочленения при полном вывихе ключицы [Текст] / В.Ф. Гуменный // Склифосовские чтения: сб. науч. тр. - 2012. - № 1. - С. 47-50.
- 17 Сиротко В. В. Миграция спицы в заднее средостение после остеосинтеза акромиально-ключичного сочленения [Текст] / В. В. Сиротко, М. А. Никольский, А. В. Железняк и др. // Новости хирургии. - 2010. - Т. 18. - № 2. - С. 133-136.
- 18 Madi S. A dual injury of the shoulder: acromioclavicular joint dislocation (type IV) coupled with ipsilateral mid-shaft clavicle fracture [Текст] / S. Madi, V. Pandey, V. Khanna, et al. // BMJ. Case Rep. - 2015. Nov 23.

- 19 Федорищев А.П. Современный подход к лечению и реабилитации пациентов с повреждениями связочного аппарата акромиально-ключичного сочленения [Текст] / А.П. Федорищев // Курский науч.- практ. вестник «Человек и его здоровье». - 2011. - № 4. - С. 171-174.
- 20 Грицюк А.А. Биохимические аспекты фиксации акромиального конца ключицы при ее вывихе [Текст] / А.А. Грицюк, А.Н. Середа, А.А. Столяров. - ЦВМКГ, 2010. - С. 23-26.
- 21 Федоров А.С. Недостатки и осложнения металлоостеосинтеза при вывихах акромиального конца ключицы [Текст] / А. С. Федоров, В. С. Старых, Н. И. Грибанов // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. - 2011. - № 4 (80). Приложение. - С. 108-109.
- 22 Кавалерский Г.М. Применение крючководной пластины при лечении вывихов акромиального конца ключицы [Текст] / Г.М. Кавалерский, Л.Л. Силин, А.А. Сорокин // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. - 2007. - № 4. - С.58-61.
- 23 Воцасек Г.Е. Опыт применения нового способа фиксации в травматологии и ортопедии [Текст] / Г.Е. Воцасек, Д. Деем, В. Орлянский // Вестник травматологии и ортопедии. - 1998. - № 3. - С. 54-56.
- 24 Beitzel K. [et all]. Current Concepts in the Treatment of Acromioclavicular Joint Dislocations II Arthroscopy [Текст] / Beitzel K. [et all]. // J. of Arthroscopic and Related Surgery. - 2013. - Vol. 29, № 2. - P.387-397.
- 25 Березовский О.И. Способ фиксации акромиального конца ключицы. [Текст] А.С. № 906536. – СССР, 1982. – МКИ ЗА 61 В 17/00.
- 26 Забелин И.Н. Клинико-экспериментальное обоснование восстановления клювовидной связки при повреждениях акромиально-ключичного сустава [Текст]: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.22 / И.Н. Забелин. - Запорожье, 2015. - 18 с.
- 27 Длясин, Н.Г. Лечение вывихов акромиального конца ключицы с использованием крючководной пластины / Н.Г. Длясин, Н.А. Ромакина, А.Г. Чибриков // Сб. тезисов IX Всерос. съезда травматологов-ортопедов. – Саратов, 2010. – С. 132-133.
- 28 Levaek B. Surgical treatment of acromioclavicular dislocation [Текст] / B. Levaek // J. of Bone and Joint Surgery. 1992. - Vol. 86A, № 2. - P. 522-555.
- 29 Post M. Current concepts in the diagnosis and management of acromioclavicular dislocations [Текст] / Post M. // Clin. Orthop., - 1985. - Vol.200. - P. 234-247.
- 30 Darabos N. Is AC TightRope fixation better than Bosworth screw fixation for minimally invasive operative treatment of Rockwood III AC joint injury? [Текст] / Darabos N., Vlahovic I., Gusic N., Darabos A., Bakota B., Miklic D. Injury. – 2015. - No 46. – P.113-118.
- 31 Cetinkaya E. Bosworth and modified Phemister techniques revisited. A comparison of intraarticular vs extraarticular fixation methods in the treatment of acute Rockwood type III acromioclavicular dislocations [Текст] / E. Cetinkaya, Y. Arkan, K. Beng, et al. // Acta. Orthop. Traumatol. Turc. - 2017. - Vol. 51 (6). - P. 455-458.
- 32 Rockwood C.A. Disorders of the acromioclavicular joint. In: Rockwood CA Jr, Matsen F, editors. The Shoulder [Текст] / Rockwood C.A., Jr, Williams GR, Young D. // Saunders; Philadelphia: - 1998. - P. 483-553.
- 33 Rockwood C.A. The shoulder [Текст] / Rockwood C.A. // Elsevier Health Sciences, 2009. - P.203.
- 34 Paavolainen P. Surgical treatment of acromioclavicular dislocation: a review of 39 patients [Текст] / Paavolainen P., Björkenheim J.M., Pauku P., Slätis P. // Injury. - 1983. - Vol. 4 (1). - P. 20-26.
- 35 Бульчев Г.И. Выбор способа хирургического лечения больных с вывихами акромиального конца ключицы [Текст] / Г.И. Бульчев, Г.А. Блувштейн // Гений ортопедии. - 2002. - № 3. - С. 46-48.
- 36 Шукюр-Заде Э.Р. оперативное лечение свежих вывихов акромиального конца ключицы [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Шукюр-Заде Эмиль Рашидович. - Москва, 2019. - 21с.
- 37 Meier H. Acromioclavicular luxation grad III – Klavikulazugelung nach dewar [Текст] / Meier H., Muller H. // Helv. Chir. Acta. 1981. - Bd. 48. - № 2. - P. 43-47.
- 38 Rolla P. Arthroscopic treatment of acute acromioclavicular joint dislocation [Текст] / P. Rolla, M. Surace, L. Murena // Arthroscopy: J. of Arthroscopic & Related Surgery. - 2004. - Vol. 20(6). - P. 662-668.
- 39 Rosenom M. A comparison between conservature and operative treatment of acute acromioclavicular dislocation [Текст] / Rosenom M., Pedersen E.B. // Acta Orthop. Scand. - 1974. - Vol.45. - P. 50-59.
- 40 Гришин В.Н. Оперативное лечение вывихов и переломов акромиального конца ключицы с использованием пружинных фиксаторов [Текст] / В.Н.Гришин // Сб. тезисов IX Всерос. съезда травматологов-ортопедов. - Саратов, 2010. - С. 121-122.
- 41 Fade G.E. Hook plate fixation for lateral clavicular malunion [Текст] / Fade G.E., Scullion J.E. // AO Dialogue, 2002. - Vol.15, №1. - P.14-18.
- 42 Di Francesco A. The use of hook plate in type III and V acromio-clavicular Rockwood dislocations: clinical and radiological midterm results and MRI evaluation in 42 patients [Текст] / Di Francesco A., Zoccali C, Colafarina O, Pizzoferrato R, Flamini S. // Injury. – 2012. - No 43(2). – P.147-52.
- 43 Yoon J.P. Comparison of results between hook plate fixation and ligament reconstruction for acute unstable acromioclavicular joint dislocation [Текст] / Yoon J.P., Lee B.J., Nam S.J., et al. // Clin Orthop Surg. - 2015. - №7(1). - P.97-103.
- 44 Gstettner C. Rockwood type III acromioclavicular dislocation: surgical versus conservative treatment [Текст] / C. Gstettner, M. Tauber, W. Hitzl, et al. // J. Shoulder Elbow Surg. - 2008. - Vol. 17. - P. 220-225.
- 45 Eschler A. Hook plate fixation for acromioclavicular joint separations restores coracoclavicular distance more accurately than PDS augmentation, however presents with a high rate of acromial osteolysis [Текст] / Eschler A., Gradl G, Gierer P, Mittlmeier T, Beck M. // Arch Orthop Trauma Surg. – 2012. - No 132(1). – P.33-39.
- 46 Yoo Y.S. A biomechanical analysis of the native coracoclavicular ligaments and their influence on a new reconstruction using a coracoid tunnel and free tendon graft [Текст] / Yoo Y.S., Tsai A.G., Ranawat A.S., et al. // Arthroscopy. - 2010. - № 26. - P.1153-1161.
- 47 Kezunovic M. Comparative study of surgical treatment of acromioclavicular luxation. Vojnosanit Pregl [Текст] / Kezunovic M., Bjelica D, Popovic S. // Emerg. Radiol. - 2013. - No 70(3). - P.292-297.

- 48 Kaukakis A. Results using the AO hook plate for dislocations of the acromioclavicular joint [Текст] / Kaukakis A., Manouras A., Apostolou C.D., Lagoudianakis E., Papadima A., Triantafyllou C., Korres D., Allen P.W. // *Expert Rev Med Devices*. - 2008. - No 5(5). - P.567-572.
- 49 Федорищев А.П. Способ оптимального хирургического лечения вывихов акромиального конца ключицы. 14.01.15 - травматология и ортопедия [Текст]: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.22 / А.П. Федорищев. - Самара. - 2013. - 23 с.
- 50 Fung M. Scapular and clavicular kinematics during humeral elevation: a study with cadavers [Текст] / Fung M., Kato S, Barrance PJ, et al. // *J Shoulder Elbow Surg*. - 2001. - No 10(3). - P.278-85.
- 51 Kim A.C. Acromioclavicular joint injuries and reconstructions: a review of expected imaging findings and potential complications / A.C. Kim [et al.] // *Emerg. Radiol*. - 2012. - Vol.19, No 5. - P. 399-413.
- 52 Odak S. Early acromial erosion with the Synthes Hook Plate: an unusual complication and its treatment [Текст] / Odak S., Burton D. // *J. Compilation*. - 2010. - Vol. 2. - P. 182-184.
- 53 Varrall C.R. Clinical Outcome Following Treatment with Clavicular Hook Plate [Текст] / Varrall C.R. // *J. Trauma Treat*. - 2012. - Vol. 1 №9. - P. 3-6.
- 54 Hindle P. Appendicular joint dislocations [Текст] / Hindle P., Davidson E.K., Siam C. M. // *Court-Brown II Injury*. - 2013. - Vol. 44, issue 8. - P. 1022-1027.
- 55 Takase K. Therapeutic results of acromioclavicular joint dislocation complicated by rotator cuff tear [Текст] / Takase K., Yamamoto K., Imakiire A. // *J. of Orthopaedic Surger*. - 2004. - Vol. 12 (1). - P. 96-101.
- 56 Lee S.J., Eom T.W., Hyun Y.S. Complications and Frequency of Surgical Treatment with AO-Type Hook Plate in Shoulder Trauma: A Retrospective Study [Текст] / *J Clin Med*. 2022 Feb 16;11(4):1026. doi: 10.3390/jcm11041026. PMID: 35207299; PMCID: PMC8875584.
- 57 Черемухин О.И. Погружное шинирование ключично-лопаточного сочленения металлоконструкциями с памятью формы [Текст]: дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.22 / О.И. Черемухин. - М., 2001. -130 с.
- 58 Саядов Ш.С. Оперативное лечение тяжелых поврежденных акромиального конца ключицы конструкциями с памятью формы [Текст]: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.22 / Ш.С. Саядов. - Ростов-на-Дону, 2002. - 22 с.
- 59 Дятлов М.М. Достоинства и особенности остеосинтеза фиксаторами с термомеханической памятью [Текст] / М.М. Дятлов, А.В. Тулунов // *Акт. вопр. имплантологии и остеосинтеза*. - 2004. - № 1. - С. 7-9.
- 60 Копысова В.А. Хирургическое лечение больных с вывихами акромиального конца ключицы [Текст] / В.А. Копысова, С.З. Нысамбаев и др. // *Вестн. травматол. и ортопед. им. Н.Н. Приорова*. -2009. - № 2. - С. 22-28.
- 61 Котельников Г.П. Травматология и ортопедия: учебник [Текст] / Г.П. Котельников, С. П. Миронов, В. Ф. Мирошниченко. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 400 с.

REFERENCES

- 1 Venjakob, A.J., Salzman GM, Gabel F, et al. Arthroscopically assisted 2-bundle anatomic reduction of acute acromioclavicular joint separations: 58-month findings [Текст]: // *Am J Sports Med*. 2013; 41:615–621.
- 2 Gilbert, S., Andrea S, Roberto S. Clavicular hook plate for grade-III acromioclavicular dislocation [Текст] // *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2014; 22:329–332.
- 3 Jeong, J.Y., Chun YM. Treatment of acute high-grade acromioclavicular joint dislocation [Текст] // *Clin Shoulder Elb*. 2020; 23:159–165.
- 4 Chang, N. Operative versus nonoperative management of acute high-grade acromioclavicular dislocations: a systematic review and meta-analysis [Текст] / N. Chang, A. Furey, A. Kurdin // *J. Orthop. Trauma*. - 2018. - Vol. 32 (1). - P. 1–9.
- 5 Jensen. G., Katthagen JC, Alvarado LE, Lill H, Voigt C. Has the arthroscopically assisted reduction of acute AC joint separations with the double tight-rope technique advantages over the clavicular hook plate fixation? [Текст] // *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2022(2):422–430.
- 6 Sood, A. Clinical results of CC ligament transfer in acromioclavicular dislocations: A review of published literature [Текст] / Sood A., Wallwork N., Ian Bain G. // *J. Shoulder Surg*. - 2008. - № 2 (1). - P. 13-21.
- 7 Mohamed, H.S. Midterm results on acromioclavicular and coracoclavicular reconstruction using nylon tape [Текст] / Mohamed H.S. // *Anroscopy*. 2012. - Vol. 28. № 8. - P 1050-1057.
- 8 Zhu, Y.Y., Cui HY, Jiang PQ, Wang JL. Complications of treatment of acromioclavicular joint dislocation and unstable distal clavicular fracture with clavicular hook plate [Текст] // *Zhongguo Gu Shang*. 2013; 26 (11): 927–31.
- 9 Nüchtern, J.V., Sellenschloh K, Bishop N et al. Biomechanical evaluation of 3 stabilization methods on acromioclavicular joint dislocations [Текст] // *Am J Sports Med*. 2013; 41 (6): 1387–94.
- 10 Ladermann, A. Acromioclavicular joint reconstruction: a comparative biomechanical study of three techniques / A. Lädermann, B. Gueorguiev, B. Stimec, et al. [Текст] // *J. Shoulder Elbow Surg*. - 2013. - Vol. 22. - P. 171–178.
- 11 Defoort, S., Verborgt O. Functional and radiological outcome after arthroscopic and open acromioclavicular stabilization using a double-button fixation system [Текст] // *Acta Orthop Belg* 2010; 76:585-591.
- 12 Nordin. J.S., Aagaard KE, Lunsjö K. Chronic acromioclavicular joint dislocations treated by the GraftRope device [Текст] // *Acta Orthop* 2015; 86:225-228.
- 13 Egiazarjan, K.A. Vosstanovlenie nedavno poluchennyh povrezhdenij akromial'no-kljuchichnogo sochlenenija metodom dinamicheskoy dvuhpuchkvoj rekonstrukcii [Текст] / K.A. Egiazarjan, G.D. Lazishvili, A.P. Rat'ev, Je.R. Shukjur-Zade // *Vestnik RGMU* 2018. - № 1. - S. 90-96.
- 14 Solomin, L. N. Osnovy chreskostnogo osteosinteza apparatom G. A. Ilizarova [Текст] / L. N. Solomin. - SPb., 2005. - 521 s.
- 15 Sorokin A.A. Taktika hirurgicheskogo lechenija vyvihov akromial'nogo konca kljuchicy [Текст]: diss. ... канд. мед. наук: 14.00.22 / A.A. Sorokin. - М., 2008. - 154 с.
- 16 Gumennyj V.F. Vyvih akromial'nogo konca kljuchicy. Novyj metod fiksacii akromial'no-kljuchichnogo sochlenenija pri polnom vyvihe kljuchicy [Текст] / V.F. Gumennyj // *Sklifosovskie chtenija: sb. nauch. tr.* - 2012. - № 1. - S. 47-50.

- 17 Sirotko V. V. Migracija spicy v zadnee sredostenie posle osteosinteza akromial'no-kljuchichnogo sochlenenija [Tekst] / V. V. Sirotko, M. A. Nikol'skij, A. V. Zheleznyak i dr. // *Novosti hirurgii*. - 2010. - T. 18. - № 2. - S. 133-136.
- 18 Madi S. A dual injury of the shoulder: acromioclavicular joint dislocation (type IV) coupled with ipsilateral mid-shaft clavicle fracture [Tekst] / S. Madi, V. Pandey, V. Khanna, et al. // *BMJ. Case Rep.* - 2015. Nov 23.
- 19 Fedorishhev A.P. Sovremennyy podhod k lecheniju i rehabilitacii pacientov s povrezhdenijami svjazochnogo apparata akromial'no-kljuchichnogo sochlenenija [Tekst] / A.P. Fedorishhev // *Kurskij nauch.- prakt. vestnik «Chelovek i ego zdorov'e»*. - 2011. - № 4. - S. 171-174.
- 20 Gricjuk A.A. Biohimicheskie aspekty fiksacii akromial'nogo konca kljuchicy pri ee vyvihe [Tekst] / A.A. Gricjuk, A.N. Sereda, A.A. Stoljarov. - *CVMKG*, 2010. - S. 23-26.
- 21 Fedorov A.S. Nedostatki i oslozhnenija metalloosteosinteza pri vyvihah akromial'nogo konca kljuchicy [Tekst] / A. S. Fedorov, V. S. Staryh, N. I. Gribanov // *Bjul. VSNC SO RAMN.* - 2011. - № 4 (80). Prilozhenie. - C. 108-109.
- 22 Kavalerskij G.M. Primenenie krjukovidnoj plastiny pri lechenii vyvihov akromial'nogo konca kljuchicy [Tekst] / G.M. Kavalerskij, L.L. Silin, A.A. Sorokin // *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova.* - 2007. - № 4. - S.58-61.
- 23 Vocasek G.E. Opyt primenenija novogo sposoba fiksacii v travmatologii i ortopedii [Tekst] / G.E. Vocasek, D. Deem, V. Orljanskij // *Vestnik travmatologii i ortopedii.* - 1998. - № 3. - S. 54-56.
- 24 Beitzel K. [et all]. Current Concepts in the Treatment of Acromioclavicular Joint Dislocations II Arthroscopy [Tekst] / Beitzel K. [et all]. // *J. of Arthroscopic and Related Surgery.* - 2013. - Vol. 29, № 2. - P.387-397.
- 25 Berezovskij O.I. Sposob fiksacii akromial'nogo konca kljuchicy. [Tekst] A.S. № 906536. - SSSR, 1982. - MKI ZA 61 V 17/00.
- 26 Zabelin I.N. Kliniko-jeksperimental'noe obosnovanie vosstanovlenie kljuvovidnoj svjazki pri povrezhdenijah akromial'no-kljuchichnogo sustava [Tekst]: avtoref. diss. ... kand. med. nauk: 14.00.22 / I.N. Zabelin. - Zaporozh'e, 2015. - 18 s.
- 27 Dljasin, N.G. Lechenie vyvihov akromial'nogo konca kljuchicy s ispol'zovaniem krjukovidnoj plastiny / N.G. Dljasin, N.A. Romakina, A.G. Chibrikov // *Sb. tezisev IX Vseros. s#ezda travmatologov-ortopedov.* - Saratov, 2010. - S. 132-133.
- 28 Levaek B. Surgical treatment of acromioclavicular dislocation [Tekst] / B. Levaek // *J. of Bone and Joint Surgery.* 1992. - Vol. 86A, № 2. - P. 522-555.
- 29 Post M. Current concepts in the diagnosis and management of acromioclavicular dislocations [Tekst] / Post M. // *Clin. Orthop.*, - 1985. - Vol.200. - R. 234-247.
- 30 Darabos N. Is AC TightRope fixation better than Bosworth screw fixation for minimally invasive operative treatment of Rockwood III AC joint injury? [Tekst] / Darabos N., Vlahovic I., Gusic N., Darabos A., Bakota B., Miklic D. *Injury.* - 2015. - No 46. - R.113-118.
- 31 Cetinkaya E. Bosworth and modified Plemister techniques revisited. A comparison of intraarticular vs extraarticular fixation methods in the treatment of acute Rockwood type III acromioclavicular dislocations [Tekst] / E. Cetinkaya, Y. Arkan, K. Beng, et al. // *Acta Orthop. Traumatol. Turc.* - 2017. - Vol. 51 (6). - P. 455-458.
- 32 Rockwood C.A. Disorders of the acromioclavicular joint. In: Rockwood CA Jr, Matsen F, editors. *The Shoulder* [Tekst] / Rockwood C.A., Jr, Williams GR, Young D. // Saunders; Philadelphia: - 1998. - R. 483-553.
- 33 Rockwood C.A. *The shoulder* [Tekst] / Rockwood C.A. // Elsevier Health Sciences, 2009. - P.203.
- 34 Paavolainen P. Surgical treatment of acromioclavicular dislocation: a review of 39 patients [Tekst] / Paavolainen P., Björkenheim J.M., Paukku P., Slätis P. // *Injury.* - 1983. - Vol. 4 (1). - P. 20-26.
- 35 Bulychev G.I. Vybor sposoba hirurgicheskogo lechenija bol'nyh s vyvihami akromial'nogo konca kljuchicy [Tekst] / G.I. Bulychev, G.A. Bluvshitejn // *Genij ortopedii.* - 2002. - № 3. - S. 46-48.
- 36 Shukjur-Zade Je.R. operativnoe lechenie svezhih vyvihov akromial'nogo konca kljuchicy [Tekst]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk / Shukjur-Zade Jemil' Rashidovich. - Moskva, 2019. - 21s.
- 37 Meier H. Acromioclaviculare luxation grad III – Klavikulazugelung nach dewar [Tekst] / Meier H., Muller H. // *Helv. Chir. Acta.* 1981. - Bd. 48. - № 2. - R. 43-47.
- 38 Rolla P. Arthroscopic treatment of acute acromioclavicular joint dislocation [Tekst] / P. Rolla, M. Surace, L. Murena // *Arthroscopy: J. of Arthroscopic & Related Surgery.* - 2004. - Vol. 20(6). - P. 662-668.
- 39 Rosenom M. A comparison between conservative and operative treatment of acute acromioclavicular dislocation [Tekst] / Rosenom M., Pedersen E.B. // *Acta Orthop. Scand.* - 1974. - Vol.45. - P. 50-59.
- 40 Grishin V.N. Operativnoe lechenie vyvihov i perelomov akromial'nogo konca kljuchicy s ispol'zovaniem pruzhinyh fiksatorov [Tekst] / V.N.Grishin // *Sb. tezisev IX Vseros. s#ezda travmatologov-ortopedov.* - Saratov, 2010. - S. 121-122.
- 41 Fade G.E. Hook plate fixation for lateral clavicular malunion [Tekst] / Fade G.E., Scullion J.E. // *AO Dialogue*, 2002. - Vol.15, №1. - R.14-18.
- 42 Di Francesco A. The use of hook plate in type III and V acromio-clavicular Rockwood dislocations: clinical and radiological midterm results and MRI evaluation in 42 patients [Tekst] / Di Francesco A., Zoccali C, Colafarina O, Pizzoferrato R, Flamini S. // *Injury.* - 2012. - No 43(2). - R.147-52.
- 43 Yoon J.P. Comparison of results between hook plate fixation and ligament reconstruction for acute unstable acromioclavicular joint dislocation [Tekst] / Yoon J.P., Lee B.J., Nam S.J., et al. // *Clin Orthop Surg.* - 2015. - №7(1). - R.97-103.
- 44 Gstettner C. Rockwood type III acromioclavicular dislocation: surgical versus conservative treatment [Tekst] / C. Gstettner, M. Tauber, W. Hitzl, et al. // *J. Shoulder Elbow Surg.* - 2008. - Vol. 17. - P. 220-225.
- 45 Eschler A. Hook plate fixation for acromioclavicular joint separations restores coracoclavicular distance more accurately than PDS augmentation, however presents with a high rate of acromial osteolysis [Tekst] / Eschler A., Gradl G, Gierer P, Mittlmeier T, Beck M. // *Arch Orthop Trauma Surg.* - 2012. - No 132(1). - R.33-39.
- 46 Yoo Y.S. A biomechanical analysis of the native coracoclavicular ligaments and their influence on a new reconstruction using a coracoid tunnel and free tendon graft [Tekst] / Yoo Y.S., Tsai A.G., Ranawat A.S., et al. // *Arthroscopy.* - 2010. - № 26. - R.1153-1161.
- 47 Kezunovic M. Comparative study of surgical treatment of acromioclavicular luxation. *Vojnosanit Pregl* [Tekst] / Kezunovic M., Bjelica D, Popovic S. // *Emerg. Radiol.* - 2013. - No 70(3). - R.292-297.

- 48 Kaukakis A. Results using the AO hook plate for dislocations of the acromioclavicular joint [Текст] / Kaukakis A., Manouras A., Apostolou C.D., Lagoudianakis E., Papadima A., Triantafyllou C., Korres D., Allen P.W. // Expert Rev Med Devices. - 2008. - No 5(5). - R.567-572.
- 49 Fedorishhev A.P. Sposob optimal'nogo hirurgicheskogo lechenija vyvihov akromial'nogo konca kljuchicy. 14.01.15 - travmatologija i ortopedija [Текст]: avtoref. diss. ... kand. med. nauk: 14.00.22 / A.P. Fedorishhev. - Samara. - 2013. - 23 s.
- 50 Fung M. Scapular and clavicular kinematics during humeral elevation: a study with cadavers [Текст] / Fung M., Kato S, Barrance PJ, et al. // J Shoulder Elbow Surg. - 2001. - No 10(3). - R.278-85.
- 51 Kim A.C. Acromioclavicular joint injuries and reconstructions: a review of expected imaging findings and potential complications / A.C. Kim [et al.] // Emerg. Radiol. - 2012. - Vol.19, No 5. - P. 399-413.
- 52 Odak S. Early acromial erosion with the Synthes Hook Plate: an unusual complication and its treatment [Текст] / Odak S., Burton D. // J. Compilation. - 2010. - Vol. 2. - P. 182-184.
- 53 Varrall C.R. Clinical Outcome Following Treatment with Clavicular Hook Plate [Текст] / Varrall C.R. // J. Trauma Treat. - 2012. - Vol. 1 №9. - P. 3-6.
- 54 Hindle R. Appendicular joint dislocations [Текст] / Hindle R., Davidson E.K., Siam C. M. // Court-Brown II Injury. - 2013. - Vol. 44, issue 8. - P. 1022-1027.
- 55 Takase K. Therapeutic results of acromioclavicular joint dislocation complicated by rotator cuff tear [Текст] / Takase K., Yamamoto K., Imakiire A. // J. of Orthopaedic Surger. - 2004. - Vol. 12 (1). - P. 96-101.
- 56 Lee S.J., Eom T.W., Hyun Y.S. Complications and Frequency of Surgical Treatment with AO-Type Hook Plate in Shoulder Trauma: A Retrospective Study [Текст] / J Clin Med. 2022 Feb 16;11(4):1026. doi: 10.3390/jcm11041026. PMID: 35207299; PMCID: PMC8875584.
- 57 Cheremuhin O.I. Pogruzhnoe shinirovanie kljuchichno-lopatochnogo sochlenenija metallokonstrukcijami s pamjat'ju formy [Текст]: diss. ... kand. med. nauk: 14.00.22 / O.I. Cheremuhin. - M., 2001. - 130 s.
- 58 Sajadov Sh.S. Operativnoe lechenie tjazhelyh povrezhdenij akromial'nogo konca kljuchicy konstrukcijami s pamjat'ju formy [Текст]: avtoref. diss. ... kand. med. nauk: 14.00.22 / Sh.S. Sajadov. - Rostov-na-Donu, 2002. - 22 s.
- 59 Djatlov M.M. Dostoinstva i osobennosti osteosinteza fiksatorami s termomehanicheskoj pamjat'ju [Текст] / M.M. Djatlov, A.V. Tulunov // Akt. vopr. implantologii i osteosinteza. - 2004. - № 1. - S. 7-9.
- 60 Kopysova V.A. Hirurgicheskoe lechenie bol'nyh s vyvihami akromial'nogo konca kljuchicy [Текст] / V.A. Kopysova, S.Z. Nysambaev i dr. // Vestn. travmatol. i ortoped. im. N.N. Priorova. -2009. - № 2. - S. 22-28.
- 61 Kotel'nikov G.P. Travmatologija i ortopedija: uchebnik [Текст] / G.P. Kotel'nikov, S. P. Mironov, V. F. Miroshnichenko. - M.: GJeOTAR-Media, 2006. - 400 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:

Молдакулов Жумахан Мукашевич- доцент кафедры травматологии и ортопедии Казахстанско-Российского медицинского университета E-mail: moldakulov67@mail.ru <https://orcid.org/0009-0005-0963-2332>.

Молдақұлов Жумахан Муқашұлы- Қазақстан-Ресей медицина университетінің Травматология ортопедия кафедрасының доценті E-mail: moldakulov67@mail.ru <https://orcid.org/0009-0005-0963-2332>.

Moldakulov Zhumakhan Mukashevich- Associate Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics of the Kazakh-Russian Medical University E-mail: moldakulov67@mail.ru <https://orcid.org/0009-0005-0963-2332>.

Авторлар туралы мәліметтер:

Жұмахан Молдақұлов Мұқашұлы-Қазақстан-Ресей медициналық университетінің Травматология және ортопедия кафедрасының доценті e-mail: moldakulov67@mail.ru <https://orcid.org/0009-0005-0963-2332>.

Жұмахан Молдақұлов Мұқашұлы-Қазақстан-Ресей медицина университеті Травматология ортопедия кафедрасының доценттері e-mail: moldakulov67@mail.ru <https://orcid.org/0009-0005-0963-2332>.

Молдақұлов Жұмахан Мұқашұлы-Қазақстан-Ресей медициналық университетінің Травматология және ортопедия кафедрасының доценті E-mail: moldakulov67@mail.ru <https://orcid.org/0009-0005-0963-2332>.

Information about authors:

Zhumakhan Moldakulov Mukashevich - Associate Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics of the Kazakh-Russian Medical University e-mail: moldakulov67@mail.ru <https://orcid.org/0009-0005-0963-2332> .

Zhumakhan Moldakulov Mukashuly - Kazakhstan-Republic of Medicine University of Medicine Traumatology Orthopedics Department of Medicine Associate professors e-mail: moldakulov67@mail.ru <https://orcid.org/0009-0005-0963-2332> .

Moldakulov Zhumakhan Mukashevich - Associate Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics of the Kazakh-Russian Medical University E-mail: moldakulov67@mail.ru <https://orcid.org/0009-0005-0963-2332> .

Получена: 19.01.2024 Принята: 03.06.2024 Опубликовано online:

УДК: 616-007.4-085.27:577.1.046.6.059.496.3.02-089.6.5

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.93.64.013](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.93.64.013)

Александр Е. Гуляев^{1,2}, Шыңғыс Д. Серғазы^{1,2}, Асель С. Уразбаева², Зарина Т. Шульгау^{1,2}, Валерий В. Бенберин¹
КФ «Институт инновационной и профилактической медицины», г. Астана, Казахстан
ЧУ «National Laboratory Astana», Назарбаев Университет, г. Астана, Казахстан

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ТИПА 2 И СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ: ЗВЕНО ПАТОФИЗИОЛОГИИ И МИШЕНЬ ПРИ СКРИНИНГЕ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Резюме: Сахарный диабет типа 2 представляет собой огромную глобальную проблему здравоохранения, при этом являясь одним из наиболее изученных заболеваний. Окислительный стресс является цитотоксическим следствием избыточного развития активных форм кислорода АФК (ROS) и подавления системы антиоксидантной защиты для элиминации АФК, что ускоряет прогрессирование осложнений диабета, таких как диабетическая нейропатия, ретинопатия и нефропатия. Окислительный стресс, вызванный гипергликемией, вызывает активацию семи основных путей, участвующих в патогенезе диабетических осложнений. Эти пути увеличивают выработку ROS (активные формы кислорода) и RNS (реактивные формы азота), что способствует нарушению регуляции аутофагии, изменениям экспрессии генов и развитию многочисленных провоспалительных медиаторов, что в конечном итоге может привести к диабетическим осложнениям. Очевидно, что в этой области необходимы дополнительные исследования.

Цель: исследовать потенциал синтетических соединений корректоров оксидативного стресса в качестве новых противодиабетических лекарственных средств для уменьшения осложнений диабета путем снижения уровня окислительного стресса.

Стратегия поиска: при подготовке настоящего обзора в качестве поисковых словосочетаний использовали следующие: «окислительный стресс, антиоксидантная защита, диабетические осложнения» для поиска в русскоязычной литературе, а также использовали такие поисковые фразы при поиске литературы в базе «доказательной медицины» PubMed, как: «oxidative stress», «antioxidant protection», «diabetic complications». В процессе литературного анализа было учтено 63 различных источника.

Заключение: Поиск новых противодиабетических лекарственных средств среди синтетических соединений корректоров оксидативного стресса является очевидным перспективным. Этот обзор покажет, что окислительный стресс играет жизненно важную роль в патогенезе осложнений диабета, а использование антиоксидантов поможет уменьшить окислительный стресс и, таким образом, может облегчить осложнения диабета.

Ключевые слова: сахарный диабет, активные формы кислорода, окислительный стресс, гипергликемия, антиоксиданты.

Alexander E. Gulyayev^{1,2}, Shynggys D. Sergazy^{1,2}, Assel S. Urazbayeva², Zarina T. Shulgau^{1,2}, Valeriy V. Benberin¹
CF "Institute of Innovative and Preventive Medicine", Astana, Kazakhstan
"National Laboratory Astana" PI, Nazarbayev University, Astana, Kazakhstan

OXIDATIVE STRESS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND CONCOMITANT DISEASES: A LINK IN PATHOPHYSIOLOGY AND A TARGET FOR SCREENING NEW DRUGS

Resume: Type 2 diabetes mellitus is a huge global health problem, while being one of the most studied diseases. Oxidative stress is a cytotoxic consequence of the excessive development of reactive oxygen species ROS (ROS) and the suppression of the antioxidant defense system to eliminate ROS, which accelerates the progression of diabetes complications such as diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy. Oxidative stress caused by hyperglycemia causes activation of seven major pathways involved in the pathogenesis of diabetic complications. These pathways increase the production of ROS (reactive oxygen species) and RNS (reactive nitrogen species), which contributes to dysregulation of autophagy, changes in gene expression and the development of numerous pro-inflammatory mediators, which can eventually lead to diabetic complications. Obviously, more research is needed in this area.

Aim: to investigate the potential of synthetic compounds of oxidative stress correctors as new antidiabetic drugs to reduce complications of diabetes by reducing the level of oxidative stress.

Search strategy: In preparing this review, the following phrases were used in the Russian-language literature and PubMed and evidence-based medicine database as search phrases: "oxidative stress, antioxidant protection, diabetic complications". In the process of literary analysis, 63 different sources were considered.

Conclusion: The search for new antidiabetic drugs among synthetic compounds of oxidative stress correctors is obviously promising. This review will show that oxidative stress plays a vital role in the pathogenesis of diabetes complications, and the use of antioxidants will help reduce oxidative stress and thus may alleviate diabetes complications.

Key words: diabetes mellitus, reactive oxygen species, oxidative stress, hyperglycemia, antioxidants.

Александр Е. Гуляев^{1,2}, Шыңғыс Д. Серғазы^{1,2}, Асель С. Уразбаева², Зарина Т. Шульгау^{1,2}, Валерий В. Бенберин¹
«Инновациялық-профилактикалық медицина институты» КҚ, Астана қ., Қазақстан.
"National Laboratory Astana" ЖМ, Назарбаев Университеті, Астана қ., Қазақстан.

2 ТИПТІ ҚАНТ ДИАБЕТІ МЕН ҚАТАР ЖҮРЕТІН АУРУЛАРДАҒЫ ТОТЫҒУ СТРЕССИ: ПАТОФИЗИОЛОГИЯ БУЫНЫ ЖӘНЕ ЖАҢА ПРЕПАРАТТАРДЫ СКРИНИНГТЕГІ МАҚСАТ

Түйін: 2 типті қант диабеті ең көп зерттелген аурулардың бірі бола отырып, денсаулық сақтаудың үлкен жаһандық проблемасын білдіреді. Тотығу стрессі ROS реактивті түрлерінің (ROS) шамадан тыс дамуының және ROS жою үшін антиоксиданттық қорғаныс жүйесінің басылуының цитотоксикалық салдары болып табылады, бұл диабеттік нейропатия, ретинопатия және нефропатия сияқты қант диабетінің асқынуларының дамуын жеделдетеді. Гипергликемиядан туындаған тотығу стрессі диабеттік асқынулардың патогенезіне қатысатын жеті негізгі жолдың белсендірілуін тудырады. Бұл жолдар ROS (оттегінің белсенді түрлері) және RNS (азоттың реактивті түрлері) өндірісін арттырады, бұл аутофагияның реттелуіне, ген экспрессиясының өзгеруіне және көптеген қабынуға қарсы медиаторлардың дамуына ықпал етеді, нәтижесінде диабеттік асқынуларға әкелуі мүмкін. Бұл салада қосымша зерттеулер қажет екені анық.

Мақсаты: тотығу стрессінің деңгейін төмендету арқылы қант диабетінің асқынуын азайту үшін жаңа диабетке қарсы препараттар ретінде синтетикалық тотығу стресс түзеткіш қосылыстарының әлеуетін зерттеу.

Іздеу стратегиясы: осы шолуды дайындау кезінде іздеу сөз тіркестері ретінде мыналар қолданылды: орыс тілді әдебиеттерді іздеу үшін "тотығу стрессі, антиоксидантты қорғаныс, диабеттік асқынулар", сондай-ақ PubMed-тің "дәлелді медицина" базасынан әдебиеттерді іздеу кезінде келесі іздеу сөз тіркестерін қолданды: "oxidative stress, antioxidant protection, diabetic complications". Әдеби талдау барысында 63 түрлі дереккөз ескерілді.

Қорытынды: Тотығу стрессін түзеткіштердің синтетикалық қосылыстары арасында диабетке қарсы жаңа препараттарды іздеу перспективалы болып табылады. Бұл шолу тотығу стрессінің қант диабетінің асқыну патогенезінде маңызды рөл атқаратынын және антиоксиданттарды қолдану тотығу стрессін азайтуға көмектесетінін және осылайша қант диабетінің асқынуын жеңілдететінін көрсетеді.

Түйінді сөздер: Қант диабеті, оттегінің белсенді түрлері, тотығу стрессі, гипергликемия, антиоксиданттар.

Введение. Сахарный диабет 2 типа (СД) представляет собой одну из крупнейших угроз общественному здравоохранению во всем мире, именно СД приводит к 2–3-кратному увеличению риска смертности и сокращению продолжительности жизни при совмещении с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), с ожирением в виде метаболического синдрома (МС), наконец, с хронической болезнью почек (ХБП) [1,2,3,4]. Как собственно метаболическое заболевание, СД характеризуется хронической гипергликемией, гиперлипидемией, инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, которые вызывают различные осложнения, включая макро- и микрососудистые поражения [5,6].

Предполагается, что глобальная распространенность СД составляет менее полумиллиарда человек в настоящее время и, по прогнозам, увеличится на 25% и 51% в 2030 и 2045 годах соответственно, эти прогнозы оказывают огромное давление на системы здравоохранения во всем мире [7,8].

Согласно обширным данным, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и хроническая болезнь почек (ХБП) представляют собой три основные проблемы здравоохранения, связанные со значительной заболеваемостью и смертностью. При этом считается, что эти состояния часто сосуществуют [9].

По оценкам Международной диабетической федерации, в настоящее время во всем мире более 500 миллионов человек живут с диабетом, подавляющее большинство из которых страдает диабетом 2 типа (СД2) [10]. Более того, во всем мире около 64 миллионов человек имеют диагноз сердечной недостаточности (СН) [11] и почти 700 миллионов человек страдают хронической болезнью почек (ХБП) [12], причем эти три заболевания являются основными пандемиями двадцать первого века. В отдельности каждое из этих трех состояний связано с соответствующей заболеваемостью и смертностью, но широко признано, что они часто сосуществуют: у пациентов с СН распространенность СД2 в четыре раза выше (20%), чем у пациентов без СН [13], а СД2 связан с повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в два-четыре раза [14]. Более того, недавние статистические данные сообщают о распространенности ХБП, близкой к 40% среди лиц с СД2 [15] и 50% среди лиц с СН [16]. И наоборот, сердечно-сосудистые заболевания диагностируются чаще среди пациентов с ХБП, чем в общей популяции, поскольку их распространенность обратно пропорциональна функции почек [17].

Поскольку все больше данных подтверждают существование тесного взаимодействия между СД2, ССЗ и ХБП, был введен объединяющий термин «cardio-metabolic-renal disease» или «cardiovascular-kidney-metabolic syndrome» [18,19,20]. Такое сосуществование имеет важные эпидемиологические, патофизиологические и прогностические последствия.

Результаты поиска и обсуждение. Основные физические и патофизиологические положения, касающиеся сахарного диабета Основными патогенетическими механизмами диабета считаются нарушение секреции инсулина и инсулинорезистентность, однако количество новых дефектов, вызывающих хроническую гипергликемию при СД 2, постоянно увеличивается [21]: Нарушение секреции инсулина; Инсулинорезистентность (наибольшее значение имеет инсулинорезистентность мышц, печени, жировой ткани); Сниженный инкретиновый эффект (инкретины — гормоны желудочно-кишечного тракта, вырабатываемые в ответ на прием пищи и вызывающие стимуляцию секреции инсулина, наибольшее значение имеют глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид); Нарушение секреции глюкагона - гормона, синтезируемого в клетках поджелудочной железы и противостоящего своим эффектами действию инсулина; Повышенная реабсорбция глюкозы в почках (вследствие повышенной активности натрий-глюкозных ко-транспортеров 2 типа (НГЛТ-2), локализованных преимущественно в проксимальных отделах почечных канальцев). В последние годы также обсуждается роль в патогенезе иммунной дисрегуляции/ хронического воспаления, изменений микробиоты кишечника и других факторов.

И в отношении патофизиологии СД2, и в отношении патофизиологии сочетания СД2+ССЗ+ХБП в рамках нашего обзора важным представляется выделение общего звена – окислительного стресса.

Окислительный стресс был определен как дисбаланс между оксидантами и антиоксидантами, а в последнее время как нарушение окислительно-восстановительной передачи сигналов и контроля [22]. Окислительный стресс (ОС) –

это несбалансированный окислительно-восстановительный статус, который характеризуется перепроизводством и накоплением активных форм кислорода (АФК) и нарушением работы антиоксидантных систем в клетках или тканях [23].

Ю.А. Владимиров [24] выделяет три категории АФК: первичные, вторичные и третичные. Первичные АФК образуются при окислении некоторых молекул и обладают регуляторным или умеренным антимикробным действием. К ним относятся оксид азота NO, обладающий сосудорасширяющим действием, и супероксид OO^- , судьба которого может быть весьма разнообразной. Обычно при помощи специализированного фермента супероксиддисмутазы он превращается в перекись водорода H_2O_2 и в дальнейшем – в гипохлорит ClO-. Оба эти соединения используются макрофагами для борьбы с бактериями. При недостаточной нейтрализации супероксида его избыток, взаимодействуя с NO, образует пероксинитрит или переводит трехвалентное железо Fe^{3+} в двухвалентное Fe^{2+} , которое при взаимодействии с H_2O_2 , HClO и липоперекисями образует гидроксильный радикал OH^* или липоксильный радикал LO^* . Эти радикалы, как и пероксинитрит, представляют категорию вторичных радикалов, именно эта категория обладает сильным токсическим действием вследствие своей способности необратимо повреждать мембранные липиды, а также молекулы ДНК, углеводов и белков. При соединении вторичных радикалов с молекулами антиоксидантов и других легко окисляющихся соединений образуются третичные радикалы. Их роль может быть различной [25]

Следует обратить внимание на то, что за последние годы взгляд на свободно-радикальное окисление и образование АФК существенно изменился [26]. Сегодня принято выделять по крайней мере три основные роли их в организме. Во-первых, образование АФК — естественный физиологический процесс, постоянно протекающий в организме. Во-вторых, образующиеся в повышенных количествах АФК выступают уже как повреждающий фактор. Наконец, в-третьих, АФК рассматривается как сигнальная система, участвующая в ключевых регуляторных механизмах живой клетки. Являясь многокомпонентной системой, она обеспечивает передачу внешнего сигнала к клеточному ядру с последующей активацией трансляции и синтезом белков [27]. Активное внимание исследователей привлекают не только АФК, но также и активные формы азота (АФА) и галогенов (АФГ), которые также могут обладать регуляторными функциями при диабете.

При СД возникают «идеальные» условия для формирования окислительного стресса: увеличивается содержание субстратов окисления (глюкоза и липиды) и уменьшается образование и снижается активность естественных антиоксидантных систем — таких, как глутатион, супероксиддисмутазы, каталаза и глутатионовая пероксидаза [28]. Универсальными реакциями организма на патологический процесс при сахарном диабете являются оксидативный стресс с окислительной модификацией белков-ферментов и активация перекисного окисления липидов, что приводит к неконтролируемой активации протеиназ поджелудочной железы в условиях развития сахарного диабета и его осложнений. Предрасполагающим фактором активации протеиназ может быть нарушение функционирования $\alpha 1$ протеиназного ингибитора (серпина) из-за окисления метионина в активном центре и снижения его способности ограничивать активность протеиназ. Увеличение оксидативного стресса и окислительной модификации белков сопровождается снижением активности $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора и возрастанием активности эластазо-, трипсиноподобных протеиназ, а также антиоксидантных ферментов. [29].

АФК играют важную роль в патогенезе сахарного диабета на стадии его возникновения (деструкция β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы) и в период развития осложнений. Источниками АФК при СД являются реакции гликозилирования белков, дыхательная цепь митохондрий, мембраносвязанная НАДФН-оксидаза и другие ферменты [30]. Важным ферментативным источником супероксид-анион (O_2^-) радикала и $H_2 O_2$ в клетках является ксантиноксидоредуктаза, которая в физиологических условиях находится преимущественно в ксантиндегидрогеназной форме и может обратимо или необратимо переходить в ксантинооксидазу, в результате образования дисульфидных связей цистеиновых остатков Cys535 и Cys992 [31]. Ксантинооксидазная реакция способствует образованию высокорекреационного OH^- -радикала, который возникает в результате дальнейшего восстановления $H_2 O_2$ и является мощным индуктором перекисного окисления липидов (ПОЛ) [32,33]

Показано, что гибель островковых β -клеток при СД2 тесно связана (и в конечном итоге доминирует) с чрезмерными уровнями АФК [34]. Высокие уровни АФК в островковых β -клетках опосредованы главным образом гипергликемией и хроническим воспалением [35]. Гипергликемия, полипептид амилина, свободные жирные кислоты и митохондриальные АФК (мтАФК) опосредуют выработку провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (IL)- 1β и фактор некроза опухоли- α . Островковые β -клетки очень чувствительны к воспалительным факторам [36]. Например, островковые β -клетки имеют гораздо более высокую экспрессию рецептора IL-1, чем все другие типы клеток. Более того, воспалительные реакции, вызванные цитокинами (например, IL-1), сохраняются дольше и не колеблются в островковых β -клетках и в конечном итоге вызывают «шторм АФК» за счет активации восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФН) оксидазы и индуцибельной азотистой кислоты. оксидсинтазы. [37]. С другой стороны, островковые β -клетки по своей природе обладают низкой антиоксидантной способностью, основанной на необходимости секреции инсулина [38], что делает островковые β -клетки очень уязвимыми к высоким уровням АФК, что приводит к митохондриальной дисфункции, эндоплазматической дисфункции, стрессу ретикулума (ERS).

Устойчиво высокий уровень сахара в крови, характерный для диабета, способствует усиленному производству АФК посредством таких механизмов, как аутоокисление глюкозы, активация полиольного пути и развитие конечных продуктов гликирования (AGE). Кроме того, при диабете преобладающая митохондриальная дисфункция приводит к дополнительному высвобождению АФК [39].

Необходимо добавить, что в последнее время уделяют существенное внимание патологии сигнальных путей при диабете. Несколько исследователей [40,41,42] продемонстрировали, что сигнальный путь Nrf2/Keap1 является распространенным механизмом, участвующим в поджелудочной железе пациентов с диабетом, а также в органах, пораженных обычными сопутствующими диабетическими заболеваниями, включая сердце и почки. Кроме того, был подробно исследован потенциал распространенных антидиабетических препаратов и веществ в качестве

активаторов сигнального пути Nrf2/Keap1. Наконец, соединяя эти две области, этот обзор призван предложить потенциал лекарств и веществ, которые можно использовать не только в качестве антидиабетических средств, но и в качестве полиорганного метода лечения, которые эффективно воздействуют на путь Nrf2/Keap1 и устраняют сопутствующие диабетические заболевания.

Кроме того, повреждение, вызванное окислительным стрессом, затрагивает различные органы и ткани, усугубляя осложнения диабета. Сердечно-сосудистая системы и почки особенно уязвимы. Окислительный стресс нарушает нормальную функцию почек, что приводит к диабетической нефропатии. [43] ОС играет решающую роль в развитии ожирения и связанных с ним осложнений. ОС возникает, когда организм производит больше АФК, таких как свободные радикалы, чем он может нейтрализовать с помощью своей антиоксидантной системы. [44]

Хотя точный механизм, лежащий в основе окислительного стресса, и его влияние на прогрессирование диабета остается неопределенным, взаимодействие гипергликемия-воспаление-окислительный стресс явно играет значительную роль в возникновении и прогрессировании диабета, сосудистых заболеваний и заболеваний почек и, следовательно, обещает стать закономерной терапевтической целью. Поскольку окислительный стресс участвует во многих заболеваниях он может считаться многообещающей мишенью в лечении заболеваний и в терапевтическом скрининге лекарственных препаратов. Ожидается, что для улучшения результатов лечения будут изучены более мощные антиоксиданты.

Роль антиоксидантов как корректоров оксидативного стресса при сахарном диабете

Слово «антиоксидант» становится все более популярным в современном обществе и широко пропагандируется средствами массовой информации в связи с тем, что, вроде бы потребление антиоксидантных соединений с пищей, приносит пользу для здоровья. Хотя в настоящее время в литературе ведутся споры об их механизме действия, биодоступности, безопасности и реальной пользе для здоровья человека.

При анализе доступной литературы заметно, что хотя разрабатываются различные полностью синтетические или идентичные натуральным соединения в виде стабильных малых молекул, имеющих антиоксидантную активность, существенно больше исследований проводится и публикуется по природным антиоксидантам, чем по синтетическим. [45]

На сегодняшний день по природным антиоксидантам выполнено и опубликовано гораздо большее количество работ, чем по синтетическим.

Так, поиск по теме «natural antioxidants» или «синтетические антиоксиданты» в PubMed за период 2023–2024 гг показал 9,466 результатов по теме «природные антиоксиданты», в основном опубликованы исследователями из Китая, Индии и США. В то же время поиск по теме «synthetic antioxidants» было получено только 991 результатов аналогичного типа статей, опубликованных на английском языке в основном исследователями из Индии, США и Китая.

Для фитохимических антиоксидантов при диабете ведутся интенсивные и многообещающие работы. [46]

Для синтетических антиоксидантов можно констатировать меньшую интенсивность исследований, но также наличие перспектив.

Ниже приведены типичные образцы по поиску антиоксидантов с противодиабетической активностью среди синтетических веществ.

Так, для пептида GP13, полученного из цистеиндисульфуразы (CDS) *Channa striatus*, была установлена способность поглощения глюкозы и активность по улавливанию радикалов в линии клеток L6, обусловленной резистентностью к инсулину. [47] Активация антиоксидантных генов GST, GPx и GCS выявляет защитные эффекты пептида GP13 в ответ на окислительный стресс. Результаты показали, что GP13 резко повышал экспрессию IRTK, GLUT4, PI3K, IRS1 и GS в обработанных клетках. Эти результаты показывают, что GP13 стимулирует связывание инсулина с его тирозинкиназным рецептором, что вызывает фосфорилирование тирозина субстрата инсулинового рецептора и последующую активацию PI3K. Это открытие привело к выводу, что пептид GP13 из *A. Platensis* является многообещающим агентом с антидиабетической и антиоксидантной активностью. Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы сделать выводы о его терапевтической значимости для людей.

Кроме того, важно подчеркнуть наличие антиоксидантных эффектов у стандартных противодиабетических препаратов, используемых при лечении СД2 и сопутствующей патологии. Основные плейотропные эффекты нескольких противодиабетических препаратов, включая ингибиторы натрий-зависимого ко-транспортера глюкозы (ингибиторы SGLT2), сводятся к антиоксидантному эффекту и коррекции окислительного стресса в тканях. [48]

Из числа синтезированных антиоксидантов идентичных природным, можно выделить антиоксидантные фермент-миметики. Поскольку супероксиддисмутаза (СОД), каталаза и глутатионпероксидаза являются наиболее важными антиоксидантными ферментами, играющими ключевую роль в окислительно-восстановительном гомеостазе, то именно это и делает их привлекательными биомолекулами для дизайна низкомолекулярных металлокомплексов со свойствами удаления АФК при патологических условиях. Пожалуй, наиболее часто изучаемыми являются металлокомплексы с магнием, обладающие свойствами миметика супероксиддисмутазы. Марганец – переходный металл способен колебаться между несколькими степенями окисления что делает его пригодным для размещения анион-радикала супероксида и создания соединений-миметиков СОД. [49]

На сегодняшний день большое количество синтезировано и изучено комплексов на основе Mn - производные салена, азотцентрированные лиганды, циклические полиамины, карбоксилатные/аминокарбоксилатные лиганды, порфирины, пептиды, фталоцианины. [50] Несколько циклических полиаминов на основе Mn(II) и порфирины Mn(III) прошли начальные этапы клинических исследований с неоднозначно позитивными результатами. [51]

Несколько соединений-миметиков СОД одновременно проявляют свойства миметиков СОД и каталазы. Например, комплекс Mn-сален (EUK-8) проявляет свойства, миметические как СОД, так и каталазу, и было обнаружено, что он препятствует легочной дисфункции, вызванная сепсисом или липополисахаридами. [52]

Различные соединения-миметики глутатионпероксидазы также протестированы. Например, органическое соединение на основе селена эбселен, обладающее широким спектром действия. Это соединение и его модифицированный аналог ВХТ-51072 смог задержать неврологические дефицит и острый ишемический инсульт, предположительно за счет снижения уровня окислительного стресса. [53]

Из числа антиоксидантов, не имеющих природных аналогов, мы предлагаем рассмотреть аминопиридины. Связано это с тем, что в последнее десятилетие чрезмерная продукция оксида азота nNOS была признана ключевым игроком в индукции и прогрессировании нейродегенеративных заболеваний.

В ранее опубликованной нами статье [54] мы показали синтез некоторых неописанных ранее в литературе тиомочевин на основе 3-аминопиридонов, изучили возможность их циклизации в серосодержащие гетероциклы (1,3-тиазолин и 1,3-тиазин).

Учитывая высокую фармакологическую активность производных 3-аминопиридонов, показанную как на примере самого лекарственного препарата амринона с кардиопротекторной и сосудоуспокаивающей активностью [55], так и в экспериментальных работах, опубликованных нами [56,57], новые производные тиомочевин, 1,3-тиазолидина и 1,3,4-тиадиазола (структуры типа 1-3) на основе 3-аминопиридонов могут показать весьма впечатляющий противодиабетический эффект.

Проведенные нами предварительные исследования по синтезу и биоскринингу некоторых производных 1,3,4-тиадиазола типа структуры 3a,b показали их высокие значения ингибиторной активности (54,4%-64,6%) в отношении α -амилазы, превышающие значения акарбозы (50,3%), свидетельствующие об их потенциальной противодиабетической активности.

Для оценки предполагаемой противодиабетической активности производных типа 3 нами был применен метод молекулярного докинга. В качестве белков-мишеней были выбраны ферменты α -глюкозидаза [58], α -амилаза [59] и рецептор свободных жирных кислот (FFA1) [60]. 3D-структуры были получены из банка данных RCSB Protein Data Bank [61], молекулы лиганда были зарисованы с помощью программы ChemBio3D Ultra 14.0. Структуры белков были подготовлены для докинга путем удаления молекулы воды, нативного лиганда и добавления полярных атомов водорода, преобразованы в pdbqt-формат, используя AutoDock MGL [62]. Процесс докинга проводился с использованием программы AutoDock Vina [63]. Взаимодействие лигандов в сайтах связывания интерпретировали с помощью Discovery Studio Visualizer [64].

Выводы. Результаты проведенного докинга показали, что для исследуемых структур свободные энергии комплексов с выбранными рецепторами не превышают свободных энергий комплексов данных белков с соответствующими нативными лигандами. Было обнаружено, что наличие 1,3,4-тиадиазольного цикла и кислотного пропионового линкера, а также наличие фенильного заместителя в 4-ом положении пиридона увеличивает их аффинность к выбранным рецепторам по сравнению с остальными производными.

С учетом полученных экспериментальных и расчетных данных новые производные тиогидразидов оксаминовой кислоты на основе 3-аминопиридонов являются весьма перспективными объектами для дальнейшего исследования их возможной противодиабетической активности.

Основная гипотеза продолжающего в настоящее время проекта: в ряду производных тиомочевин и тиазолидина на основе 3-аминопиридонов (синтез которых разработан нами ранее) могут присутствовать субстанции, обладающие значимым противодиабетическим потенциалом. Противодиабетический потенциал предполагается оценить в тестах *in vivo* и *in vitro*, которые позволят получить объективное представление о наличии или отсутствии терапевтического потенциала у новых соединений.

Заключение

Таким образом, окислительный стресс приобрел большую привлекательность в качестве целевого процесса лечения диабета и сопутствующих заболеваний. Между тем, антиоксидантные агенты стресса широко изучались в доклинических испытаниях. Однако для оценки эффективности антиоксидантов при заболеваниях проводятся лишь ограниченные клинические испытания.

В настоящее время ни один антиоксидант не одобрен для лечения СД2, главным образом из-за ряда недостатков традиционных антиоксидантов, таких как низкая биодоступность, слабое воздействие на β -клетки и сильные побочные эффекты. Более того, СД2 является длительным прогрессирующим хроническим заболеванием. Следовательно, для эффективного устранения высоких уровней АФК в β -клетках необходимо также устранять АФК в островковых β -клетках в течение длительного времени. Однако лишь немногие доступные в настоящее время антиоксидантные препараты отвечают столь строгим требованиям [65].

На этом фоне поиск новых противодиабетических лекарственных средств среди синтетических соединений корректоров оксидативного стресса можно признать перспективным.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Асфандиярова Н.С. Смертность при сахарном диабете 2 типа. Сахарный диабет. 2015;18(4):12-21. <https://doi.org/10.14341/DM6846>
- 2 Дедов И.И., Концевая А.В., Шестакова М.В., Белоусов Ю.Б., Баланова Ю.А., Худяков М.Б., Карпов О.И. Экономические затраты на сахарный диабет 2 типа и его основные сердечно-сосудистые осложнения в Российской Федерации. Сахарный диабет. 2016;19(6):518-527.
- 3 Gal A, Burchell RK. Diabetes Mellitus and the Kidneys. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2023 May;53(3):565-580.
- 4 Schütt K, Forst T, Birkenfeld AL, Zirlik A, Müller-Wieland D, Marx N. Diabetes Mellitus and the Heart. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2024 Feb;132(2):64-67.
- 5 Клинические протоколы МЗ РК - 2022 (Казахстан). Сахарный диабет 2 типа Республиканский центр развития здравоохранения. <https://diseases.medelement.com/disease-2022/17275>
- 6 Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2019) [Diabetes mellitus-Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr.* 2019 May;131(Suppl 1):6-15
- 7 Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* (2019) 157:107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843
- 8 International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. 2021. <https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF>
- 9 Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022 Jan;183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
- 10 Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF diabetes atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109119.
- 11 Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1342–56.
- 12 Bikbov B, Purcell CA, 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;395:709–33.
- 13 Maack C, Lehrke M, Backs J, Heinzel FR, Hulot JS, Marx N, et al. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the translational research committee of the heart failure association-European society of cardiology. *Eur Heart J.* 2018;39:4243–54.
- 14 Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the heart failure association of the European society of cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:853–72.
- 15 Usman MS, Khan MS, Butler J. The interplay between diabetes, cardiovascular disease, and kidney disease. *ADA Clin Compend.* 2021;2021:13–8.
- 16 Damman K, Valente MAE, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014;35:455–69.
- 17 Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Circulation.* 2021;143:1157–72.
- 18 Marassi, M., Fadini, G.P. The cardio-renal-metabolic connection: a review of the evidence. *Cardiovasc Diabetol* 22, 195 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01937-x>
- 19 Sebastian SA, Padda I, Johal G. Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) syndrome: A state-of-the-art review. *Curr Probl Cardiol.* 2024 Feb;49(2):102344. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102344.
- 20 Tsao CW, Aday AW, Almarazooq ZI, et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2023 Feb 21;147(8):e93–e621. doi: 10.1161/CIR.0000000000001123.
- 21 Дедов ИИ, Шестакова МВ. Сахарный диабет типа 2: от теории к практике. МИА; 2016; 576 с.
- 22 Sena C.M., Leandro A., Azul L., Seica R., Perry G. Vascular Oxidative Stress: Impact and Therapeutic Approaches. *Front. Physiol.* 2018;9:1668. doi: 10.3389/fphys.2018.01668.
- 23 Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, et al. Oxidative stress: Harms and benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:8416763.
- 24 Владимиров ЮА. Свободные радикалы и антиоксиданты. Вестник РАМН 1998; (7): 43–51
- 25 Капелько В.И. Активные формы кислорода, антиоксиданты и профилактика заболеваний сердца. РМЖ. 2003;21:1185.
- 26 Двойственная природа активных форм кислорода, азота и галогенов: их эндогенные источники, взаимопревращения и способы нейтрализации Молдагазиева Н.Т., Мохосоев И. М., Мельникова Т. И., и другие Успехи биологической химии, т. 60, 2020, с. 123–172 123
- 27 Улащик В.С. Активные формы кислорода, антиоксиданты и действие лечебных физических факторов. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2013;90(1):60 69.
- 28 Аметов А.С., Соловьева О.Л. Окислительный стресс при сахарном диабете 2-го типа и пути его коррекции. Проблемы эндокринологии. 2011. 6. С.52-56
- 29 Дьяков Д.А., Акбашева О.Е., Зайцева А.А. Оксидативный стресс и система протеолиза при сахарном диабете 2 типа // Сахарный диабет. — 2022. — Т. 25. — №1. — С. 14-20. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12402>
- 30 Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications // *Circ. Res.* 2010; 107(9): 1058–1070.
- 31 Battelli M.G., Bolognesi A., Polito L. Pathophysiology of circulating xanthine oxidoreductase: new emerging roles for a multi-tasking enzyme // *Biochim. Biophys. Acta.* 2014; 1842 (9): 1502–1517.
- 32 Иванов В.В., Шахристова Е.В., Степовая Е.А., Носарева О.Л., Федорова Т.С., Новицкий В.В. Молекулярные механизмы модуляции липолиза в жировой ткани и развитие инсулинорезистентности при сахарном диабете // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2014; 4: 111–119.
- 33 Иванов В.В., Шахристова Е.В., Степовая Е.А., Литвяков Н.В., Перекуча Н.А., Носарева О.Л., Федорова Т.С., Новицкий В.В. Окислительный стресс в патогенезе сахарного диабета 1 типа: роль ксантинооксидазы адипоцитов. Бюллетень сибирской медицины. 2017; 16 (4): 134–143.

- 34 Sies H, Jones DP. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020 Jul;21(7):363-383.
- 35 Baumel-Alterzon S, Katz LS, Brill G, Garcia-Ocaña A, Scott DK. Nrf2: The Master and Captain of Beta Cell Fate. *Trends Endocrinol Metab.* 2021 Jan;32(1):7-19.
- 36 Ambati J, Magagnoli J, Leung H, Wang SB, Andrews CA, Fu D, Pandey A, Sahu S, Narendran S, Hirahara S, Fukuda S, Sun J, Pandya L, Ambati M, Pereira F, Varshney A, Cummings T, Hardin JW, Edun B, Bennett CL, Ambati K, Fowler BJ, Kerur N, Röver C, Leitinger N, Werner BC, Stein JD, Sutton SS, Gelfand BD. Repurposing anti-inflammasome NRTIs for improving insulin sensitivity and reducing type 2 diabetes development. *Nat Commun.* 2020 Sep 23;11(1):4737. doi: 10.1038/s41467-020-18528-z.
- 37 Donath MY, Dinarello CA, Mandrup-Poulsen T. Targeting innate immune mediators in type 1 and type 2 diabetes. *Nat Rev Immunol.* 2019 Dec;19(12):734-746.
- 38 Baumel-Alterzon S, Katz LS, Brill G, Garcia-Ocaña A, Scott DK. Nrf2: The Master and Captain of Beta Cell Fate. *Trends Endocrinol Metab.* 2021 Jan;32(1):7-19.
- 39 Zhao M., Wang S., Zuo A., Zhang J., Wen W., Jiang W., Chen H., Liang D., Sun J., Wang M. HIF-1 α /JMJD1A signaling regulates inflammation and oxidative stress following hyperglycemia and hypoxia-induced vascular cell injury. *Cell Mol. Biol. Lett.* 2021;26:40. doi: 10.1186/s11658-021-00283-8.
- 40 Hashemi M, Zandieh MA, Ziaolhagh S, Mojtavavi S, Sadi FH, Koohpar ZK, Ghanbarirad M, Haghghatfard A, Behroozaghdam M, Khorrani R, Nabavi N, Ren J, Reiter RJ, Salimimoghadam S, Rashidi M, Hushmandi K, Taheriazam A, Entezari M. Nrf2 signaling in diabetic nephropathy, cardiomyopathy and neuropathy: Therapeutic targeting, challenges and future prospective. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2023 Jun;1869(5):166714. doi: 10.1016/j.bbdis.2023.166714.
- 41 Guo Z, Wan X, Luo Y, Liang F, Jiang S, Yuan X, Mo Z. The vicious circle of UHRF1 down-regulation and KEAP1/NRF2/HO-1 pathway impairment promotes oxidative stress-induced endothelial cell apoptosis in diabetes. *Diabet Med.* 2023 Apr;40(4):e15026. doi: 10.1111/dme.15026.
- 42 Yi M, Cruz Cisneros L, Cho EJ, Alexander M, Kimelman FA, Swentek L, Ferrey A, Tantisattamo E, Ichii H. Nrf2 Pathway and Oxidative Stress as a Common Target for Treatment of Diabetes and Its Comorbidities. *Int J Mol Sci.* 2024 Jan 9;25(2):821. doi: 10.3390/ijms25020821.
- 43 Yousef H., Khandoker A.H., Feng S.F., Helf C., Jelinek H.F. Inflammation, oxidative stress and mitochondrial dysfunction in the progression of type II diabetes mellitus with coexisting hypertension. *Front. Endocrinol.* 2023;14:1173402. doi: 10.3389/fendo.2023.1173402.
- 44 Kościszczko M, Buczyńska A, Łuka K, Duraj E, Żuk-Czerniawska K, Adamska A, Siewko K, Wiatr A, Krętowski AJ, Popławska-Kita A. Assessing the impact of body composition, metabolic and oxidative stress parameters on insulin resistance as a prognostic marker for reactive hypoglycemia: a cross-sectional study in overweight, obese, and normal weight individuals. *Front Pharmacol.* 2024 Apr 9;15:1329802. doi: 10.3389/fphar.2024.1329802.
- 45 Stoia M, Oancea S. Low-Molecular-Weight Synthetic Antioxidants: Classification, Pharmacological Profile, Effectiveness and Trends. *Antioxidants (Basel).* 2022 Mar 26;11(4):638. doi: 10.3390/antiox11040638.
- 46 Akpoveso, O.-O.P.; Ubah, E.E.; Obasanmi, G. Antioxidant Phytochemicals as Potential Therapy for Diabetic Complications. *Antioxidants* 2023, 12, 123. <https://doi.org/10.3390/antiox12010123>.
- 47 Purabi Sarkar, Stefi V. Raju, Manikandan Velayutham et al. A synthetic antioxidant molecule, GP13 derived from cysteine desulfurase of spirulina, *Arthrospira platensis* exhibited anti-diabetic activity on L6 rat skeletal muscle cells through GLUT-4 pathway. *Journal of King Saud University – Science* Volume 35, Issue 2, February 2023, 102450.
- 48 Siu Wai CHOI, Cyrus K. HO Antioxidant properties of drugs used in Type 2 diabetes management: could they contribute to, confound or conceal effects of antioxidant therapy? *REDOX REPORT 2018, VOL. 23, NO. 1, 1-24* <https://doi.org/10.1080/13510002.2017.1324381>.
- 49 Vincent A, Thauvin M, Quévrain E, Mathieu E, Layani S, Seksik P, Batinic-Haberle I, Vriza S, Policar C, Delsuc N (2021) Evaluation of the compounds commonly known as superoxide dismutase and catalase mimics in cellular models. *J Inorg Biochem* 219:111431. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2021.111431>.
- 50 Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20(9):689–709. doi: 10.1038/s41573-021-00233-1.
- 51 Batinic-Haberle I, Tome ME. Thiol regulation by Mn porphyrins, commonly known as SOD mimics. *Redox Biol.* 2019;25:101139. doi: 10.1016/j.redox.2019.101139.
- 52 Gonzalez PK, Zhuang J, Doctrow SR, Malfroy B, Benson PF, Menconi MJ, Fink MP. EUK-8, a synthetic superoxide dismutase and catalase mimetic, ameliorates acute lung injury in endotoxemic swine. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995;275(2):798–806.
- 53 Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20(9):689–709. doi: 10.1038/s41573-021-00233-1
- 54 Kulakov I.V., Nikitina O.S., Fisyuk A.S., Goncharov D.S., Shulgau Z.T., Gulyaev A.E. Synthesis and intramolecular cyclization of N-acyl- and N-allyl-N'-(2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-3-yl)thiourea. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2014;50:670-676. doi: 10.1007/s10593-014-1519-y
- 55 Ward A., Brogden R.N., Heel R.C., Speight T.M., Avery G.S. Amrinone. A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs.* 1983;26(6):468-502. doi: 10.2165/00003495-198326060-00002
- 56 Kulakov I.V., Matsukevich M.V., Shulgau Z.T., Sergazy S., Seilkhanov T.M., Puzari A., Fisyuk A.S. Synthesis and antiradical activity of 4-aryl(hetaryl)-substituted 3-aminopyridin-2(1H)-ones. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2015;51(11/12):991-996. doi: 10.1007/s10593-016-1809-7.
- 57 Kulakov I.V., Palamarchuk I.V., Shulgau Z.T., Seilkhanov T.M., Gatilov Yu.V., Fisyuk A.S. Synthesis, structure and biological activity 3-(arylmethyl) aminopyridine-2(1H)-ones and 1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ones // *Journal of Molecular Structure.* 2018; 1166: 262-269. doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.04.036
- 58 Tagami T, Yamashita K, Okuyama M, Mori H, Yao M, Kimura A J. Molecular Basis for the Recognition of Long-chain Substrates by Plant α -Glucosidases // *Biol. Chem.* (2013) 288(26): 19296–19303. doi: 10.1074/jbc.M113.465211

- 59 Maurus R., Begum A., Williams L.K., Fredriksen J.R., Zhang R., Withers S.G., Brayer G.D. Alternative catalytic anions differentially modulate human alpha-amylase activity and specificity // *Biochemistry* (2008) 47(11):3332-44. doi: 10.1021/bi701652t
- 60 Srivastava, J. Yano, Y. Hirozane, G. Kefala, F. Gruswitz, G. Snell, W. Lane, A. Ivetac, K. Aertgeerts, J. Nguyen, A. Jennings High-resolution structure of the human GPR40 receptor bound to allosteric agonist TAK-875 // *Nature* 513(7516):124-7. doi: 10.1038/nature13494
- 61 Электронный ресурс [<https://www.rcsb.org/>]
- 62 G.M. Morris, R. Huey, W. Lindstrom, M.F. Sanner, R.K. Belew, D.S. Goodsell, A.J. Olson AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility // *J Comput Chem.* (2009);30(16):2785-91. doi: 10.1002/jcc.21256
- 63 O. Trott, A.J. Olson AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading // *J. Comput. Chem.* (2010) 31, 455–461. doi: 10.1002/jcc.21334
- 64 Muhammad Faheem, Yusuf S Althobaiti, Abdul Waheed Khan, Aman Ullah, Syed Hussain Ali, Umair Ilyas Investigation of 1, 3, 4 Oxadiazole Derivative in PTZ-Induced Neurodegeneration: A Simulation and Molecular Approach // *J Inflamm Res.* 2021; 14: 5659–5679. doi: 10.2147/JIR.S328609
- 65 Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2021 Sep;20(9):689-709.
- 66

REFERENCES

- 1 Asfandiyarova N.S. Mortality in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus.* 2015;18(4):12-21. <https://doi.org/10.14341/DM6846>
- 2 Dedov I.I., Kontsevaya A.V., Shestakova M.V., Belousov Yu.B., Balanova Yu.A., Khudyakov M.B., Karpov O.I. Economic costs of type 2 diabetes mellitus and its main cardiovascular complications in the Russian Federation. *Diabetes mellitus.* 2016;19(6):518-527.
- 3 Gal A, Burchell RK. Diabetes Mellitus and the Kidneys. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2023 May;53(3):565-580.
- 4 Schütt K, Forst T, Birkenfeld AL, Zirikli A, Müller-Wieland D, Marx N. Diabetes Mellitus and the Heart. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2024 Feb;132(2):64-67.
- 5 Clinical protocols of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan - 2022 (Kazakhstan). Type 2 diabetes Mellitus Republican Center for Health Development. <https://diseases.medelement.com/disease -2022/17275>
- 6 Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2019) [Diabetes mellitus-Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr.* 2019 May;131(Suppl 1):6-15
- 7 Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al.. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* (2019) 157:107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843
- 8 International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. 2021. <https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF>
- 9 Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022 Jan;183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
- 10 Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF diabetes atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109119.
- 11 Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1342–56.
- 12 Bikbov B, Purcell CA, 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;395:709–33.
- 13 Maack C, Lehrke M, Backs J, Heinzl FR, Hulot JS, Marx N, et al. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the translational research committee of the heart failure association-European society of cardiology. *Eur Heart J.* 2018;39:4243–54.
- 14 Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the heart failure association of the European society of cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:853–72.
- 15 Usman MS, Khan MS, Butler J. The interplay between diabetes, cardiovascular disease, and kidney disease. *ADA Clin Compend.* 2021;2021:13–8.
- 16 Damman K, Valente MAE, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014;35:455–69.
- 17 Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Circulation.* 2021;143:1157–72.
- 18 Marassi, M., Fadini, G.P. The cardio-renal-metabolic connection: a review of the evidence. *Cardiovasc Diabetol* 22, 195 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01937-x>
- 19 Sebastian SA, Padda I, Johal G. Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) syndrome: A state-of-the-art review. *Curr Probl Cardiol.* 2024 Feb;49(2):102344. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102344.
- 20 Tsao CW, Aday AW, Almarazgoq ZI, et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2023 Feb 21;147(8):e93-e621. doi: 10.1161/CIR.0000000000001123.
- 21 Dedov II, Shestakov MV. Type 2 diabetes mellitus: from theory to practice. *MIA;* 2016; 576 p.
- 22 Sena C.M., Leandro A., Azul L., Seica R., Perry G. Vascular Oxidative Stress: Impact and Therapeutic Approaches. *Front. Physiol.* 2018;9:1668. doi: 10.3389/fphys.2018.01668.
- 23 Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, et al. Oxidative stress: Harms and benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:8416763.
- 24 Vladimirov YU. Free radicals and antioxidants. *Bulletin of the Russian Academy of Sciences* 1998; (7): 43-51
- 25 Kapelko VI. Reactive oxygen species, antioxidants and prevention of heart diseases. *Breast cancer.* 2003;21:1185.

- 26 The dual nature of reactive oxygen species, nitrogen and halogens: their endogenous sources, mutual transformations and methods of neutralization Moldagazieva N.T., Mokhosoev I. M., Melnikova T. I., and other Successes biological Chemistry, vol. 60, 2020, pp. 123-172 123
- 27 Ulashchik V.S. Reactive oxygen species, antioxidants and the effect of therapeutic physical factors. Issues of balneology, physiotherapy and therapeutic physical education. 2013;90(1):60-69.
- 28 Ametov A.S., Solovyova O.L. Oxidative stress in type 2 diabetes mellitus and ways of its correction. Problems of endocrinology. 2011. 6. Pp.52-56.
- 29 Dyakov D.A., Akbasheva O.E., Zaitseva A.A. Oxidative stress and the proteolysis system in type 2 diabetes mellitus // Diabetes mellitus. — 2022. — vol. 25. — No. 1. — pp. 14-20. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12402>
- 30 Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications // Circ. Res. 2010; 107(9): 1058–1070.
- 31 Battelli M.G., Bolognesi A., Polito L. Pathophysiology of circulating xanthine oxidoreductase: new emerging roles for a multi-tasking enzyme // Biochim. Biophys. Acta. 2014; 1842 (9): 1502–1517.
- 32 Ivanov V.V., Shakhristova E.V., Stepovaya E.A., Nosareva O.L., Fedorova T.S., Novitsky V.V. Molecular mechanisms of lipolysis modulation in adipose tissue and the development of insulin resistance in diabetes mellitus // Pathological physiology and experimental therapy. 2014; 4: 111–119.
- 33 Ivanov V.V., Shakhristova E.V., Stepovaya E.A., Litvyakov N.V., Perekucha N.A., Nosareva O.L., Fdorova T.S., Novitsky V.V. Oxidative stress in the pathogenesis of type 1 diabetes mellitus: the role of xanthine oxidase of adipocytes. Bulletin of Siberian medicine. 2017; 16 (4): 134–143.
- 34 Sies H, Jones DP. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. Nat Rev Mol Cell Biol. 2020 Jul;21(7):363-383.
- 35 Baumel-Alterzon S, Katz LS, Brill G, Garcia-Ocaña A, Scott DK. Nrf2: The Master and Captain of Beta Cell Fate. Trends Endocrinol Metab. 2021 Jan;32(1):7-19.
- 36 Ambati J, Magagnoli J, Leung H, Wang SB, Andrews CA, Fu D, Pandey A, Sahu S, Narendran S, Hirahara S, Fukuda S, Sun J, Pandya L, Ambati M, Pereira F, Varshney A, Cummings T, Hardin JW, Edun B, Bennett CL, Ambati K, Fowler BJ, Kerur N, Röver C, Leitinger N, Werner BC, Stein JD, Sutton SS, Gelfand BD. Repurposing anti-inflammasome NRTIs for improving insulin sensitivity and reducing type 2 diabetes development. Nat Commun. 2020 Sep 23;11(1):4737. doi: 10.1038/s41467-020-18528-z.
- 37 Donath MY, Dinarello CA, Mandrup-Poulsen T. Targeting innate immune mediators in type 1 and type 2 diabetes. Nat Rev Immunol. 2019 Dec;19(12):734-746.
- 38 Baumel-Alterzon S, Katz LS, Brill G, Garcia-Ocaña A, Scott DK. Nrf2: The Master and Captain of Beta Cell Fate. Trends Endocrinol Metab. 2021 Jan;32(1):7-19.
- 39 Zhao M., Wang S., Zuo A., Zhang J., Wen W., Jiang W., Chen H., Liang D., Sun J., Wang M. HIF-1 α /JMJD1A signaling regulates inflammation and oxidative stress following hyperglycemia and hypoxia-induced vascular cell injury. Cell Mol. Biol. Lett. 2021;26:40. doi: 10.1186/s11658-021-00283-8.
- 40 Hashemi M, Zandieh MA, Ziaolhagh S, Mojtavavi S, Sadi FH, Koochpar ZK, Ghanbarirad M, Haghightafard A, Behroozaghdam M, Khorrami R, Nabavi N, Ren J, Reiter RJ, Salimimoghadam S, Rashidi M, Hushmandi K, Taheriazam A, Entezari M. Nrf2 signaling in diabetic nephropathy, cardiomyopathy and neuropathy: Therapeutic targeting, challenges and future prospective. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2023 Jun;1869(5):166714. doi: 10.1016/j.bbdis.2023.166714.
- 41 Guo Z, Wan X, Luo Y, Liang F, Jiang S, Yuan X, Mo Z. The vicious circle of UHRF1 down-regulation and KEAP1/NRF2/HO-1 pathway impairment promotes oxidative stress-induced endothelial cell apoptosis in diabetes. Diabet Med. 2023 Apr;40(4):e15026. doi: 10.1111/dme.15026.
- 42 Yi M, Cruz Cisneros L, Cho EJ, Alexander M, Kimelman FA, Swentek L, Ferrey A, Tantisattamo E, Ichii H. Nrf2 Pathway and Oxidative Stress as a Common Target for Treatment of Diabetes and Its Comorbidities. Int J Mol Sci. 2024 Jan 9;25(2):821. doi: 10.3390/ijms25020821.
- 43 Yousef H., Khandoker A.H., Feng S.F., Helf C., Jelinek H.F. Inflammation, oxidative stress and mitochondrial dysfunction in the progression of type II diabetes mellitus with coexisting hypertension. Front. Endocrinol. 2023;14:1173402. doi: 10.3389/fendo.2023.1173402.
- 44 Kościszko M, Buczyńska A, Łuka K, Duraj E, Żuk-Czerniawska K, Adamska A, Siewko K, Wiatr A, Krętowski AJ, Popławska-Kita A. Assessing the impact of body composition, metabolic and oxidative stress parameters on insulin resistance as a prognostic marker for reactive hypoglycemia: a cross-sectional study in overweight, obese, and normal weight individuals. Front Pharmacol. 2024 Apr 9;15:1329802. doi: 10.3389/fphar.2024.1329802.
- 45 Stoia M, Oancea S. Low-Molecular-Weight Synthetic Antioxidants: Classification, Pharmacological Profile, Effectiveness and Trends. Antioxidants (Basel). 2022 Mar 26;11(4):638. doi: 10.3390/antiox11040638.
- 46 Akpoveso, O.-O.P.; Ubah, E.E.; Obasanmi, G. Antioxidant Phytochemicals as Potential Therapy for Diabetic Complications. Antioxidants 2023, 12, 123. <https://doi.org/10.3390/antiox12010123>.
- 47 Purabi Sarkar, Stefi V. Raju, Manikandan Velayutham et al. A synthetic antioxidant molecule, GP13 derived from cysteine desulfurase of spirulina, Arthrospira platensis exhibited anti-diabetic activity on L6 rat skeletal muscle cells through GLUT-4 pathway Journal of King Saud University – Science Volume 35, Issue 2, February 2023, 102450.
- 48 Siu Wai CHOI, Cyrus K. HO Antioxidant properties of drugs used in Type 2 diabetes management: could they contribute to, confound or conceal effects of antioxidant therapy? REDOX REPORT 2018, VOL. 23, NO. 1, 1–24 <https://doi.org/10.1080/13510002.2017.1324381>.
- 49 Vincent A, Thauvin M, Quévrain E, Mathieu E, Layani S, Seksik P, Batinic-Haberle I, Vriza S, Policar C, Delsuc N (2021) Evaluation of the compounds commonly known as superoxide dismutase and catalase mimics in cellular models. J Inorg Biochem 219:111431. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2021.111431>.
- 50 Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. Nat Rev Drug Discov. 2021;20(9):689–709. doi: 10.1038/s41573-021-00233-1.

- 51 Batinic-Haberle I, Tome ME. Thiol regulation by Mn porphyrins, commonly known as SOD mimics. *Redox Biol.* 2019;25:101139. doi: 10.1016/j.redox.2019.101139.
- 52 Gonzalez PK, Zhuang J, Doctrow SR, Malfroy B, Benson PF, Menconi MJ, Fink MP. EUK-8, a synthetic superoxide dismutase and catalase mimetic, ameliorates acute lung injury in endotoxemic swine. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995;275(2):798–806.
- 53 Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20(9):689–709. doi: 10.1038/s41573-021-00233-1
- 54 Kulakov I.V., Nikitina O.S., Fisyuk A.S., Goncharov D.S., Shulgau Z.T., Gulyaev A.E. Synthesis and intramolecular cyclization of N-acyl- and N-allyl-N'-(2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-3-yl)thiourea. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2014;50:670-676. doi: 10.1007/s10593-014-1519-y
- 55 Ward A., Brogden R.N., Heel R.C., Speight T.M., Avery G.S. Amrinone. A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs.* 1983;26(6):468-502. doi: 10.2165/00003495-198326060-00002
- 56 Kulakov I.V., Matsukevich M.V., Shulgau Z.T., Sergazy S., Seilkhanov T.M., Puzari A., Fisyuk A.S. Synthesis and antiradical activity of 4-aryl(hetaryl)-substituted 3-aminopyridin-2(1H)-ones. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2015;51(11/12):991-996. doi: 10.1007/s10593-016-1809-7.
- 57 Kulakov I.V., Palamarchuk I.V., Shulgau Z.T., Seilkhanov T.M., Gatilov Yu.V., Fisyuk A.S. Synthesis, structure and biological activity 3-(arylmethyl) aminopyridine-2(1H)-ones and 1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ones // *Journal of Molecular Structure.* 2018; 1166: 262–269. doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.04.036
- 58 Tagami T, Yamashita K, Okuyama M, Mori H, Yao M, Kimura A J. Molecular Basis for the Recognition of Long-chain Substrates by Plant α -Glucosidases // *Biol. Chem.* (2013) 288(26): 19296–19303. doi: 10.1074/jbc.M113.465211
- 59 Maurus R., Begum A., Williams L.K., Fredriksen J.R., Zhang R., Withers S.G., Brayer G.D. Alternative catalytic anions differentially modulate human alpha-amylase activity and specificity // *Biochemistry* (2008) 47(11):3332-44. doi: 10.1021/bi701652t
- 60 Srivastava, J. Yano, Y. Hirozane, G. Kefala, F. Gruswitz, G. Snell, W. Lane, A. Ivetac, K. Aertgeerts, J. Nguyen, A. Jennings High-resolution structure of the human GPR40 receptor bound to allosteric agonist TAK-875 // *Nature* 513(7516):124-7. doi: 10.1038/nature13494
- 61 Electronic resource: [<https://www.rcsb.org/>]
- 62 G.M. Morris, R. Huey, W. Lindstrom, M.F. Sanner, R.K. Belew, D.S. Goodsell, A.J. Olson AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility // *J Comput Chem.* (2009);30(16):2785-91. doi: 10.1002/jcc.21256
- 63 O. Trott, A.J. Olson AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading // *J. Comput. Chem.* (2010) 31, 455–461. doi: 10.1002/jcc.21334
- 64 Muhammad Faheem, Yusuf S Althobaiti, Abdul Waheed Khan, Aman Ullah, Syed Hussain Ali, Umair Ilyas Investigation of 1, 3, 4 Oxadiazole Derivative in PTZ-Induced Neurodegeneration: A Simulation and Molecular Approach // *J Inflamm Res.* 2021; 14: 5659–5679. doi: 10.2147/JIR.S328609
- 65 Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2021 Sep;20(9):689-709.

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 «Разработка новых структурных аналогов гипогликемических препаратов на основе функциональных производных 3-аминопиридонов и оценка их противодиабетической активности» (ИРН AP14871433).

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 Министрліктегі Данное исследование кәсіпқой компаниясы Қазақстан Республикасы Ауки және высшего образования Республики, грант «Разработка новых гипогликемиялық құрылымдар 3-аминопиридонов және и оценка противодиабетического противодиабетического «ж белсенділік» функциясымен дайындалған (ИРН AP14871433).

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 - Daily review of the comedy of the Ministries of the NUK and the great review of the Raspberries of Kazakhstan, Gran "Discussion of new analog structures of hypoglycemic preparatory work on the basis of functional production of 3-aminopyridonas and ointment "Anti-diabetic activity" (ИРН AP14871433).

Сведения об авторах

Гуляев Александр Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела геронтологии, гериатрии и антивозрастной медицины КФ «Институт инновационной и профилактической медицины», ведущий научный сотрудник лаборатории поиска и исследования новых лекарственных средств в ЧУ «National Laboratory Astana», Назарбаев Университет. Контактная информация: akin@mail.ru, г. Астана, Казахстан, +7 7172 706 625. ORCID 0000-0001-5098-4675

Сергазы Шыңғыс Дәулетханұлы, PhD, специалист отдела геронтологии, гериатрии и антивозрастной медицины КФ «Институт инновационной и профилактической медицины», старший научный сотрудник лаборатории поиска и исследования новых лекарственных средств в ЧУ «National Laboratory Astana», Назарбаев Университет. Контактная информация: shynggys.sergazy@gmail.com, г. Астана, Казахстан, +7 7172 706 625. ORCID 0000-0002-6030-620X

Уразбаева Асель Саятовна, ассистент исследователя лаборатории поиска и исследования новых лекарственных средств в ЧУ «National Laboratory Astana», Назарбаев Университет. Контактная информация: assel.urazbayeva@nu.edu.kz, г. Астана, Казахстан, +7 7172 706 625. ORCID 0009-0003-9555-059X

Шульгау Зарина Токтамысовна, кандидат медицинских наук, специалист отдела геронтологии, гериатрии и антивозрастной медицины КФ «Институт инновационной и профилактической медицины», старший научный сотрудник лаборатории поиска и исследования новых лекарственных средств в ЧУ «National Laboratory Astana», Назарбаев Университет. Контактная информация: zarina.shulgau@nu.edu.kz, г. Астана, Казахстан, +7 7172 706 625. ORCID 0000-0001-8148-0816

Бенберин Валерий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, директор КФ «Институт инновационной и профилактической медицины». Контактная информация: iipm.vv.benberin@bk.ru, г. Астана, Казахстан, +7 7172 708 357. ORCID 0000-0002-7286-1593

Information about authors:

Gulyayev Alexander Yevgeniyevich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Gerontology, Geriatrics and Anti-Aging Medicine, CF "Institute of Innovative and Preventive Medicine", Leading Researcher of the Laboratory of Drug Discovery and Development, PI «National Laboratory Astana», Nazarbayev University. Contact information: akin@mail.ru, Astana, Kazakhstan, +7 7172 706 625. ORCID 0000-0001-5098-4675

Sergazy Shynggys Dauletkanuly, PhD, Specialist of the Department of Gerontology, Geriatrics and Anti-Aging Medicine, CF "Institute of Innovative and Preventive Medicine", Senior Researcher of the Laboratory of Drug Discovery and Development, PI «National Laboratory Astana», Nazarbayev University. Contact information: shynggys.sergazy@gmail.com, Astana, Kazakhstan, +7 7172 706 625. ORCID 0000-0002-6030-620X

Urazbayeva Assel Sayatovna, Researcher Assistant of the Laboratory of Drug Discovery and Development, PI «National Laboratory Astana», Nazarbayev University. Contact information: assel.urazbayeva@nu.edu.kz, Astana, Kazakhstan, +7 7172 706 625.

ORCID 0009-0003-9555-059X

Shulgau Zarina Toktamysovna, Candidate of Medical Sciences, Specialist of the Department of Gerontology, Geriatrics and Anti-Aging Medicine, CF "Institute of Innovative and Preventive Medicine", Senior Researcher of the Laboratory of Drug Discovery and Development at the «National Laboratory Astana» PI, Nazarbayev University. Contact information: zarina.shulgau@nu.edu.kz, Astana, Kazakhstan, +7 7172 706 625. ORCID 0000-0001-8148-0816

Benberin Valeriy Vasilievich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the CF "Institute of Innovative and Preventive Medicine". Contact information: iipm.vv.benberin@bk.ru, Astana, Kazakhstan, +7 7172 708 357. ORCID 0000-0002-7286-1593

Авторлар туралы мәліметтер:

Гуляев Александр Евгеньевич, медицина ғылымдарының докторы, профессор, «Инновациялық-профилактикалық медицина институты» ҚФ, Геронтология, гериатрия және қартаюға қарсы медицина бөлімінің меңгерушісі, Назарбаев Университетінің "National Laboratory Astana" ЖМ жаңа дәрілік заттарды іздеу және зерттеу зертханасының жетекші ғылыми қызметкері. Байланыс ақпараты: akin@mail.ru, Астана қ., Қазақстан, +7 7172 706 625. ORCID 0000-0001-5098-4675

Сергазы Шыңғыс Дәулетханұлы, PhD, «Инновациялық-профилактикалық медицина институты» ҚФ, Геронтология, гериатрия және қартаюға қарсы медицина бөлімінің маманы, Назарбаев Университетінің «National Laboratory Astana» ЖМ жаңа дәрілік заттарды іздеу және зерттеу зертханасының аға ғылыми қызметкері. Байланыс ақпараты: shynggys.sergazy@gmail.com, Астана қ., Қазақстан, +7 7172 706 625. ORCID 0000-0002-6030-620X

Уразбаева Асель Саятовна, Назарбаев Университетінің "National Laboratory Astana" ЖМ жаңа дәрілік заттарды іздеу және зерттеу зертханасы зерттеушісінің ассистенті. Байланыс ақпараты: assel.urazbayeva@nu.edu.kz, Астана қ., Қазақстан, +7 7172 706 625. ORCID 0009-0003-9555-059X

Шульгау Зарина Тоқтамысовна, медицина ғылымдарының кандидаты, «Инновациялық-профилактикалық медицина институты» ҚФ, Геронтология, гериатрия және қартаюға қарсы медицина бөлімінің маманы, Назарбаев Университетінің "National Laboratory Astana" ЖМ жаңа дәрілік заттарды іздеу және зерттеу зертханасының аға ғылыми қызметкері. Байланыс ақпараты: zarina.shulgau@nu.edu.kz, Астана қ., Қазақстан, +7 7172 706 625.

ORCID 0000-0001-8148-0816

Бенберин Валерий Васильевич, медицина ғылымдарының докторы, профессор, «Инновациялық-профилактикалық медицина институты» ҚФ директоры. Байланыс ақпараты: iipm.vv.benberin@bk.ru, Астана қ., Қазақстан, +7 7172 708 357. ORCID 0000-0002-7286-1593

Получена: 05.01.2024 Принята: 16.05.2024 Опубликовано online: 29.06.2024

УДК 616.5-002

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.73.65.014](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.73.65.014)

А.М. Оспанова, А.У. Кудабай, Ф.А. Сапаева, К.А. Сапаева, А.А. Копбай
Международный казахско-турецкий университет имени Ходжа Ахмед Ясави
Факультет «высшего медицинского послевузовского образования»
Кафедра «Инфекционных болезней и фтизиатрии»
Туркестан, Казахстан

ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОБИОМА КОЖИ ПРИ АКНЕ: СОВРЕМЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ В ТЕРАПИИ АКНЕПОДОБНЫХ ДЕРМАТОЗОВ

Резюме: Термин «микробиом» охватывает целый ряд микроорганизмов, включая бактерии, вирусы и грибы, их гены и метаболиты, а также окружающую их среду. Слово «микробиота» более ограничено и описывает группу комменсалов, симбиотических и патогенных микроорганизмов, обитающих в фиксированной среде. Количество микробных клеток, колонизирующих организм человека, в 10 раз превышает количество клеток человека. Помимо их количества, исследователи начинают понимать, что местные микробы кожи и кишечника жизненно важны для иммунологического, гормонального и метаболического равновесия хозяина [1,2].

Микробиом кожи выполняет защитную функцию, предотвращая колонизацию патогенами и поддерживая оптимальный уровень влажности в коже. Это особенно важно для предотвращения различных кожных заболеваний и воспалительных процессов.

Нарушение баланса микробиома может привести к различным кожным заболеваниям, таким как акне и акнеподобные дерматозы. Факторы, такие как неправильное питание, стресс и антибиотики, могут оказать негативное воздействие на состав и функции микробиома.

Акне – это широко распространенное, хроническое воспалительное заболевание кожи, поражающее сальные железы. Все чаще считается, что взаимодействие между микроорганизмами кожи и иммунитетом хозяина играет важную роль в течение акне. Тогда как, у пациентов с акне обнаруживаются нарушения микробного состава и их активности в коже. *Cutibacterium Acnes* (*C. Acnes* ; ранее называвшаяся *Propionibacterium Acnes*) обычно встречается в областях, богатых кожным салом, и долгое время считалось, что ее чрезмерная пролиферация способствует заболеванию.

Таким образом, исследование микробиома кожи не только расширяет наше понимание течения акне но и открывает новые перспективы в лечении.

Ключевые слова: акне, микробиом, микробиота, микроорганизмы, барьерная функция, иммунная регуляция, антибиотики, доксициклин, *cutibacterium acnes*.

Ospanova Akmaral Myktybekovna, Kudabai Aliya Userbaykyzy, Sapaeva Feruza Alisherqyzy, Sapaeva Kamila Alisherqyzy, Kopbai Aybala Abaykyzy
Khoja Ahmed Yasawi International Kazakh-Turkish University
Faculty of "higher medical postgraduate education" Department of "Infectious diseases and phthisiology"
Almaty, Kazakhstan

CHANGES IN THE SKIN MICROBIOME IN ACNE: CONTEMPORARY RESEARCH AND PROSPECTS FOR APPLICATION IN THE THERAPY OF ACNEIFORM DERMATOSES

Resume: The term "microbiome" encompasses a diverse array of microorganisms, including bacteria, viruses, and fungi, along with their genes, metabolites, and the surrounding environment. The term "microbiota" is more limited, describing a group of commensals, symbiotic, and pathogenic microorganisms inhabiting a specific environment. The number of microbial cells colonizing the human body exceeds the number of human cells by tenfold. Beyond their abundance, researchers are increasingly understanding the vital role that local skin and gut microbes play in the host's immunological, hormonal, and metabolic balance [1,2].

The skin microbiome serves a protective function, preventing colonization by pathogens and maintaining optimal skin moisture levels. This is particularly crucial in preventing various skin diseases and inflammatory processes.

Disruption of the microbiome balance can lead to various skin conditions, such as acne and acneiform dermatoses. Factors such as improper diet, stress, and antibiotics can negatively impact the composition and functions of the microbiome.

Acne is a widespread chronic inflammatory skin condition affecting sebaceous glands. It is increasingly believed that the interaction between skin microorganisms and the host's immunity plays a significant role in the course of acne. Patients with acne often exhibit disturbances in the microbial composition and their activities in the skin. *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*, formerly known as *Propionibacterium acnes*) is commonly found in sebum-rich areas and has long been thought to contribute to the disease through excessive proliferation.

Thus, the study of the skin microbiome not only expands our understanding of acne but also opens new perspectives in treatment.

Keywords: acne, microbiome, microbiota, microorganisms, barrier function, immune regulation, antibiotics, doxycycline, *Cutibacterium acnes*.

Оспанова Ақмарал Мықтыбекқызы, Құдабай Әлия Өсербайқызы, Сапаева Феруза Алишерқызы, Сапаева Камила Алишерқызы, Көпбай Айбала Абайқызы
 Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті
 «Жоғары медициналық жоғары оқу орнынан кейінгі білім» факультеті
 «Жұқпалы аурулар және фтизиатрия» кафедрасы
 Алматы, Қазақстан

БЕЗЕУ КЕЗІНДЕГІ ТЕРІ МИКРОБИОМАСЫНЫҢ ӨЗГЕРУІ: БЕЗЕУ ТӘРІЗДІ ДЕРМАТОЗДАРДЫҢ ТЕРАПИЯСЫНДАҒЫ ЗАМАНАУИ ЗЕРТТЕУЛЕРІ МЕН ПЕРСПЕКТИВАЛАРЫ

Түйін: "Микробиома" термині бактериялар, вирустар мен саңырауқұлақтар, олардың гендері мен метаболиттері және олардың қоршаған ортасы сияқты бірқатар микроорганизмдерді қамтиды. "Микробиота" сөзі шектеулі және тұрақты ортада өмір сүретін комменсалдар, симбиотикалық және патогендік микроорганизмдер тобын сипаттайды. Адам ағзасын колонизациялайтын микробтық жасушалардың саны адам жасушаларының санынан 10 есе көп. Олардың санынан басқа, зерттеушілер тері мен ішектің жергілікті микробтары хосттың иммунологиялық, гормондық және метаболикалық тепе-теңдігі үшін өте маңызды екенін түсіне бастады [1,2].

Тері микробиомасы патогендердің колонизациясын болдырмайтын және терідегі ылғалдылықтың оңтайлы деңгейін сақтайтын қорғаныс қызметін атқарады. Бұл әсіресе әртүрлі тері аурулары мен қабыну процестерінің алдын алу үшін өте маңызды.

Микробиоманың тепе-теңдігінің бұзылуы безеу және безеу тәрізді дерматоз сияқты әртүрлі тері ауруларына әкелуі мүмкін. Дұрыс тамақтанбау, стресс және антибиотиктер сияқты факторлар микробиоманың құрамы мен қызметіне теріс әсер етуі мүмкін.

Безеу-бұл май бездеріне әсер ететін кең таралған, созылмалы қабыну тері ауруы. Барған сайын терінің микроорганизмдері мен иесінің иммунитеті арасындағы өзара әрекеттесу безеу кезінде маңызды рөл атқарады деп саналады. Ал безеумен ауыратын науқастарда микробтық құрамның және олардың терідегі белсенділігінің бұзылуы байқалады. Cutibacterium Acnes (C. Acnes; бұрын Propionibacterium Acnes деп аталған) әдетте майға бай аймақтарда кездеседі және оның шамадан тыс көбеюі ауруға ықпал етеді деп ұзақ уақыт бойы ойластырылған.

Осылайша, тері микробиомасын зерттеу безеу ағымы туралы түсінігімізді кеңейтіп қана қоймайды, сонымен қатар емдеудің жаңа перспективаларын ашады.

Түйін сөздер: безеу, микробиома, микробиота, микроорганизмдер, тосқауыл функциясы, иммундық реттеу, антибиотиктер, доксициклин, Cutibacterium acnes.

ВВЕДЕНИЕ: Согласно последним данным Global Burden of Disease (GBD) на поверхности кожи человека может проживать более **1 триллиона** бактерий.

Микробиом кожи обычно состоит из разнообразных бактерий, таких как Staphylococcus, Streptococcus, и Cutibacterium. Они играют важную роль в поддержании баланса и здоровья кожи. Различные области тела имеют свои уникальные микробные сообщества. Например, микробиом ладоней может отличаться от микробиома на лице. Факторы, такие как климат, тип почвы, использование косметики и гигиенических средств, а также степень загрязнения, могут влиять на состав и разнообразие микробиома.

Акне — это воспалительное заболевание, затрагивающее волосисто-сальную единицу, которым страдают до 90% подростков. Акне являются одним из самых распространенных дерматозов. По данным J. Leyden, акне страдают 85% лиц в возрасте от 12 до 24 лет, 8% лиц в возрасте от 25 до 34 лет и 3% лиц в возрасте от 35 до 44 лет (рис 1.)

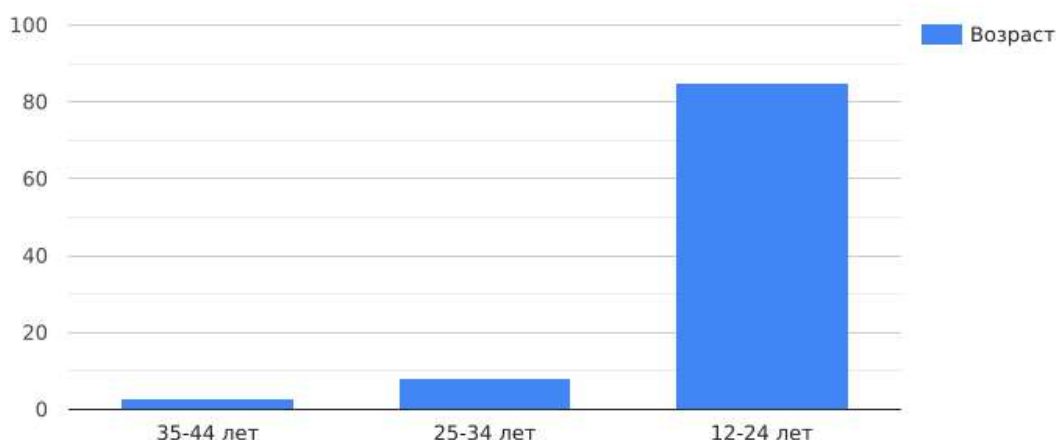


Рисунок 1 - Процентное распределение пациентов, страдающих акне по возрастным группам

Тяжелые формы акне могут вызвать различные осложнения, как гиперчувствительность кожи, рубцевание, что приводит к трудностям в социальном взаимодействии и психологическому стрессу. Считается, что повышенная выработка кожного сала, медиаторов воспаления кожи и фолликулярное ороговение волосисто-сальных протоков способствуют развитию акне. Колонизация Cutibacterium Acnes (C. Acnes; ранее называвшаяся Propionibacterium Acnes) также обнаруживается у пациентов с акне, но ее роль неясна, поскольку она повсеместно присутствует в сальных участках здоровой кожи, начиная с периода полового созревания. В рамках растущего интереса к микробиому человека результаты исследований начали прояснять, как микроорганизмы кожи участвуют в здоровье и заболеваниях (например, при акне). Cutibacterium Acnes - это вид пропионибактерий, обычно связанный с акне, может составлять до 90% микробного сообщества на коже и это нормальное состояние.

C.acnes может находиться в фолликулах волос и участвовать в регулировании секреции масла (себума). Это важно для увлажнения и поддержания гидро-липидного баланса кожи. Некоторые виды P. acnes были ассоциированы с развитием акне. Однако, важно отметить, что не все штаммы C. acnes являются патогенными, и некоторые могут выполнять полезные функции для кожи.

Исследования также указывают на то, что C.acnes может влиять на регуляцию воспалительных процессов в коже. Некоторые виды C. acnes могут вызывать иммунный ответ, что влияет на баланс между воспалением и защитой [8]. Различные штаммы P. acnes могут иметь генетические различия, что влияет на их взаимодействие с кожей и возможные последствия для здоровья кожи.

Важно отметить, что роль C. acnes в развитии акне сложна и подвержена индивидуальным различиям. Новые исследования и более глубокое понимание микробиома кожи могут привести к пересмотру ранее сформулированных представлений о роли этих бактерий в кожном здоровье [11].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В сентябре 2023 года мы провели поиск в базе данных MEDLINE (с 2014 г. по настоящее время) публикаций, посвященных микробиому акне, провели обзор литературы с использованием Google Scholar и PubMed, обсудили роль микробиома кишечника и кожи в отношении к прыщам, как описательный обзор. Также была исследована роль гормонов, диеты, кожного сала и стресса в отношении микробиома кишечника. Для поиска соответствующих статей использовались следующие ключевые слова: «микробиом», «микробиота», «кожа», «кишечник», «патогенез», «Cutibacterium (Propionibacterium) acnes», «пероральные антибиотики», «изотретиноин», «лечение», «пробиотики» и «акне». Критериями включения были оригинальные отчеты (исследования на людях, животных и клетках) и обзорные статьи о микробиоме при акне. В библиографиях проводился поиск дополнительных исследований, соответствующих критериям включения.

Отбор проб микробиома кожи. Получение точного и репрезентативного образца является серьезной проблемой при изучении микробиома кожи. В предыдущих исследованиях были широко описаны четыре метода отбора проб: мазок с кожи, соскоб, удаление пор и пункционная биопсия.

Среди различных методик мазок является наиболее практичным, поскольку он простой, быстрый и неинвазивный. Однако мазок может неправильно отражать микробиоту во всех слоях кожи.

Соскоб кожи дает преимущества в сборе клеток кожи и связанных с ними микробов.

Чистка пор с помощью гибкой клейкой ленты или цианакрилатного клея позволяет собрать содержимое фолликула и может быть полезна при исследовании акне.

При пункционной биопсии берутся образцы всех трех слоев кожи, и она лучше всего отражает микробиоту кожи. К сожалению, он охватывает меньшую площадь, чем другие методы отбора проб.

Картина разнообразия микробов кожи человека сравнивалась при различных методах отбора проб. (табл. 1)

Таблица 1 - Сравнение различных методов отбора проб кожи

	Метод отбора материала			
	Мазок	Скарификация	Клейкая лента	Биопсия
Популяции C.acnes				
Поверхностный роговой слой	+	+	+	± a
В роговом слое	-	+	+	+
Поры	-	-	+	+
Нижний волосяной фолликул	-	-	-	+
Фолликулярные биопленки	-	-	-	± b

Преимущества	Просто, быстро и неинвазивно.	Позволяет собирать клетки кожи и связанные с ними микробы.	Собирает содержимое фолликула.	Охватывает все слои кожи.
Недостатки	Может неправильно отражать микробиоту во всех слоях кожи.	Может неправильно отражать микробиоту во всех слоях кожи.	Может не отражать микробиоту нижних волосяных фолликулов.	Является инвазивным и охватывает меньшую площадь поверхности, чем другие методы отбора проб.

^a Вероятно, удалено во время обработки поля антисептиками;

^b Вероятно, требуется специальная предварительная обработка, например, обработка ультразвуком перед экстракцией ДНК и секвенированием.

“Потенциальная роль микробиома при акне: комплексный обзор” Ли Ён Бок , Ын Чон Бён , Хэй Сон Ким, Дж. Клини Мед. 2019 8(7): 987 табл.1

Грайс и др. сообщили о 97% совпадении в операционных таксономических единицах (филотипах), независимо от метода отбора проб (мазок, соскоб, пункционная биопсия) [12].

Холл и др. [13] обнаружили, что *S.aenes* выявлялась в равной степени с помощью мазков, коммерческих полосок пор и фолликулярной биопсии с цианакрилатным клеем, что позволяет предположить, что метод отбора проб не изменяет характеристики, связанные с *S.aenes*, и что все методы подходят для исследования акне.

Однако Праст-Нильсен и др. [14] недавно продемонстрировали, что кожные мазки и биопсия кожи дают разные микробные профили.

ОБСУЖДЕНИЕ: *S.aenes* является основным обитателем волосисто-сальной единицы, составляя до 90% микробиоты в местах, богатых кожным салом, таких как кожа головы, лицо, грудь и спина [30]. На волосистой части головы и лице наблюдается наибольшая плотность *S.aenes*, за ними следуют верхние конечности и туловище, а на нижних конечностях наблюдается наименьшее количество *S.aenes* [30, 31]. Численность *S.aenes* также меняется с возрастом. *S.aenes* редко встречается на коже в детстве, постепенно увеличивается от полового созревания к взрослому возрасту и затем снижается после 50 лет.

Хотя роль *S.aenes* в патофизиологии акне остается неопределенной, *S.aenes* в первую очередь известен как полезный комменсал. Он помогает поддерживать низкий уровень pH кожи, высвобождая свободные жирные кислоты, и блокирует колонизацию кожи патогенами (например, золотистым стафилококком и стрептококком) [32].

S.aenes при акне.

S.aenes представляет собой аэротолерантную, анаэробную, грамположительную, плеоморфную палочку, принадлежащую к типу Actinobacteria. Было предложено несколько механизмов, с помощью которых *S.aenes* усугубляет акне, включая усиление липогенеза, образование комедонов и воспаление хозяина [29]. Что касается липогенеза, *S.aenes* стимулировал себоциты хомьяка синтезировать липидные капли и триацилглицерин. Кроме того, его нанесение на ушные раковины хомьяка вызывало накопление кожного сала [54]. *S.aenes* способствует комедогенезу, генерируя окисленный сквален и свободные жирные кислоты, вызывая качественные изменения кожного сала [55, 56]. Кроме того, *S.aenes* активирует сигнальный путь рецептора IGF-1/IGF-1, повышая экспрессию филаггрина, что повышает уровни интегрин- $\alpha 3$, $\alpha 6$ и $v\beta 6$, тем самым влияя на пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов и приводя к образованию комедонов [57, 58].

И последнее, но не менее важное: *S.aenes* вызывает и усугубляет воспаление. *S.aenes* активирует Toll-подобные рецепторы (TLR-2 и TLR-4) на кератиноцитах, что приводит к активации путей MAPK и NF- κB . Впоследствии кератиноциты продуцируют интерлейкин (IL)-1, IL-6, IL-8, фактор некроза опухоли- α , колониестимулирующий фактор гранулоцитов-макрофагов, человеческий β -дефенсин-2 и матриксные металлопротеиназы [50, 59, 60]. Наряду с TLR-2 и TLR-4, CD-36 распознает *S.aenes* [61] и стимулирует выработку АФК кератиноцитами, уничтожая бактерии и вызывая воспаление [62]. Себоциты также участвуют в воспалительной реакции. Как и в кератиноцитах, себоциты TLR-2 распознают *S.aenes* и активируют путь NF- κB , что приводит к воспалению [63]. *S.aenes* также обнаруживается TLR-2, экспрессируемым на клетках моноцитарной/макрофагальной линии, что приводит к выработке воспалительных цитокинов IL-8 и IL-12 [6]. Кроме того, *S.aenes* стимулирует экспрессию генов каспазы-1 и воспаления NLRP3 в моноцитах, вызывая избыток IL-1 β [64]. *S.aenes* также обладает митогенной активностью Т-клеток [65].

Адаптивный иммунный ответ, индуцированный *S.aenes*, включает CD4+ Т-лимфоциты, в частности Т-хелперные (Th)1 и Th17 клетки [66]. *S.aenes* провоцирует мононуклеарные клетки периферической крови секретировать IL-6,

IL-1 β и трансформирующий фактор роста- β , а также стимулирует наивные CD4+CD45RA T-лимфоциты дифференцироваться в клетки Th1 и Th17 [66, 67]. В результате активируются эффекторные цитокины Th, такие как IL-17 и интерферон- γ [68].

Штаммы *S. acnes*, которые являются высоковирулентными и устойчивыми к антибиотикам (т.е. RT4, 5, 10), доминируют на коже пациентов с акне [33, 69]. Факторы вирулентности, такие как липаза, протеаза, гиалуронатлиаза, эндогликоцерамидаза, нейраминидаза и фактор Кристи-Аткинса-Мюнха-Петерсена (СAMP), вызывают деградацию и воспаление тканей хозяина. Липаза хемоаттрагирует нейтрофилы и гидролизует триглицериды кожного сала до свободных жирных кислот, вызывая воспаление и гиперкератоз [70,71,72]. Протеаза, гиалуронатлиаза, эндогликоцерамидаза и нейраминидаза обладают деградирующими свойствами и способствуют инвазии *S. acnes*, разрушая компоненты внеклеточного матрикса [73,74,75]. По мере рассасывания внеклеточного матрикса воспалительные клетки (т.е. нейтрофилы, моноциты, дендритные клетки) проникают в волосяной фолликул, вызывая излияние бактерий, кератина и кожного сала в дерму, что провоцирует гранулему инородного тела и образование рубцов [76].

РЕЗУЛЬТАТЫ: Поскольку акне является многофакторным воспалительным заболеванием кожи, доступно несколько вариантов лечения, включая местные и пероральные антибиотики, ретиноиды и фотодинамическую терапию [102].

Акне не является типичной кожной инфекцией, но антибиотики играют центральную роль в лечении акне уже более 40 лет. Антибиотики местного действия подавляют *S. acnes* и действуют как противовоспалительное средство [103]. Пероральные антибиотики лучше всего подходят для лечения акне средней и тяжелой степени, особенно для тех, кто не реагирует на местные средства или не переносит их. Согласно терапевтическим рекомендациям и мнениям экспертов антибиотиками выбора при акне являются макролиды, клиндамицин и тетрациклины [104, 105, 106, 107]. Эритромицин, рокситромицин, кларитромицин и азитромицин являются макролидами. Клиндамицин – антибиотик линкозамидного ряда. Тетрациклины, часто используемые при прыщах, — это доксициклин, тетрациклин и миноциклин.

Другие популярные препараты, которые непосредственно ингибируют колонизацию *S. acnes*, включают пероксид бензоила и азелаиновую кислоту [63]. Терапевтический эффект пероксида бензоила обусловлен его мягким комедолитическим действием и способностью уничтожить *S. acnes* посредством высвобождения свободных радикалов кислорода [108]. Азелаиновая кислота для местного применения обладает противовоспалительными и антибактериальными свойствами в дополнение к комедолитическому эффекту [109].

Изотретиноин является лекарством, полностью состоящим из транс-ретиноевой кислоты, и является последним вариантом лечения пациентов с тяжелыми резистентными акне [110]. Его подавление выработки кожного сала хорошо известно, и недавно было обнаружено, что он нормализует врожденный иммунный ответ, опосредованный *S. acnes* /TLR-2, у пациентов с акне [111]. Разумно предположить, что изотретиноин косвенно влияет на микробы кожи, поскольку блокирует поступление необходимого питательного вещества и стабилизирует переутонченную иммунную систему, но мало кто исследовал это подробно. Сообщалось, что как пероральные [112, 114], так и топические [115] ретиноиды снижают количество *S. acnes* и вызывают изменения микробного разнообразия у пациентов с акне. В недавнем исследовании Маккоя и др. было показано, что изотретиноин оказывает различное воздействие на подтаксоны *Cutibacterium acne* [116].

Альтернативные методы лечения прыщей включают ультрафиолетовую (УФ) фототерапию и фотодинамическую терапию [117, 118, 119]. Эти подходы могут улучшить состояние кожи при акне за счет изменения микробиоты кожи и снижения количества *S. acnes* в очагах поражения. УФ-излучение является хорошо зарекомендованным бактерицидным средством [22], которое может блокировать высвобождение липотейхоевой кислоты, липополисахаридов и других бактериальных метаболитов обладающих провоспалительным действием.

По данным исследователей Чие и др. [121] есть данные об изменении микробного состава кожи пациентов с акне после пероральной терапии антибиотиками (метод отбора проб: мазок). Было обнаружено, что *S. acnes* доминировала на исходном уровне. Четыре недели приема доксициклина привели к снижению заболеваемости *S. acnes* в 1,4 раза у пациентов с акне с восстановлением до исходного уровня *S. acnes* через 8 недель после прекращения приема антибиотика. Помимо уменьшения *S. acnes*, после приема антибиотиков в течение 4 недель наблюдалось увеличение в 5,6 раза количества видов *Pseudomonas*. Рост *Pseudomonas* объясняет оппортунистические инфекции кожи (например, грамотрицательный фолликулит), распространенные среди пациентов с акне, получающих длительную терапию антибиотиками. Через 8 недель после прекращения приема миноциклина было обнаружено снижение количества лактобактерий в 4,7 раза по сравнению с исходным уровнем, однако необходимо определить, представляет ли это повышенный риск кожных инфекций.

При регулярном применении антибиотиков при акне даются рекомендации по минимизации риска устойчивости к противомикробным препаратам [106, 134]. Во-первых, антибиотики не предназначены для лечения комедонов. Как правило, следует избегать использования только местных антибиотиков. Местные антибиотики, при необходимости, следует комбинировать с ретиноидом или пероксидом бензоила, чтобы снизить риск устойчивости к противомикробным препаратам [135]. Для поддерживающего лечения хорошим выбором является местный ретиноид, а для дальнейшей защиты от *S. acnes* можно добавить пероксид бензоила. Азелаиновая кислота также хороша тем, что она блокирует синтез клеточного белка у *S. acnes*, не вызывая при этом устойчивости бактерий [106].

Системные антибиотики в сочетании с местными препаратами (например, бензоилпероксидом, третиноином, азелаиновой кислотой) предпочтительнее при воспалительных акне средней и тяжелой степени, но их не следует использовать более 3 месяцев. Пероральные тетрациклины (т.е. лимециклин, доксициклин) являются антибиотиками выбора при акне с высокой устойчивостью к макролидам [106, 134, 136].

ВЫВОДЫ:Используя достижения в области технологий, исследователи расширили знания о микробиоме человека. Микробная среда каждого человека сложна и индивидуальна. Исследователи искали связь между микробиотой и

S.casnes на протяжении последних 9 лет. Недавние метагеномные исследования показали, что для обыкновенных угрей характерно доминирование вирулентных штаммов S.casnes, но ограничения и предвзятость современных методов отбора проб кожи указывают на необходимость лучшего подхода. Кроме того, учитывая растущее число пациентов, резистентных к лечению, необходимы тщательные оценки фенотипических изменений в микробиоме кожи при лечении изотретиноном и антибиотиками. По мере того, как исследования микробиома здоровой кожи и патофизиологии прыщей продолжают развиваться, возникают новые терапевтические цели. Новые системные и местные вмешательства, влияющие на микробиоту (т. е. пробиотики, пребиотики), индивидуально адаптированные к каждому пациенту в соответствии с его уникальным микробным «отпечатком пальца», заслуживают интенсивных исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Салвуччи Э. Микробиом, холобионт и сеть жизни. Крит. Преподобный Микробиол. 2016 г.; 42 : 485–494. doi: 10.3109/1040841X.2014.962478. [1,2, 106, 134, 136].
- 2 Адебамово К.А., Шпигельман Д., Берки К.С., Дэнби Ф.В., Рокетт Х.Х., Колдитц Г.А., Уиллетт В.К., Холмс М.Д. Потребление молока и прыщи у девочек-подростков. Дерматол. Онлайн Дж. 2019; 12 :1.[8,10,11,12]
- 3 Агамия Н.Ф., Абдаллах Д.М., Сорур О., Мурад Б., Юнан Д.Н. Экспрессия на коже млекопитающих мишени рапамицина и фактора транскрипции forkhead box O1, а также сывороточного инсулиноподобного фактора роста-1 у пациентов с обыкновенными угрями и их взаимосвязь с диета. Бр. Дж. Дерматол. 2016 г.; 174 :1299–1307. doi: 10.1111/bjd.14409.[70,71,72]
- 4 Ким Х., Мун С.Ю., Сон М.Ю., Ли В.Дж. Инсулиноподобный фактор роста-1 увеличивает экспрессию воспалительных биомаркеров и выработку кожного сала в культивируемых себоцитах. Анна. Дерматол. 2017 год; 29 :20–25. doi: 10.5021/ad.2017.29.1.20. [22,111,112,114]
- 5 Боу В., Патель Н.Б., Логан А.С. Обыкновенные угри, пробиотики и ось кишечник-мозг-кожа: от анекдота к трансляционной медицине. Выгода. Микробы. 2014 г.; 5 : 185–199. doi: 10.3920/BM2012.0060.[109, 86, 110, 108]
- 6 Паспаракис М., Хаасе И., Нестле Ф.О. Механизмы регуляции иммунитета и воспаления кожи. Нат. Преподобный Иммунол. 2014 г.; 14 : 289–301. doi: 10.1038/nri3646 [117, 118, 119]
- 7 Белкаид Ю., Сегре Дж. А. Диалог между микробиотой кожи и иммунитетом. Наука. 2014 г.; 346 : 954–959. doi: 10.1126/science.1260144. [101 102]
- 8 Палм Н.В., де Зоете М.Р., Флавелл Р.А. Взаимодействие иммунной и микробиоты в здоровье и болезни. Клини. Иммунол. 2015 г.; 159 : 122–127. doi: 10.1016/j.clim.2015.05.014.[104, 105, 106, 107]
- 9 Грайс Э.А., Конг Х.Х., Рено Г., Янг А.С., Буффар Г.Г., Блейкли Р.В., Вольфсберг Т.Г., Тернер М.Л., Сегре Дж.А. Профиль разнообразия микробиоты кожи человека. Геном Рез. 2008 г.; 18 : 1043–1050. doi: 10.1101/gr.075549.107. [56, 57, 58, 22,]
- 10 Холл Дж.Б., Конг З., Имамура-Кавасава Й., Кидд Б.А., Дадли Дж.Т., Тибутот Д.М., Нельсон А.М. Выделение и идентификация фолликулярного микробиома: значение для исследований прыщей. Дж. Расследование. Дерматол. 2018 год; 138 : 2033–2040. doi: 10.1016/j.jid.2018.02.038.[74, 75, 76, 79]
- 11 Праст-Нильсен С., Тобин А.М., Адамзик К., Паулз А., Хьюгерг Л., Суини К., Кирби Б., Энгстранд Л., Фрай Л. Исследование микробиома кожи: мазки против биопсии. Бр. Дж. Дерматол. 2019 год; 10.1111/bjd.17691. [30, 31, 32]

REFERENCES

- 1 Salvucci E. Microbiome, holobiont and the network of life. Crete. Venerable Microbiol. 2016; 42 : 485-494. doi: 10.3109/1040841X.2014.962478. [1,2, 106, 134, 136].
- 2 Adebamovo K.A., Spiegelman D., Berkey K.S., Danby F.V., Rockett H.H., Kolditz G.A., Willett V.K., Holmes M.D. Milk consumption and acne in adolescent girls. Dermatol. Online J. 2019; 12 :1.[8,10,11,12]
- 3 Agamiya N.F., Abdallah D.M., Sorour O., Murad B., Yunan D.N. Expression on mammalian skin of rapamycin target and forkhead box transcription factor O1, as well as serum insulin-like growth factor-1 in patients with acne vulgaris and their relationship with diet. Br. J. Dermatol. 2016; 174 :1299-1307. doi: 10.1111/bjd.14409.[70,71,72]
- 4 Kim H., Moon S.Y., Song M.Y., Lee V.J. Insulin-like growth factor-1 increases the expression of inflammatory biomarkers and sebum production in cultured seb cells. Anna. Dermatol. 2017; 29 :20-25. doi: 10.5021/ad.2017.29.1.20. [22,111,112,114]
- 5 Bowe V., Patel N.B., Logan A.S. Common acne, probiotics and the gut-brain-skin axis: from anecdote to translational medicine. Benefit. Germs. 2014; 5 : 185-199. doi: 10.3920/BM2012.0060.[109, 86, 110, 108]
- 6 Pasparakis M., Haase I., Nestle F.O. Mechanisms of regulation of immunity and skin inflammation. Nat. Reverend Immunol. 2014; 14 : 289-301. doi: 10.1038/nri3646 [117, 118, 119]
- 7 Belkaid Yu., Segre J. A. Dialogue between the skin microbiota and immunity. Science. 2014; 346 : 954-959. doi: 10.1126/science.1260144. [101 102]
- 8 Palm N.V., de Zoete M.R., Flavell R.A. Interaction of immune and microbiota in health and disease. The wedge. Immunol. 2015; 159 : 122-127. doi: 10.1016/j.clim.2015.05.014.[104, 105, 106, 107]
- 9 Grice E.A., Kong H.H., Reno G., Yang A.S., Buffar G.G., Blakesley R.V., Wolfsberg T.G., Turner M.L., Segre J.A. Profile of human skin microbiota diversity. Genome Res. 2008; 18 : 1043-1050. doi: 10.1101/gr.075549.107. [56, 57, 58, 22,]
- 10 Hall J.B., Kong Z., Imamura-Kawawasa Y., Kidd B.A., Dudley J.T., Tibutot D.M., Nelson A.M. Isolation and identification of the follicular microbiome: significance for acne research. J. Investigation. Dermatol. 2018; 138 : 2033-2040. doi: 10.1016/j.jid.2018.02.038.[74, 75, 76, 79]
- 11 Prast-Nielsen S., Tobin A.M., Adamzik K., Pauls A., Hugert L., Sweeney K., Kirby B., Engstrand L., Fry L. Investigation of the skin microbiome: smears against biopsy. Br. J. Dermatol. 2019 year; 10.1111/bjd.17691. [30, 31, 32]

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:

Оспанова Акмарал Мықтыбековна

кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры «Инфекционных болезней и фтизиатрии».

Международный казахско-турецкий университет имени Ходжа Ахмед Ясави Факультет «высшего медицинского послевузовского образования».

(г.Шымкент, Казахстан e-mail: akmaral.ospanova.79@mail.ru 87013019287).

<https://orcid.org/0009-0007-6226-9266>

Кудабай Алия Усербайқызы

преподаватель кафедры «Инфекционных болезней и фтизиатрии».

Международный казахско-турецкий университет имени Ходжа Ахмед Ясави Факультет «высшего медицинского послевузовского образования».

(г.Шымкент, Казахстан e-mail: aliya.kudabay80@bk.ru 87761552112).

<https://orcid.org/0009-0006-2798-9121>

Сапаева Феруза Алишерқызы

резидент-дерматовенеролог, 2-го курса обучения кафедры «Инфекционных болезней и фтизиатрии».

Международный казахско-турецкий университет имени Ходжа Ахмед Ясави Факультет «высшего медицинского послевузовского образования».

(г.Шымкент, Казахстан e-mail: otchetymf@mail.ru 8 708 170 30 03).

<https://orcid.org/0009-0000-8039-6372>

Сапаева Камила Алишерқызы

резидент-дерматовенеролог, 1-го курса обучения кафедры «Инфекционных болезней и фтизиатрии».

Международный казахско-турецкий университет имени Ходжа Ахмед Ясави Факультет «высшего медицинского послевузовского образования (г.Шымкент, Казахстан e-mail: s.kami00@mail.ru 8 708 657 52 55).

<https://orcid.org/0009-0006-2628-4031>

Көпбай Айбала Абайқызы

резидент-дерматовенеролог, 1-го курса обучения кафедры «Инфекционных болезней и фтизиатрии»

Международный казахско-турецкий университет имени Ходжа Ахмед Ясави Факультет «высшего медицинского послевузовского образования (г.Шымкент, Казахстан e-mail: asel_93.08@mail.ru 87026384070).

<https://orcid.org/0009-0007-6365-4289>

Авторлар туралы мәліметтер:

Оспанова Ақмарал Мықтыбекқызы

медицина ғылымдарының кандидаты, "Жұқпалы аурулар және Фтизиатрия" кафедрасының аға оқытушысы.

Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті "Жоғары медициналық жоғары оқу орнынан кейінгі білім беру" факультеті.

(Шымкент қ., Қазақстан e-mail: akmaral.ospanova.79@mail.ru 87013019287).

<https://orcid.org/0009-0007-6226-9266>

Кудабай Әлия Өсербайқызы

"Жұқпалы аурулар және Фтизиатрия" кафедрасының оқытушысы.

Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті "Жоғары медициналық жоғары оқу орнынан кейінгі білім беру" факультеті.

(Шымкент қ., Қазақстан e-mail: aliya.kudabay80@bk.ru 87761552112).

<https://orcid.org/0009-0006-2798-9121>

Сапаева Феруза Әлішерқызы

"Жұқпалы аурулар және Фтизиатрия" кафедрасының 2-курс резидент-дерматовенерологы.

Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті "Жоғары медициналық жоғары оқу орнынан кейінгі білім беру" факультеті.

(Шымкент қ., Қазақстан e-mail:otchety_mf@mail.ru 8 708 170 30 03)

<https://orcid.org/0009-0000-8039-6372>

Сапаева Камила Әлішерқызы

"Жұқпалы аурулар және Фтизиатрия" кафедрасының 1-курс резидент-дерматовенерологы.

Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті " Жоғары медициналық жоғары оқу орнынан кейінгі білім беру факультеті (Шымкент қ., Қазақстан e-mail:s.kami00@mail.ru 8 708 657 52 55).

<https://orcid.org/0009-0006-2628-4031>

Көпбай Айбала Абайқызы

"Жұқпалы аурулар және Фтизиатрия" кафедрасының 1-курс резидент-дерматовенерологы

Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті " Жоғары медициналық жоғары оқу орнынан кейінгі білім беру факультеті (Шымкент қ., Қазақстан e-mail: asel_93.08@mail.ru 87026384070).

<https://orcid.org/0009-0007-6365-4289>

Information about the authors:

Ospanova Akmaral Myktybekovna

candidate of medical sciences, senior lecturer at the «Department of Infectious Diseases and Phthisiology.»

Khoja Ahmed Yasawi International Kazakh-Turkish University faculty of

"Higher Medical Postgraduate Education".

(Shymkent, Kazakhstan e-mail: akmaral.ospanova.79@mail.ru 87013019287).

<https://orcid.org/0009-0007-6226-9266>

Kudabai Aliya Userbaykyzy

is a lecturer at the «Department of Infectious Diseases and Phthisiology.»

Khoja Ahmed Yasawi International Kazakh-Turkish University faculty of

Higher Medical Postgraduate Education.

(Shymkent, Kazakhstan e-mail: aliya.kudabay80@bk.ru 87761552112).

<https://orcid.org/0009-0006-2798-9121>

Sapayeva Feruza Alisherkyzy

is a resident dermatovenerologist, 2nd year student of the «Department of Infectious Diseases and Phthisiology.»

International Kazakh-Turkish University named after Khoja Ahmed Yasawi faculty of "Higher Medical Postgraduate Education"

(Shymkent, Kazakhstan e-mail:otchety_mf@mail.ru 8 708 170 30 03).

<https://orcid.org/0009-0000-8039-6372>

Sapaeva Kamila Alisherkyzy

is a resident dermatovenerologist, 1st year student of the «Department of Infectious Diseases and Phthisiology.»

Khoja Ahmed Yasawi International Kazakh-Turkish University faculty of

Higher Medical Postgraduate Education

(Shymkent, Kazakhstan e-mail:s.kami00@mail.ru 8 708 657 52 55).

<https://orcid.org/0009-0006-2628-4031>

Kopbai Aybala Abaykyzy

is a resident dermatovenerologist, 1st year student of the «Department of Infectious Diseases and Phthisiology.»

Khoja Ahmed Yasawi International Kazakh-Turkish University faculty of

Higher Medical Postgraduate Education

(Shymkent, Kazakhstan e-mail: asel_93.08@mail.ru 87026384070).

<https://orcid.org/0009-0007-6365-4289>

Получена: 26.03.2024 Принята: 10.06.2024 Опубликовано online: 29.06.2024

УДК 616-001.5

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.28.94.015](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.28.94.015)

Ш.М.Сейдинов¹, У.Ф.Сайденов², Б.О.Байкеев³, И.Ж.Турметов⁴.

1. *Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави, г. Туркестан, Казахстан*
2. *Туркестанская городская детская больница, г.Туркестан.РК Казахстан*
3. *Туркестанская городская детская больница, г.Туркестан.РК Казахстан*
4. *Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави, г. Туркестан, Казахстан*

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПОСТРАДАВШЕЙ 10 ЛЕТ С ТЯЖЕЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ПОЛИТРАВМОЙ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Резюме: Проблема лечения пострадавших с тяжелыми травмами конечностей, в том числе с дорожно-транспортными травмами в детском возрасте, продолжает оставаться актуальной. В последние годы в специальной научной литературе обсуждается вопрос о критериях принятия решения в пользу ампутации или сохранения конечности у раненых или травмированных с сомнительным прогнозом относительно жизнеспособности конечности. В решении этой проблемы, на наш взгляд, можно выделить три основные позиции. Во-первых, сохранение конечности при тяжелом повреждении требует срочных и зачастую очень травматичных длительных и объемных хирургических вмешательств, а также изнурительных реабилитационных мероприятий, которые негативно сказываются на общем состоянии пациента. Еще одним аспектом, который следует учитывать, является высокий риск тяжелых местных и, что самое главное, общих инфекционных осложнений. Итак, третий момент, который активно обсуждается, - это прогнозирование функциональности сохраненной стопы в сравнении с возможностями использования современных экзопротезов. Наша цель - поделиться опытом лечения 10-летней девочки с тяжелой сочетанной дорожно-транспортной травмой с возможностью сохранения ноги и сомнительным прогнозом жизнеспособности большеберцовой кости и длительным периодом реабилитации.

Ключевые слова: травма, сохранение конечности, реабилитация.

Ш.М.Сейдинов¹, У.Ф.Сайденов², Б.О.Байкеев³, И.Ж.Турметов⁴.

1. *Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Түркістан қ. Қазақстан*
2. *Түркістан қалалық балалар ауруханасы, Түркістан қ. Қазақстан*
3. *Түркістан қалалық балалар ауруханасы, Түркістан қ. Қазақстан*
4. *Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Түркістан қ. Қазақстан*

АУЫР АРАЛАС ЖАРАҚАТПЕН ЗАРДАП ШЕККЕН 10 ЖАСАР ҚЫЗДЫҢ АЯҒЫН ЕМДЕУ ТӘЖІРИБЕСІ (КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ)

Түйін: Аяқ-қолдарының ауыр жарақаттарымен, соның ішінде балалық шақтағы жол жарақаттарымен зардап шеккендерді емдеу мәселесі өзектілігін сақтауды жалғастыруда. Соңғы жылдары арнайы ғылыми әдебиеттерде аяқ-қолдың өміршеңдігі үшін күмәнді болжамы бар жаралыларда немесе зардап шеккендерде аяқ-қолды ампутациялау немесе сақтау пайдасына шешім қабылдау критерийлері туралы мәселе талқыланды. Бұл мәселені шешуде, біздің ойымызша, үш негізгі ұстанымды ажыратуға болады. Біріншіден, аяқ-қолдың ауыр зақымдануымен сақталуы шұғыл және жиі өте травматикалық ұзақ және көлемді хирургиялық араласуды, сондай-ақ науқастың жалпы жағдайына теріс әсер ететін әлсірететін оңалту шараларын қажет етеді. Ескеретін тағы бір аспект – ауыр жергілікті және ең бастысы жалпы инфекциялық асқынулардың жоғары қаупі. Сонымен, белсенді талқыланатын үшінші мәселе - қазіргі экзопротездерді қолдану мүмкіндіктерімен салыстырғанда сақталған аяқтың функционалдығын болжау. Біздің мақсатымыз емдеген тәжірибемізбен бөлісу, ауыр аралас жол жарақаты бар 10 жасар қыздың аяғын сақтайтын емдеу мүмкіндігін және жіліншіктің өміршеңдігі мен ұзақ оңалту кезеңі үшін күмәнді болжамды көрсету.

Түйінді сөздер: жарақат, аяғын сақтау, оңалту

Sh.M.Seidinov¹, U.F. Saidenov², B.O. Baykeev³, I.Zh.Turmetov⁴.

1. *International Kazakh-Turkish University named after Hodzhi Ahmed Yasavi (city of Turkestan, Kazakhstan)*
2. *Turkestan City Children's Hospital (city of Turkestan, Kazakhstan)*
3. *Turkestan City Children's Hospital (city of Turkestan, Kazakhstan)*
4. *International Kazakh-Turkish University named after Hodzhi Ahmed Yasavi (city of Turkestan, Kazakhstan)*

THE EXPERIENCE OF TREATING THE VICTIM FOR 10 YEARS WITH SEVERE COMBINED POLYTRAUMA OF THE LOWER LIMB (CLINICAL CASE)

Resume: the problem of treating victims with severe limb injuries, including road injuries in childhood, continues to be relevant. In recent years, the special scientific literature has discussed the question of decision-making criteria in favor of amputation or preservation of the limb in the wounded or injured with a dubious prognosis for the viability of the limb. In solving this problem, in our opinion, three main positions can be distinguished. First, the preservation of the limb with severe damage requires urgent and often very traumatic long and voluminous surgical interventions, as well as debilitating rehabilitation measures that negatively affect the general condition of the patient. Another aspect to take into account is the high risk of severe local and, most importantly, general infectious complications. So, the Third Point, which is actively discussed, is the prediction of the functionality of the preserved foot in comparison with the possibilities of using modern

exoprostheses. Our aim is to share the experience of treating a 10-year-old girl with a severe combined road injury with the possibility of a leg-saving treatment and a dubious prognosis for the viability of the tibia and a long rehabilitation period.

Key words: injury, leg support, rehabilitation.

Введение (Introduction): Проблема лечения пострадавших с тяжелой травмой конечностей, в том числе автодорожной травмы в детском возрасте, продолжает сохранять свою актуальность [1-3]. В специальной научной литературе на протяжении последних лет дискутируется вопрос о критериях принятия решения в пользу ампутации либо сохранения конечности у раненых или пострадавших с сомнительным прогнозом для жизнеспособности конечности [4-5].

В решении этой проблемы, на наш взгляд, можно выделить три ключевых позиции. Во-первых, сохранение конечности при ее тяжелом повреждении требует проведения неотложных и нередко весьма травматичных длительных и объемных хирургических вмешательств а также проведение изнурительных реабилитационных мероприятий, что негативно сказывается на общем состоянии пациента. Другим аспектом, который следует принимать во внимание, является высокий риск возникновения тяжелых местных, а главное – общих инфекционных осложнений. И, наконец, третьим активно обсуждаемым вопросом является прогнозирование функциональных возможностей сохраненной конечности в сравнении с возможностями использования современных экзопротезов. Кроме того, ампутация, как правило, позволяет сократить время лечения в стационаре, снизить вероятность возникновения жизнеугрожающих осложнений, уменьшить расходы на лечение. С другой стороны, ампутация неизбежно ведет к инвалидизации и наносит тяжелую психологическую травму [6]. Подсчитано, что относительно небольшие расходы на первичное лечение пострадавших в случае ампутации через несколько лет значительно возрастают в связи с неизбежным износом компонентов эндопротеза и ростом детей, необходимостью их замены, а также издержками, связанными с длительной медико-социальной реабилитацией. При этом эти затраты значительно превышают экономические потери при реконструктивно-восстановительном лечении в случае принятия решения о сохранении конечности [5]. Вышеперечисленные аспекты делают процесс принятия решения о сохранении конечности в значительной степени субъективным, зависящим от множества не измеряемых факторов [1,2].

Таким образом, в решении вопроса о сохранении конечности после тяжелой травмы требуется индивидуальный подход в отношении каждого пациента с использованием шкал оценки тяжести повреждений в качестве ориентира, а также необходимо учитывать возможности лечебного учреждения и опыт хирурга.

Цель публикаций – продемонстрировать возможность органосохраняющего лечения девочки 10 лет с тяжелой сочетанной автодорожной травмой и сомнительным прогнозом для жизнеспособности голени и длительным периодом реабилитации.

Исследование соответствует Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Родители больной дали согласие т.к. сама пациентка не достигла совершеннолетнего возраста. Информированное согласие на публикацию клинического наблюдения в открытой печати получено.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Представляем случай из практики пострадавшей Ф., 10 лет. 14.02.2021г., через 2 часа после того как получила автодорожную травму (была сбита грузовой машиной ХОВА, дважды проехала через голень), была доставлена в Туркестанскую детскую больницу в крайне тяжелом состоянии: закрытая черепно-мозговая травма, ушиб, отек головного мозга, кома III ст, травматический и геморрагический шок III ст, постгеморрагическая анемия раздавливание и размозжение мягких тканей, раздавливание с множественными переломами обеих костей голени, ДВС, дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность.



Рисунок 1 - Внешний вид конечности

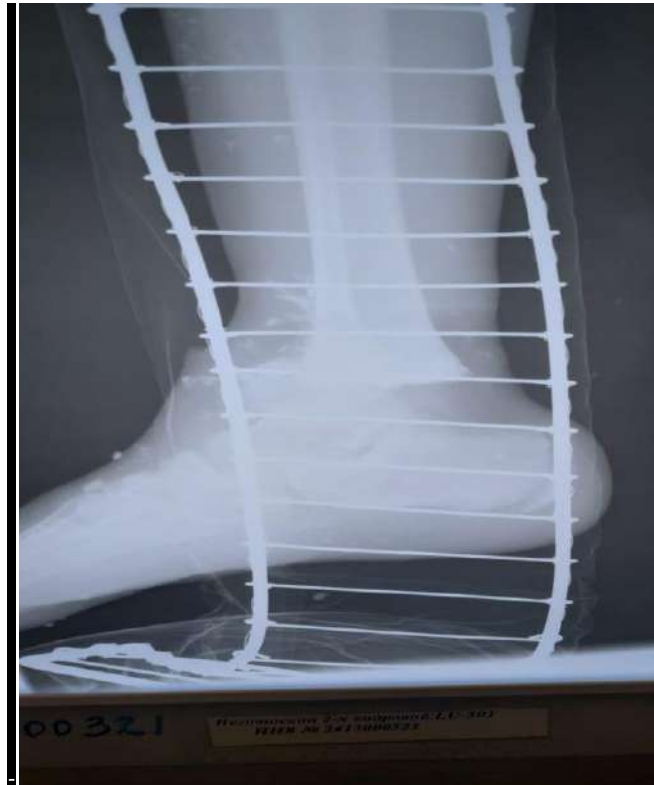


Рисунок 2 - рентгенограмма голени

Тяжесть повреждения была обусловлена открытым сегментарным переломом обеих костей обеих голени и пяточной кости слева, тракционно-компрессионным повреждением и разрывом мягких тканей голеностопного сустава и тыльной поверхности стопы. 14.02.2021г. произведена операция первичная хирургическая обработка раны обеих голени, открытая репозиция костных отломков большеберцовой и костей с внутренней фиксацией блокирующим экстрамедуллярным остеосинтезом.



Рисунок 3 - В реанимационном отделении проводилась интенсивная, симптоматическая и противошоковая терапия. 14.02.2021 20:22 ОАК (6 параметров) на анализаторе цветовой показатель - 0,88 ; гематокрит (HCT) в крови - 12,1 % ;лейкоциты в крови - 7,8 г/л ; тромбоциты (PLT) в крови - 45г /л ; эритроциты (RBC) в крови - 1,3 г/л ; гемоглобин (HGB) в крови - 41г/л ; СОЭ (анализатор) - 72 мм/ч.

После стабилизации состояния больная была переведена в город Шымкент областную детскую больницу, где продолжена проведение интенсивной антибактериальной, противоотечной, симптоматической терапии, после которого 05.03.2021 произведена операция вторичная хирургическая обработка раны, некрэктомия глубоких ожогов с использованием лазерной и ультразвуковой технологии с трансплантацией кожи голени. 17.03.2021г. произведена операция применение внешнего фиксирующего устройства на большеберцовую и малоберцовую кости, иссечение, деструкция пораженного участка ткани кожи. 08.04.2021г., 14.04.2021г, 21.04.2021г. и 11.05.2021г. произведена поэтапная пересадка кожи свободным полнослойным лоскутом. Рис3.



Рисунок 4

17.06.2021 повторно поступает в областную детскую больницу для проведения реабилитационных мероприятий (массаж, парафиновые аппликации, физиолечение). Лоскут кожи прижился, имеется свищ верхней трети правой голени, причиной является посттравматический остеомиелит, кости срослись, но образовалась сгибательная контрактура в области правого голеностопного сустава.

06.05.2022г. по поводу посттравматического остеомиелита верхней трети правой большеберцовой кости произведена операция секвестрэктомиа и кюретаж. Так как в процессе лечения развилась сгибательная контрактура голеностопного сустава. Рисунок 5.



Рисунок 5

Для устранения контрактуры голеностопного сустава 27.10.2022г. в Туркестанскую детскую больницу приглашен ортопед-травматолог Мацукатов Ф.А., который произвел операцию наложение аппарата для компрессионно-дистракционного остеосинтеза с пересечением ахиллового сухожилия и подошвенного апоневроза для поэтапного устранения контрактуры. В последующем неоднократно проводились реабилитационные мероприятия в данном лечебном учреждении. В последующем у больной сохранилась сгибательная контрактура пальцев стопы. 11.03.2023г произведен демонтаж аппарата и тенотомия сухожилий пальцев стопы. После проведенного неоднократного курса лечения сгибательная контрактура пальцев стопы полностью устранена, но имеется анкилозирование голеностопного сустава, что не мешает свободно ходить. В данное время девочка может передвигаться самостоятельно без посторонней помощи и посещает школу.

РЕЗУЛЬТАТЫ. На сегодняшний день кости полностью срослись, имеется анкилоз голеностопного сустава, анкилоз суставов среднего отдела стопы.

ВЫВОД: Принятие решения о возможности сохранения конечности при тяжелой сочетанной травме является сложной проблемой и требует индивидуального подхода особенно в детском возрасте, т.к. компенсаторные возможности детского организма велики. В представленном клиническом наблюдении общее состояние пострадавшей и тяжесть травмы конечности в соответствии с общепринятыми решениями сохранения конечности от ампутации и усилия врачей, неоднократные оперативные вмешательства и длительный реабилитационный период дали свои плоды и через 2,5 года позволили девочке вернуться к обычной жизни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Иванов А.В. Лечение переломов костей конечностей у пострадавших с политравмой // Хирургия повреждений, критические состояния. Спаси и сохрани: сборник материалов Пироговского форума. Воронеж: Издательско-полиграфический центр «Научная книга», 2017. С. 112-114)
- 2 Тактика лечения посттравматических дефектов мягких тканей конечностей / Е.Ю. Шибяев, П.А. Иванов, А.В. Неведров, М.П. Лазарев, А.П. Власов, Л.Л. Цоглин, А.Л. Рыбинская // Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь. 2018. Т. 7, № 1. С. 37-43.
- 3 Ситник А.А., Волотовский П.А., Белецкий А.В. Восстановление мягких тканей при открытых переломах голени // Медицинские новости. 2016. № 11. С. 37-41.
- 4 Cowdell F., Jadotte Y.T., Ersser S.J., Danby S., Lawton S., Roberts A., Dyson J. Cochrane Database Syst Rev. Hygiene and emollient interventions for maintaining skin integrity in older people in hospital and residential care settings. 2020 Jan 23;1(1):CD011377. doi: 10.1002/14651858.CD011377.pub2.
- 5 Ghaly H.M., El-Rosasy M.A., Marei A.E., El-Gebaly O.A. Simultaneous femoral and tibial lengthening for severe limb length discrepancy in fibular hemimelia. J Orthop Surg Res. 2023 Nov 8;18(1):844. doi: 10.1186/s13018-023-04229-y. Share
- 6 El-Rosasy M.A., Ayoub M.A. Traumatic Composite Bone and Soft Tissue Loss of the Leg: Region-Specific Classification and Treatment Algorithm. Injury. 2020 Jun;51(6):1352-1361. doi: 10.1016/j.injury.2020.03.041. Epub 2020 Apr 18. PMID: 32327233

REFERENCES

- 1 Ivanov A.V. Lechenie perelomov kostej konechnostej u posttravadshih s politravmoj // Hirurgija povrezhdenij, kriticheskie sostojanija. Spasi i sohrani: sbornik materialov Pirogovskogo foruma. Voronezh: Izdatel'sko-poligraficheskij centr «Nauchnaja kniga», 2017. S. 112-114)
- 2 Taktika lechenija posttravmaticheskix defektov mjagkih tkanej konechnostej / E.Ju. Shibaev, P.A. Ivanov, A.V. Nevedrov, M.P. Lazarev, A.P. Vlasov, L.L. Coglina, A.L. Rybinskaja // Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo. Neotlozhnaja medicinskaja pomoshh'. 2018. T. 7, № 1. S. 37-43.
- 3 Sitnik A.A., Volotovskij P.A., Beleckij A.V. Vosstanovlenie mjagkih tkanej pri otkrytyh perelomah goleni // Medicinskie novosti. 2016. № 11. S. 37-41.
- 4 Cowdell F., Jadotte Y.T., Ersser S.J., Danby S., Lawton S., Roberts A., Dyson J. Cochrane Database Syst Rev. Hygiene and emollient interventions for maintaining skin integrity in older people in hospital and residential care settings. 2020 Jan 23;1(1):CD011377. doi: 10.1002/14651858.CD011377.pub2.
- 5 Ghaly H.M., El-Rosasy M.A., Marei A.E., El-Gebaly O.A. Simultaneous femoral and tibial lengthening for severe limb length discrepancy in fibular hemimelia. J Orthop Surg Res. 2023 Nov 8;18(1):844. doi: 10.1186/s13018-023-04229-y. Share
- 6 El-Rosasy M.A., Ayoub M.A. Traumatic Composite Bone and Soft Tissue Loss of the Leg: Region-Specific Classification and Treatment Algorithm. Injury. 2020 Jun;51(6):1352-1361. doi: 10.1016/j.injury.2020.03.041. Epub 2020 Apr 18. PMID: 32327233

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

СЕЙДИНОВ ШОРА МУСАЛИЕВИЧ¹

<https://orcid.org/0000-0003-3908-3782>

Доктор медицинских наук, профессор.

Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмета Ясави

Медицинский факультет, кафедра «Хирургических болезней». (Казахстан, Туркестан).

электронная почта: shora.seyidinov@ayu.edu.kz

Телефон: +7 771 594 5752

САЙДЕНОВ УЛУГБЕК ФАРХАТОВИЧ²

<https://orcid.org/0009-0002-9726-3765>

Врач ординатор детского хирургического отделения

Туркестанская городская детская больница (Казахстан, Туркестан).

электронная почта: ulugbeksajdenov664@gmail.com

Телефон: +7 778 873 7900

БАЙКЕЕВ БАГДАТ ОРЫМБЕТОВИЧ³

<https://orcid.org/0009-0006-6052-967X>

Заведующий детского хирургического отделения

Туркестанская городская детская больница (Казахстан, Туркестан).

электронная почта: baykeev88@list.ru

Телефон: +7 701 133 4212

ТУРМЕТОВ ИБАДУЛЛА ЖУСУПОВИЧ⁴

<https://orcid.org/0000-0002-7929-2485>

Кандидат медицинских наук, старший преподаватель.

Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмета Ясави

Медицинский факультет, кафедра «Хирургических болезней». (Казахстан, Туркестан).

электронная почта: ibadulla.turmetov@ayu.edu.kz

Телефон: +7 702 125 9454

Авторлар туралы мәліметтер

СЕЙДИНОВ ШОРА МҰСАЛИҰЛЫ¹

<https://orcid.org/0000-0003-3908-3782>

Медицина ғылымдарының докторы, профессор.

Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті

Медицина факультеті, "хирургиялық аурулар" кафедрасы. (Қазақстан, Түркістан).

электрондық пошта: shora.seyidinov@ayu.edu.kz

Телефон: +7 771 594 5752

САЙДЕНОВ ҰЛЫҚБЕК ФАРХАТҰЛЫ²

<https://orcid.org/0009-0002-9726-3765>

Балалар хирургиялық бөлімшесінің резидент дәрігері

Түркістан қалалық балалар ауруханасы (Қазақстан, Түркістан).

электрондық пошта: ulugbeksajdenov664@gmail.com

Телефон: +7 778 873 7900

БАЙКЕЕВ БАГДАТ ОРЫМБЕТҰЛЫ³

<https://orcid.org/0009-0006-6052-967X>

Балалар хирургиялық бөлімшесінің меңгерушісі

Түркістан қалалық балалар ауруханасы (Қазақстан, Түркістан).

электрондық пошта: baykeev88@list.ru

Телефон: +7 701 133 4212

ТУРМЕТОВ ИБАДУЛЛА ЖҮСПҰЛЫ⁴

<https://orcid.org/0000-0002-7929-2485>

Медицина ғылымдарының кандидаты, аға оқытушы.

Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті

Медицина факультеті, "хирургиялық аурулар" кафедрасы. (Қазақстан, Түркістан).

электрондық пошта: ibadulla.turmetov@ayu.edu.kz

Телефон: +7 702 125 9454

Information about authors

SEYDINOV SHORA MUSALIEVICH¹

<https://orcid.org/0000-0003-3908-3782>

Doctor of Medical Sciences, Professor.

Khoja Akhmet Yasawi International Kazakh-Turkish University

Faculty of Medicine, Department of "Surgical Diseases". (Kazakhstan, Turkestan).

e-mail: shora.seyidinov@ayu.edu.kz

Phone number: +7 771 594 5752

SAYDENOV ULUGBEK FARKHATOVICH²

<https://orcid.org/0009-0002-9726-3765>

Resident doctor of the Pediatric Surgical department

Turkestan City Children's Hospital (Kazakhstan, Turkestan).

e-mail: ulugbeksajdenov664@gmail.com

Phone number: +7 778 873 7900

BAYKEEV BAGDAT ORYMBETOVICH³

<https://orcid.org/0009-0006-6052-967X>

Head of the Pediatric Surgical Department

Turkestan City Children's Hospital (Kazakhstan, Turkestan).

e-mail: baykeev88@list.ru

Phone number: +7 701 133 4212

TURMETOV IBADULLA ZHUSUPOVICH⁴

<https://orcid.org/0000-0002-7929-2485>

Candidate of Medical Sciences, senior lecturer.

Khoja Akhmet Yasawi International Kazakh-Turkish University

Faculty of Medicine, Department of "Surgical Diseases". (Kazakhstan, Turkestan).

e-mail: ibadulla.turmetov@ayu.edu.kz

Phone number: +7 702 125 9454

Nurlan N. Bekenov¹, Gulmira M. Datkayeva¹, Aigul O. Kylyshbaeva¹,
Aizhan O. Oralbek¹, Maya B. Maksut¹, Gulnara U. Zholdybaeva²,
Bakhyt S. Nyshanova³, Mahabbat P. Serikbaeva⁴

¹South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan

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

³City Diagnostic Center, Shymkent, Republic of Kazakhstan

⁴Regional Children's Hospital, Shymkent, Republic of Kazakhstan

THE EFFECT OF PROPER NUTRITION ON THE NORMALIZATION OF CARBOHYDRATE METABOLISM IN CHILDREN WITH DIABETES MELLITUS

Resume: Treatment of children with diabetes should be aimed at achieving the main goal - normalization of metabolic shifts and restoration of energy potential. The main methods of diabetes treatment are: diet therapy, insulin therapy, physical activity. The success of treatment ensures the consistency of all types of therapy among themselves, which largely depends on the patient's understanding of the nature of the disease and the ability to control its course. In insulin therapy, the leading importance is the normalization of carbohydrate metabolism, restoration of energy potential and imitation of the physiological profile of insulin secretion, which leads to the achievement of blood glucose values to near normal. Success in the treatment of diabetes provides consistency of all types of therapy among themselves, which largely depends on the patient's understanding of the severity of the disease and its control. The need for continuous improvement of insulin therapy is dictated by the high frequency of microvascular complications characteristic of diabetes mellitus.

Objective: to study the effect of proper nutrition on the normalization of carbohydrate metabolism in children with diabetes mellitus.

Results: The understanding of diet in diabetes is reduced to the need to exclude or limit high-carbohydrate foods and meals. Thus, when assessing the structure of the actual diet of diabetic patients, a significant imbalance in the consumption of certain nutrients was found. Nutrition of patients was characterized by reduced consumption of carbohydrates, insufficient amount of dietary fiber and a number of vitamins, high consumption of fats, primarily saturated fats. In confirmation of this, studies by foreign scientists have shown that a sharp reduction in the diet of diabetic patients carbohydrates - the most important energy substrate always leads to an increase in the consumption of another source of energy - fats. It has been established that the processes of assimilation of carbohydrates depend on many factors, which ultimately determine the differences in the glycemic potential of different products; the role of insulin therapy with ultrashort drugs in the prevention of early complications of diabetes mellitus in children has been assessed.

Conclusions: Despite the large number of studies available, the glycemic indexes of meals vary despite their similar sugar content of portions. Diabetes mellitus in children is a condition that contributes to an increase in the glycemic potential of foods and meals. A significant increase in the glycemic index in children with diabetes mellitus leads to a state of decompensation.

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

Н.Н. Бекенов¹, Г.М. Даткаева¹, А.О. Кылышбаева¹, А.О. Оралбек¹,
М.Б. Мақсұт¹, Г.У. Жолдыбаева², Б.С. Нышанова³, М.П. Серикбаева⁴

¹Оңтүстік Қазақстан медициналық академиясы,

Шымкент, Қазақстан Республикасы

²Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Шымкент, Қазақстан Республикасы

³Қалалық диагностикалық орталығы, Шымкент, Қазақстан Республикасы

⁴Облыстық балалар ауруханасы, Шымкент, Қазақстан Республикасы

ДҰРЫС ТАМАҚТАНУДЫҢ ҚАНТ ДИАБЕТІМЕН АУЫРАТЫН БАЛАЛАРДАҒЫ КӨМІРСУЛАР АЛМАСУЫН ҚАЛЫПҚА КЕЛТІРУГЕ ӘСЕРІ

Түйін: Қант диабетімен ауыратын балаларды емдеу негізгі мақсатқа - метаболикалық өзгерістерді қалыпқа келтіруге және энергетикалық әлеуетті қалпына келтіруге бағытталуы керек. Қант диабетін емдеудің негізгі әдістері: диеталық терапия, инсулин терапиясы, физикалық белсенділік. Емдеудің сәттілігі терапияның барлық түрлерінің бір-бірімен үйлесімділігін қамтамасыз етеді, бұл көбінесе науқастың аурудың табиғатын түсінуіне және оның ағымын бақылау қабілетіне байланысты. Инсулин терапиясында көмірсулар алмасуын қалыпқа келтіру, энергетикалық потенциалды қалпына келтіру және инсулин секрециясының физиологиялық профиліне еліктеу жетекші маңызға ие, бұл қандағы глюкоза мәндерінің қалыпты деңгейге жетуіне әкеледі. Қант диабетін емдеудегі жетістік терапияның барлық түрлерінің бір-бірімен үйлесімділігін қамтамасыз етеді, бұл көбінесе науқастың аурудың ауырлығын түсінуіне және оны бақылауға байланысты. Инсулин терапиясын үнемі жетілдіріп отыру қажеттілігі қант диабетіне тән микроваскулярлық асқинулардың жоғары жиілігіне байланысты.

Зерттеудің мақсаты: қант диабетімен ауыратын балалардағы көмірсулар алмасуын қалыпқа келтіруге дұрыс тамақтанудың әсерін зерттеу.

Нәтижелері: қант диабетіндегі диетаны түсіну көмірсуы жоғары тағамдар мен тағамдарды алып тастау немесе шектеу қажеттілігіне дейін азаяды. Осылайша, қант диабетімен ауыратын науқастардың нақты диетасының құрылымын бағалау кезінде белгілі бір қоректік заттарды тұтытуда айтарлықтай теңгерімсіздік анықталды. Пациенттердің тамақтануы көмірсулардың аз тұтынуымен, диеталық талшықтардың және бірқатар

дәрумендердің жеткіліксіздігімен, майлардың, ең алдымен қаныққан майлардың көп тұтынылуымен сипатталды. Мұны растау үшін шетелдік ғалымдардың зерттеулері қант диабетімен ауыратын науқастардың диетасының күрт төмендеуі көмірсулар - ең маңызды энергетикалық субстрат әрқашан энергияның басқа көзі - майларды тұтынудың артуына әкелетінін көрсетті. Көмірсулардың ассимиляциялану процестері көптеген факторларға тәуелді екендігі анықталды, олар сайып келгенде әртүрлі өнімдердің гликемиялық потенциалындағы айырмашылықтарды анықтайды; балалардағы қант диабетінің ерте асқынуларының алдын алудағы ультра қысқа препараттармен инсулин терапиясының рөлі бағаланды.

Қорытындылар: қол жетімді зерттеулердің көптігіне қарамастан, тағамның гликемиялық индекстері порциядағы қанттың бірдей мөлшеріне қарамастан ерекшеленеді. Балалардағы қант диабеті бұл тағамдар мен олардың тағамдарының гликемиялық әлеуетін арттыруға көмектесетін ауру. Қант диабетімен ауыратын балаларда гликемиялық индекстің айтарлықтай жоғарылауы декомпенсация жағдайына әкеледі

Түйінді сөздер: диеталық терапия, асқынулар, декомпенсация, бақылау, қант диабеті, инсулин, емдеу.

Н.Н. Бекенов¹, Г.М. Даткаева¹, А.О. Кылышбаева¹, А.О. Оралбек¹,
М.Б. Максұт¹, Г.У. Жолдыбаева², Б.С. Нышанова³, М.П. Серикбаева⁴

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

²Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави, г. Шымкент, Республика Казахстан

³Городской диагностический центр, г. Шымкент, Республика Казахстан

⁴Областная детская больница, г. Шымкент, Республика Казахстан

ВЛИЯНИЕ ПРАВИЛЬНОГО ПИТАНИЯ НА НОРМАЛИЗАЦИЮ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Резюме: Лечение детей с сахарным диабетом должно быть направлено на достижение главной цели - нормализацию метаболических сдвигов и восстановление энергетического потенциала. Основными методами лечения сахарного диабета являются: диетотерапия, инсулинотерапия, физическая активность. Успех лечения обеспечивает согласованность всех видов терапии между собой, что во многом зависит от понимания пациентом природы заболевания и способности контролировать его течение. В инсулинотерапии ведущее значение имеет нормализация углеводного обмена, восстановление энергетического потенциала и имитация физиологического профиля секреции инсулина, что приводит к достижению значений глюкозы в крови, близких к нормальным. Успех в лечении сахарного диабета обеспечивает согласованность всех видов терапии между собой, что во многом зависит от понимания пациентом тяжести заболевания и его контроля. Необходимость постоянного совершенствования инсулинотерапии продиктована высокой частотой микрососудистых осложнений, характерных для сахарного диабета.

Цель исследования: изучить влияние правильного питания на нормализацию углеводного обмена у детей с сахарным диабетом.

Результаты: понимание диеты при сахарном диабете сводится к необходимости исключить или ограничить продукты и приемы пищи с высоким содержанием углеводов. При оценке структуры фактического рациона больных сахарным диабетом был выявлен значительный дисбаланс в потреблении некоторых питательных веществ. Питание пациентов характеризовалось сниженным потреблением углеводов, недостаточным количеством пищевых волокон и ряда витаминов, высоким потреблением жиров, в первую очередь насыщенных. В подтверждение этого исследования зарубежных ученых показали, что резкое сокращение в рационе больных сахарным диабетом углеводов - важнейшего энергетического субстрата - всегда приводит к увеличению потребления другого источника энергии - жиров. Установлено, что процессы усвоения углеводов зависят от многих факторов, которые в конечном итоге определяют различия в гликемическом потенциале различных продуктов; оценена роль инсулинотерапии ультракороткими препаратами в профилактике ранних осложнений сахарного диабета у детей.

Выводы: Несмотря на большое количество доступных исследований, гликемические индексы блюд различаются, несмотря на одинаковое содержание сахара в порциях. Сахарный диабет у детей - это заболевание, которое способствует повышению гликемического потенциала продуктов и блюд из них. Значительное повышение гликемического индекса у детей с сахарным диабетом приводит к состоянию декомпенсации.

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

Introduction. Diabetes mellitus (DM) 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 complications of diabetes is chronic hyperglycemia and concomitant metabolic shifts: hyperlipidemia, increased lipid peroxidation, increased synthesis of glycosaminoglycans, activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, etc. Treatment of children suffering from diabetes should be aimed at achieving the main goal - normalization of metabolic shifts and restoration of energy potential. The main methods of diabetes treatment are: diet therapy, insulin therapy, physical activity.

The success of treatment ensures the consistency of all types of therapy with each other, which largely depends on the patient's understanding of the essence of the disease and the ability to monitor its course. In this regard, in recent years, patient education has been considered as another method of DM therapy.

DM therapy with insulin is by its nature substitutive. An indispensable condition for its success is the adequacy of the externally administered drug to endogenous hormone deficiency.

To date, the most optimal for patients with type 1 diabetes is intensified or basic bolus insulin therapy. Its meaning is to simulate the physiological mode of operation of the pancreas, which is achieved by using ultrashort insulin preparations with prolonged ones. Ultrashort insulin preparations administered before the main meals reproduce physiological postprandial hyperinsulinemia and thereby contribute to the reduction of postprandial hyperglycemia. Prolonged insulin preparations

administered 1 time (with a duration of action of up to 24 hours with a non-peak daily effect) per day mimic basal insulinemia [1,2,3,4].

However, it is not necessary to count on success when using insulin therapy alone. Firstly, the pharmacokinetics of commercial insulin preparations and the kinetics of endogenous insulin differ somewhat. The duration of action of ultrashort drugs also exceeds the lifetime of natural insulin by 1.5-2 hours. Secondly, the physiological mechanisms regulating glucose homeostasis are disrupted in diabetic patients. This makes it much more difficult to fulfill the basic rule of insulin therapy about the need to match the level of insulinemia to the level of glycemia in each period of time. Therefore, diabetes treatment in all cases should be combined with diet therapy - one of the most important factors in achieving compensation. In other words, diet therapy is designed to make up for the imperfection of diabetes replacement therapy [5,6,7].

Objective: to study the effect of proper nutrition on the normalization of carbohydrate metabolism in children with diabetes mellitus.

Results: the attitude to the diet in diabetes and the ideas about its content in different periods of the development of diabetology were different. So, in the pre-insulin era, the diet was based on a sharp restriction of carbohydrate food intake. The practice of excluding carbohydrates from the diet of diabetic patients was to be replaced by a physiological diet capable of covering energy costs, balanced in all the most important ingredients (proteins, fats, carbohydrates, mineral salts and vitamins). Compliance with this condition in children with diabetes would ensure their normal growth and full development [8,9,10].

In reality, often the understanding of the diet in diabetes is reduced to the need to exclude or limit high-carbohydrate foods and dishes.

Thus, when assessing the structure of the actual nutrition of diabetic patients, a significant imbalance in the consumption of individual nutrients was found. The patients' nutrition was characterized by a reduced intake of carbohydrates, an insufficient amount of dietary fiber and a number of vitamins in the diet, and a high level of fat intake, primarily saturated. In confirmation of this, studies by foreign scientists have shown that a sharp reduction in the diet of diabetic patients of carbohydrates - the most important energy substrate always leads to an increase in the consumption of another energy source - fats. At the same time, excessive intake of fats into the body not only in diabetic patients, but also in healthy people leads to a deterioration in carbohydrate metabolism, which is explained by a decrease in the sensitivity of peripheral tissues to insulin. And, on the contrary, the use of carbohydrates in physiological quantities leads to the stabilization of carbohydrate metabolism, contributes to the reduction of atherogenic lipid fractions in the blood. In addition, it is well known that a diet with an excessive fat content is a high risk factor for the development of macroangiopathies, which is especially important for diabetic patients, including children [11,12,13].

The data presented, indicating the adverse effect of excess fat intake on the body, indicate the inconsistency of recommendations for limiting carbohydrate intake in diabetic patients. The unreasonableness of such recommendations was also confirmed by the results of a study of the glycemic effects of some carbohydrate-containing products, for example, rice and pasta, which turned out to be low. The data presented, indicating the adverse effect of excess fat intake on the body, indicate the inconsistency of recommendations for limiting carbohydrate intake in diabetic patients. The unreasonableness of such recommendations was also confirmed by the results of a study of the glycemic effects of some carbohydrate-containing products, for example, rice and pasta, which turned out to be low.

To date, it has been established that the processes of carbohydrate assimilation depend on many factors that ultimately determine the differences in the glycemic potential of different foods and dishes.

Just over 30 years ago, it was believed that the level of postprandial glycemia depends only on the quantity and quality of carbohydrates contained in food. In other words, there was a firm belief that different foods with the same carbohydrate composition had the same glycemic effect. But in fact it turned out not to be so. As experimental studies have shown, the glycemic response to food is often far from what one would assume based only on the composition of its carbohydrates.

Studies conducted after the 80s of the last century, without rejecting the fact that postprandial glycemia primarily depends on the chemical composition and amount of carbohydrates in food, have also established the influence of a number of other factors on its level.

The results of these studies, in addition to confirming the well-known fact that simple (easily digestible) carbohydrates or monosaccharides (glucose, fructose, galactose, sucrose, maltose, lactose, etc.), rapidly absorbed in the intestine, cause a faster and higher rise in blood glucose after meals than polysaccharides, led to the emergence of a number of new ideas. In particular, a number of works claim that non-glucose carbohydrates of food (i.e. formed in the process of gluconeogenesis) only show their glycemic effect when there is little glucose in food. In other words, in the presence of glucose, fructose, amino acids, etc., substances that form the basis of gluconeogenesis, are more converted into glycogen than into free glucose. The authors draw attention to the fact that products with a high starch content, i.e. ultimately glucose, have a higher glycemic potential, and those with a high fructose (fruit) or galactose (dairy products) have a minimal one. It is also shown that the digestibility of starch depends on its nature. It is proved that starch with a high content of amylopectin is digested more easily than starch with a predominant content of amylose, which is explained by the branching of the amylopectin molecule and its greater availability for the action of enzymes. These differences in the structure of starch are reflected in its glycemic effect: modified corn starch containing 75% amylopectin caused a greater increase in glucose and insulin levels in the blood of a healthy person than modified corn starch containing 75% amylose. The high content of amylose explains the lower glycemic effect of legume starch compared to cereal starch.

The glycemic effect of starch also depends on the presence of dietary fiber in the product [14,15,16].

Dietary fiber (DF) is a large group of polymeric substances of plant origin that are not digested by digestive enzymes. Most DF has a polysaccharide structure. DF includes: cellulose, hemicellulose, pectin, cereals, gums, mucus, guar, lignin, etc. For a long time, DF was considered useless ballast, and therefore a number of refined products were developed that were completely exempt from them - sugar, confectionery, fine flour, clarified fruit and vegetable juices. Today, they account for up to 70% of the caloric content of the daily diet of the population of highly developed countries. Such a diet, combined with a decrease in the consumption of cereals, vegetables, bread made from coarse flour, has led to a significant deficit of DF in the diet of modern man. It has been proven

that the lack of DF is a risk factor for a number of diseases - colon cancer, cholelithiasis, obesity, diabetes, coronary heart disease, varicose veins and thrombosis of the lower extremities, etc.

The special physico-chemical properties of DF determine their high medical and biological value. One of the important properties of DF is the ability to retain water. So, 1 gram of food bran holds 5,5 grams of water. The ability of DF to retain water provides colon peristalsis, the formation of fecal masses, and a decrease in intracavitary pressure.

It is believed that DF binds from 10 to 60% of heterocyclic amines that cause the development of intestinal tumors. It is also assumed that they block the estrogen receptors of the mammary epithelium and therefore are important in the prevention of breast cancer.

Among the properties characteristic of DF, their sorption capacity is called. In particular, DF isolated from grape processing products bind phenol, lead, and nitrates. According to the staff of the Kiev Institute of Radiation Medicine, DF is the most effective means to prevent the accumulation of radionuclides of cesium and strontium.

DF have a significant effect on the processes of bile excretion. Due to the absorption and excretion of a significant amount of bile acids, cholesterol, phospholipids from the body, and an increase in the motor activity of the gallbladder, they contribute to a decrease in the lithogenicity of bile. The effect of DF on the metabolism of bile acids is associated with their hypocholesterolemic effect, which is manifested by a decrease in the blood level of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol and very low-density lipoprotein cholesterol. The cholesterol content of high-density lipoproteins at the same time either increases slightly or does not change, which contributes to a decrease in the atherogenicity coefficient. The positive effect of DF on lipid metabolism is also associated with a decrease in the absorption of lipids in the small intestine, a decrease in the synthesis of phospholipids and cholesterol in the jejunum, suppression of the synthesis of cholesterol and lipoproteins in the liver. DF is attributed to a thrombolytic effect. A negative correlation was also found between the consumption of cereal DF and the level of blood pressure. The hypotensive effect of DF is explained by the effect on lipid metabolism described above, a decrease in sodium absorption in the small intestine, a decrease in the production of gastrointestinal hormones - gastric inhibitory polypeptide, vasoactive intestinal polypeptide, intestinal pancreatic glucagon [17,18,19].

Hypolipidemic, thrombolytic, antihypertensive effects of dietary fibers justify the expediency of their use in the prevention and treatment of pathology of the cardiovascular system, widespread in diabetic patients.

The positive effect of DF on the metabolism of diabetic patients is associated, among other things, with their hypoglycemic effect.

Studies aimed at identifying the effect of DF on various types of metabolism in DM mainly concern patients with type 2. Their results are difficult to systematize both because of the differences in the subjects of research, and because of the inconsistency of the results obtained. Thus, some authors point to the hypoglycemic and hyperinsulinemic effect of psyllium fibers, hypolipidemic and hypoglycemic effect of pectin and guar. Other researchers, when studying guar, observed only its hypocholesterolemic effect. Still others say that only pectin and gums have a hypoglycemic effect, and this effect is much weaker in cellulose and wheat bran. At the same time, cellulose increased the activity of glycogen synthesis processes in the experiment. Wheat bran had a beneficial effect on both basal and postprandial glycemia, however, their enrichment with lignin and microcrystalline cellulose reduced this effect. Oat bran is credited with the ability to stimulate the early peak of insulin secretion and reduce the severity of post-food glycemia [20].

Studies indicate that inclusion of DF in the diet of patients with type 2 diabetes results in decreased hyperinsulinemia, reduced need for exogenous insulin and oral sugar-lowering medications.

One study examined the effect of guar gum on the course of type 1 diabetes. It has been found that guar can reduce the postprandial glycemic response, cholesterol levels in the blood and the need for insulin.

The mechanisms of the effect of DF on carbohydrate metabolism are diverse and have not been fully studied. There is information in the literature about the slowing down of food evacuation from the stomach to the duodenum under the influence of DF, inhibition of the absorption of monomers, which also indicates the value of "slowing down the transit time of intestinal contents through the colon, which reduces the area of glucose contact with the mucosa and, consequently, the rate of its absorption." The importance of other mechanisms is also noted: slowing the release of glucose from the viscous intestinal contents, reducing the activity of food amylases, suppressing the production of glucagon, increasing the sensitivity of peripheral tissues to insulin [21,22].

Thus, the conducted studies indicate that the real way to improve control over the course of diabetes is to increase the proportion of fibrous foods in the diet of patients. In addition, they gave grounds for proposals to introduce products enriched with fibrous fiber (bran, pectin, dietary fibrous fibers) into the diet of a diabetic patient. However, it is known that the latter are effective only if their amount for each reception is at least 15-20 g. Such amounts not only worsen the taste of food, but also cause patients to experience abdominal pain, dyspeptic disorders. An alternative to the use of these dietary supplements is the widespread use of natural dietary supplements, that is, plant foods that have a beneficial effect on the course of diabetes and are well tolerated by patients.

In addition to the presence of DF, the "physical" form of some foods has a significant effect on glycemia after eating. In studies conducted on healthy people, it was found that food from wheat grains of varying degrees of grinding caused the greater the glycemic and insulin reaction, the more significant the destruction of the grain was: whole grains < crushed grains < coarse flour < fine flour.

At the same time, the same experiments with corn grain products revealed differences only in the insulin reaction. As for similar oat products, there were no differences in either the glucose or insulin reaction: at all degrees of grinding, the effect was approximately the same.

The effect of the method of processing the initial products on the blood glucose content after eating has also been established. So, post-food glycemia after eating vegetable and fruit purees prepared with a mixer is higher than those obtained manually. It is also known that the increase in the glycemic effect of starchy foods is promoted by their heat treatment, which causes a violation of the starch structure. Raw starch is represented by granules consisting of amylose and amylopectin molecules connected by hydrogen bonds. It is insoluble in water and therefore little susceptible to the action of hydrolytic enzymes. When heated in the presence of water, starch granules swell and disintegrate (gelatinization), which makes it accessible to the effects

of amylases. The degree of gelatinization of starch directly depends on the severity of the rise in glucose and insulin levels in the blood after taking it [23,24,25].

A complex of factors is usually used in the preparation of ready-made and semi-finished food products that are widely used today: mechanical destruction, exposure to high temperature, high pressure, repeated drying, etc. Previously, there was an opinion that the more food is processed, the higher its glycemic effect. And in fact, a comparison of 6 such products from rice, corn and potatoes with products prepared at home in the usual way revealed their higher glycemic effect.

However, more recent developments have shown that the use of modern technological processes of grain processing does not always contribute to an increase in the glycemic potential of products. It turned out that the exclusion of exposure to high pressure helps to reduce the glycemic effect of some products. We are talking about extruded ("extrusion" - squeezing softened material through holes of a certain cross-section) products from rye and buckwheat, as well as micronized barley and rye flakes, which, as it turned out, have a low glycemic index, which indicates the possibility of their use in the diet therapy of diabetic patients.

The blood glucose level after a meal is also affected by the presence of components other than carbohydrates in food, namely proteins and fats. In particular, it is assumed that proteins form protein starch complexes with carbohydrates that inhibit the breakdown of carbohydrates. The addition of fat to carbohydrate foods in healthy volunteers led to stimulation of gastric inhibitory polypeptide secretion, which, by increasing insulin secretion, contributed to a decrease in post-food glycemia. The hypoglycemic effect of insulin has been proven in the scientific works of foreign scientists.

The authors showed that the addition of jerusalem artichoke to food, which contained a large amount of inulin, both in raw form (salads) and in the form of puree helps to reduce postprandial glycemia.

In addition to these factors, the availability of starch to enzymes is influenced by the histological features of the plant cell. Thus, the strong cell shell of legumes physically prevents the swelling of starch entering their structure. The rate of hydrolysis of starch of different varieties of boiled peas, beans and lentils ranges from 15 to 60% of the rate of hydrolysis of rice starch. Preliminary grinding of beans increases this figure to 90-100%.

Anti-nutrients contained in some foods (tannins, protein starch, etc.) slow down the absorption of carbohydrates, as well as slow food intake. The thoroughness of chewing has the opposite effect: the more thoroughly the food is chewed, the higher the post-food glycemia.

It is also noted that the glycemic effect of food directly depends on the rate of emptying of the gastrointestinal tract. In an experiment conducted on healthy volunteers, it was shown that both by the rate of gastric emptying and by the magnitude of the glycemic effect, the products subjected to the study can be arranged in descending order as follows: *mashed potatoes* > *bread* > *rice* > *pasta*.

The above indicates that the amount of post-food glycemia largely depends on the functional state of the gastrointestinal tract [26,27].

The glycemic response of the food taken may be affected by the carbohydrate content of the food taken a few hours before the study. There are studies that show that the glycemia after a standard lunch or breakfast was the higher, the more carbohydrates the previous meal contained.

So, the literature data indicate that the glycemic effect of the product is due to many factors. However, the quality of carbohydrates (simple-monosaccharides or complex - starch) and the presence of DF have the greatest influence on this indicator.

From these positions, the authors recommend the following products to patients with diabetes mellitus as carbohydrate. First of all, it is bread made from coarse flour, containing up to 2,5 g of fiber per 100g. It is also recommended to use cereals such as oatmeal, buckwheat, pearl barley, corn, millet, 100g of which contains up to 1,5-2,0g of dietary fiber. Of vegetables, tomatoes, cucumbers, greens, cauliflower, turnips, radishes, pumpkin, zucchini, eggplants containing up to 1,5-1,7g of fiber in 100g, as well as carrots, beets, green peas with a fiber content of up to 1,5-1,6g. Legumes (peas, beans, soy) are recommended, which differ not only in the high content of dietary fiber (up to 1,7 g per 100g), but also in the presence of protein.

From fruits and berries, patients with diabetes are shown raspberries, currants, strawberries, cranberries, blueberries, apples, oranges, grapefruits containing a minimum amount of carbohydrates and a sufficient amount of dietary fiber. Moreover, carbohydrates in them are represented not by glucose and sucrose, but by fructose, which is twice as weak as the first affects the level of glucose in the blood [28,29].

Glycemic indices and methods of their determination.

As mentioned earlier, the glycemic effects of products depend on a number of factors and vary in a wide range. Studies conducted on healthy young volunteers showed the following: if the hypothetical glycemic glucose coefficient is 100%, then the same indicator for vegetables is 70-75%, for cereals and bread products – 60-70%, for dry beans - 32%, for a regular breakfast – 65-70%.

An indicator reflecting the degree of glycemic elevation after taking a particular product is called the glycemic index (GI). It was proposed in 1981 by a group of Canadian scientists.

In their opinion, GI is a mathematical expression of the ratio of the area under the glycemic curve obtained by controlling blood sugar after consuming the product under study (A) to the area under the glycemic curve obtained by controlling blood sugar after the introduction of an equivalent glucose solution or another selected standard, for example, white bread (B), and is expressed as a percentage:

$$GI = (A:B) \times 100\%$$

Usually, food with a low GI leads to a slow, mild, but prolonged increase in blood glucose levels. Foods with high GI lead to a rapid rise in blood glucose and are effective in relieving hypoglycemia. When assessing the GI of various products and dishes, foreign scientists suggested taking such a volume of a product or dish for research so that the sugar value of the studied dish was 75g, that is, the content of all carbohydrates and 50% protein in the food.

These differences are explained, on the one hand, by the breakdown of the physiological mechanisms of glycemic regulation in diabetic patients, on the other - by the limited capabilities of insulin therapy, which does not allow to fully simulate the work of β cells. Moreover, judging by the literature data, the dynamics of glycemia even in healthy people when testing the same dish has significant individual differences. Therefore, of course, it should not be surprising to report that the probability of such differences increases in diabetic patients. The authors explain their presence by different levels of compensation for the

disease, as well as the influence of specific complications. Nevertheless, knowledge of the GI of carbohydrate-containing foods allows at least tentatively to solve the issues of their differentiated inclusion in the diet of diabetic patients. An analysis of the available literature allowed us to establish that the well-known studies of GI mainly concern individual products and monocomponent dishes.

There is also data on the evaluation of G and combined dishes prepared by simply mixing in equivalent amounts of two carbohydrate-containing products. The GI of such dishes corresponded to the average value of the GI of the mixed components. As for the GI of dishes prepared from several products by heat treatment, such studies are unknown to us [30,31].

A number of factors affect the glycemic effect of food and dishes, scientists propose to classify them by significance, highlighting the factors of the 1st and 2nd series. The authors suggest that the following factors should be attributed to the 1st row: chemical composition and physical properties of the product, digestibility, individual glucose tolerance. The factors of the 2nd order include the method of cooking, the speed of its intake, the effect of previously taken food [32,33].

Thus, judging by the literature data, despite the fact that diet therapy is considered the basic method of treating diabetes, some questions concerning the expediency and possibility of using high-carbohydrate dishes by patients remain unresolved. The solution of these issues is inextricably linked with the determination of the glycemic potential of popular foods and dishes among the population. Today, the pharmaceutical industry produces insulin preparations that allow to imitate the natural secretion of insulin to a greater extent than 20-25 years ago. We are talking about the so-called ultrashort drugs (Humalog, Apidra), as well as prolonged insulins with a peak-free effect (Lantus, Levomir). Without a doubt, a higher level of compensation for the disease against the background of the use of these insulin preparations cannot but positively affect the value of the glycemic index.

Conclusion: Despite the large number of available studies, the glycemic indices of dishes, despite their identical sugar value of portions, differ. Diabetes mellitus in children is a condition that contributes to an increase in the glycemic potential of foods and dishes. A significant increase in the glycemic index in children with diabetes mellitus is caused by a state of decompensation. The use of ultrashort insulin preparations in these children helps to reduce the glycemic index of foods and dishes. The existing recommendations on the expediency of excluding or limiting the consumption of products with a high glycemic index by children with diabetes mellitus require revision. By analyzing the results obtained on the glycemic potential, products consumed by the population can be included in materials used in the education of diabetic patients.

REFERENCES

- 1 Kakleas K., Kandyla B., Karayianni C., Karavanaki K. Psychosocial problems in adolescents with type 1 diabetes mellitus. Problèmes psychosociaux des adolescents atteints de diabète de type 1 (DT1) // *Diabetes & Metabolism*. 2009, vol. 35, p. 339–350. DOI:[10.1016/j.diabet.2009.05.002](https://doi.org/10.1016/j.diabet.2009.05.002)
- 2 Kapellen T., Müther S., Schwandt A., Grulich-Henn J., Schenk B., Schwab, K. Transition to adult diabetes care in Germany-High risk for acute complications and declining metabolic control during the transition phase // *Pediatric Diabetes*. 2018; 19 (6): 1094-1099. DOI:[10.1111/pedi.12687](https://doi.org/10.1111/pedi.12687)
- 3 Karishma A. Datye, Daniel J. Moore, William E. Russell, Sarah S. Jaser A 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. DOI:[10.1007/s11892-015-0621-6](https://doi.org/10.1007/s11892-015-0621-6)
- 5 Mirrahihi A, Chiavaroli L, Srichaikul K, et al. The role of glycemic index and glycemic load in cardiovascular disease and its risk factors: a review of the recent literature. *Curr Atheroscler Rep* 2014;16:381. DOI:[10.1007/s11883-013-0381-1](https://doi.org/10.1007/s11883-013-0381-1)
- 6 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. DOI:[10.1007/s11892-012-0253-z](https://doi.org/10.1007/s11892-012-0253-z)
- 7 Nicolai A. Lund-Blix, Fran Dong, Karl Mårild, Jennifer Seifert, Anna E. Barón, Kathleen C. Waugh, Geir Joner, Ketil Størdal, 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. DOI:[10.2337/dc18-2315](https://doi.org/10.2337/dc18-2315)
- 8 Nicole K. Gibbings, Paul A. Kurdyak, Patricia A. Colton and Baiju R. Shah Diabetic Ketoacidosis and Mortality in People With Type 1 Diabetes and Eating Disorders // *Diabetes Care* 2021 Aug; 44 (8): 1783-1787. DOI:[10.2337/dc21-0517](https://doi.org/10.2337/dc21-0517)
- 9 Thomas DE, Elliott EJ. The use of low-glycaemic index diets in diabetes control. *Br J Nutr* 2010; 104:797-802. DOI:[10.1017/S0007114510001534](https://doi.org/10.1017/S0007114510001534)
- 10 Vigiuliouk 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. DOI:[10.1094/CFW-63-4-0158](https://doi.org/10.1094/CFW-63-4-0158)
- 11 Samoilova Yu.G., Filippova T.A., Oleinik O.A., Kudlai D.A., Sivolobova T.V. Diagnostic significance of autoantibodies in childhood carbohydrate metabolism disorders. *Pediatrics*. 2020; 99 (4): 209-218. DOI:[10.24110/0031-403x-2020-99-4-209-218](https://doi.org/10.24110/0031-403x-2020-99-4-209-218)
- 12 Surkova E.V. Significance of Certain Psychological Factors in Control and Treatment diabetes mellitus. *Probl. endocrinology*. 2004; 50 (1): 44–47. DOI:[10.14341/probl113305](https://doi.org/10.14341/probl113305)
- 13 Yanovskaya E.Yu., Odud E.A., Lopenko V.I., Zhuleva L.Yu., Timofeev A.V. Assessment of the risk of type 1 diabetes mellitus in children with borderline fasting hyperglycemia by determining autoantibodies to islet cells // *Problems of endocrinology*. 2005.T.51, No.1.P.25–27. DOI:[10.14341/probl200551125-27](https://doi.org/10.14341/probl200551125-27)
- 14 Bantle J.P., Wylie-Rosett J., Albright A.L. et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2008 Jan; 31 Suppl 1: S.61-78. DOI:[10.2337/dc08-S061](https://doi.org/10.2337/dc08-S061)
- 15 Blaauw R. The use of specialised enteral formulae for patients with diabetes mellitus. *S Afr J Clin Nutr*. 2010; 23(1): Supplement: S.55-S7. DOI:[10.1080/16070658.2010.11734272](https://doi.org/10.1080/16070658.2010.11734272)
- 16 Blasetti A., Di Giulio C., Tocco A. M., Verrotti A., Tumini S., Chiarelli F, Altobelli E. Variables associated with severe hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes: a population-based study. Published February 1, 2011.Vol. 12, Issue 1; p. 4–10. DOI:[10.1111/j.1399-5448.2010.00655.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2010.00655.x)

- 17 Clara Y. Ye., Thor C. Jeppson, Ellen M. Kleinmaus, Harald M. Kliems, Jennifer M. Schopp, MA, Elizabeth D. Cox. Outcomes That Matter to Teens With Type 1 Diabetes // *Diabetes Educ.* 2017 Jun; 43 (3): 251–259. Published online 2017 Mar 21. DOI:[10.1177/0145721717699891](https://doi.org/10.1177/0145721717699891)
- 18 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. DOI:[10.1111/pedi.12295](https://doi.org/10.1111/pedi.12295)
- 19 David M. Maahs The persistent challenge of diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type 1 diabetes // *The Journal of Pediatrics* May 2020. Volume 221 (Cover date: June 2020) Pages 1-3. DOI:[10.1016/j.jpeds.2020.04.032](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.04.032)
- 20 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. DOI:[10.1111/pedi.12737](https://doi.org/10.1111/pedi.12737)
- 21 Dorit Koren, MD, MTR; Lynne L. Levitsky, MD Type 2 Diabetes Mellitus in Childhood and Adolescence // *Pediatr Rev* (April 2021) 42 (4): 167–179. DOI:[10.1542/pir.2019-0236](https://doi.org/10.1542/pir.2019-0236)
- 22 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. DOI:[10.2337/dc21-0304](https://doi.org/10.2337/dc21-0304)
- 23 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. DOI:[10.2337/dc16-1729](https://doi.org/10.2337/dc16-1729)
- 25 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland // *Journal Of The Diabetes Poland.* 2020; № 1. Vol. 9-12. DOI:[10.5114/ctd/160061](https://doi.org/10.5114/ctd/160061)
- 26 Ismail-Beigi F. Clinical practice. Glycemic management of type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2012 Apr 5;366(14):1319-27. DOI:[10.1056/NEJMc1013127](https://doi.org/10.1056/NEJMc1013127)
- 27 ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. Psychological care of children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2009; 10 (Suppl. 12): 175–184. DOI:[10.1111/pedi.13428](https://doi.org/10.1111/pedi.13428)
- 28 Iyengar J., Thomas I. H., Soleimanpour S. A. Transition from pediatric to adult care in emerging adults with type 1 diabetes: a blueprint for effective receivership // *Clin Diabetes Endocrinol.* 2019; 5,3;1-7. DOI:[10.1086/s40842-019-0078-7](https://doi.org/10.1086/s40842-019-0078-7)
- 29 Janejira Sae-wong, Bundit Chaopathomkul , Taninee Sahakitrungruang The Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Its Risk Factors in Children and Young Adults with Type 1 Diabetes Mellitus // *The Journal of Pediatrics* October 2020. Volume 230 (Cover date: March 2021) Pages 32-37. DOI:[10.1016/j.jpeds.2020.10.043](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.10.043)
- 30 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. DOI:[10.1097/MOP.0b013e32833a46a7](https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32833a46a7)
- 31 Druk I.V., Baranova A.A., Ovsyannikova A.K. Description of clinical cases of the familial form of diabetes mellitus HNF1A-MODY // *Attending Physician.* 2020; 12 (23): 35-40. DOI:[10.26295/OS.2020.13.48.008](https://doi.org/10.26295/OS.2020.13.48.008)
- 32 Ivanova A.A., Voevoda M.I., Shakhtshneider E.V., Ovsyannikova A.K., Mikhailova S.V., Astrakova K.S., Voevoda S.M., Rymar O.D. Molecular genetics of mature diabetes in young people // *Therapeutic archive.* 2016; 88 (4): 117-124. DOI:[10.17116/terarkh2016884117-124](https://doi.org/10.17116/terarkh2016884117-124)
- 34 Peterkova VA, Taranushenko TE, Kiseleva NG Disorders of carbohydrate metabolism in children: hyperglycemia and diabetes mellitus in the practice of a pediatrician // *Medical Council.* 2017. No. 1. P. 220–224. DOI:[10.21518/2079-701X-2017-1-220-224](https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-220-224)
- 35 Platonov V.V., Skorodok Yu.L., Plotnikova E.V., Patrakeeva E.M., Dubinina T.A. "Out of sight - out of mind?" 2021; 3 (24): 16-19. DOI:[10.51793/OS.2021.24.3.003](https://doi.org/10.51793/OS.2021.24.3.003)
- 36 Recommendations for diabetes, prediabetes and cardiovascular disease. EASD / ESC // *Russian Journal of Cardiology.* 2014. No. 3 (107). S. 7–61. DOI:[10.15829/1560-4071-2014-3-7-61](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-3-7-61)

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 представителями. 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:

Nurlan N. Bekenov, candidate of Medical Sciences, teacher of the Department "General Practitioner -1", South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Kazakhstan, E-mail: 87015262612@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1176-4052>

Gulmira M. Datkayeva, head of the Department of "General Practitioner-1", Candidate of Medical Sciences, South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Kazakhstan, E-mail: dat.g@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8572-841X>

Aigul O. Kylyshbaeva, teacher of the Department "General Practitioner -1", South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Kazakhstan, E-mail: Gp6@mail.ru

<https://orcid.org/0009-0003-3400-4675>

Aizhan O. Oralbek, teacher of the Department "General Practitioner-3", South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Kazakhstan

<https://orcid.org/0009-0009-9974-1020>

Maya B. Maksut, teacher of the Department "General Practitioner -1", South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Kazakhstan

<https://orcid.org/0009-0008-3418-5628>

Gulnara U. Zholdybaeva, teacher of the Department "General Practitioner -2", Khoja Ahmed Yassawi International Kazakh-Turkish University, г. Шымкент, Shymkent, Kazakhstan, <https://orcid.org/0009-0002-9084-7864>

Bakhyt S. Nyshanova, endocrinologist, City Diagnostic Center, Shymkent, Kazakhstan, <https://orcid.org/0009-0005-3199-3230>

Mahabbat P. Serikbaeva, endocrinologist, Regional Children's Hospital, Shymkent, Kazakhstan, <https://orcid.org/0009-0005-9615-5641>

Авторлар туралы мәліметтер:

Бекенов Нурлан Нургалиевич, медицина ғылымдарының кандидаты, «Жалпы тәжірибелі дәрігер-1» кафедрасының доцент м.а., Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Шымкент, Қазақстан, e-mail: 87015262612@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1176-4052>

Даткаева Гульмира Маханбетовна, «Жалпы тәжірибелі дәрігер-1» кафедрасының меңгерушісі, медицина ғылымдарының кандидаты, Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Шымкент, Қазақстан,

<https://orcid.org/0000-0001-8572-841X>

Кылышбаева Айгуль Орынбасаровна, «Жалпы тәжірибелі дәрігер-1» кафедрасының оқытушы, Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Шымкент, Қазақстан, тел.: 8-701-740-18-87, <https://orcid.org/0009-0003-3400-4675>

Оралбек Айжан Оралқызы, «Жалпы тәжірибелі дәрігер-3» кафедрасының оқытушы, Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Шымкент, Қазақстан

тел.: 8-707-310-82-82, <https://orcid.org/0009-0009-9974-1020>

Максут Мая Багдатқызы, «Жалпы тәжірибелі дәрігер-1» кафедрасының оқытушы, Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Шымкент, Қазақстан,

<https://orcid.org/0009-0008-3418-5628>

Жолдыбаева Гулнара Умирзаковна, «Жалпы тәжірибелі дәрігер-2» кафедрасының оқытушы, Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Шымкент, Қазақстан, тел.: 8-701-740-18-87, <https://orcid.org/0009-0002-9084-7864>

Нышанова Бахыт Сабыровна, дәрігер-эндокринолог, Қалалық диагностикалық орталығы, Шымкент, Қазақстан, тел.: 8-702-668-29-70, <https://orcid.org/0009-0005-3199-3230>

Серикбаева Махаббат Пердибековна, дәрігер-эндокринолог, Облыстық балалар ауруханасы, Шымкент, Қазақстан, тел.: 8-778-997-20-35,

<https://orcid.org/0009-0005-9615-5641>

Сведения об авторах:

Бекенов Нурлан Нургалиевич, кандидат медицинских наук, доцент 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>

Даткаева Гульмира Маханбетовна, к.м.н., доцент, заведующая кафедрой ВОП – 1, Южно-Казахстанская медицинская академия, г. Шымкент, Казахстан, <https://orcid.org/0000-0001-8572-841X>

Кылышбаева Айгуль Орынбасаровна, преподаватель кафедры Общей врачебной практики – 1, Южно-Казахстанской медицинской академии,

г. Шымкент, Республика Казахстан, тел.: 8-701-740-18-87, <https://orcid.org/0009-0003-3400-4675>

Оралбек Айжан Оралқызы, преподаватель кафедры ВОП – 3, Южно-Казахстанская медицинская академия, г. Шымкент, Республика Казахстан

тел.: 8-707-310-82-82, <https://orcid.org/0009-0009-9974-1020>

Максут Мая Багдатқызы, преподаватель кафедры ВОП – 1, Южно-Казахстанская медицинская академия, г.Шымкент, Казахстан

<https://orcid.org/0009-0008-3418-5628>

Жолдыбаева Гулнара Умирзаковна, преподаватель кафедры ВОП – 2, Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Яссави, г. Шымкент, Республика Казахстан, тел.: 8-701-740-18-87, <https://orcid.org/0009-0002-9084-7864>

Нышанова Бахыт Сабыровна, врач-эндокринолог, Городской диагностический центр, г. Шымкент, Республика Казахстан,

тел.: 8-702-668-29-70, <https://orcid.org/0009-0005-3199-3230>

Серикбаева Махаббат Пердибековна, врач-эндокринолог, Областная детская больница, г. Шымкент, Республика Казахстан, тел.: 8-778-997-20-35,

<https://orcid.org/0009-0005-9615-5641>

Получена: 10.02.2024 Принята: 29.05.2024 Опубликовано online: 29.06.2024

УДК 616-007-053.1

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.93.99.017](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.93.99.017)

А.А. Амангельдиева^{1,2}, **Р.З. Боранбаева**³, **Г.К. Абдилова**¹
Научный центр педиатрии и детской хирургии¹
Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова²
МедИнвестГрупп Казахстан³
Алматы, Казахстан

СЛУЧАЙ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ БОЛЕЗНИ ГОШЕ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ ИМИГЛЮЦЕРАЗОЙ

Резюме: Описан клинический случай болезни Гоше (БГ) 1 типа у пациента, резистентного к ферментозаместительной терапии (ФЗТ). Наиболее частой причиной прогрессирующей инвалидизации при БГ 1 типа является мультисистемное поражение органов и тканей [1,2,3,4]. Современное лечение БГ заключается в назначении пожизненной ФЗТ препаратами рекомбинантной имиглюцеразы, что позволяет предотвратить необратимые повреждения жизненно важных органов, значительно улучшить качество жизни больного [5,6,7,8]. Однако имеются исследования, где у пациентов с БГ, получавших имиглюцеразу, развиваются антитела, которые могут ингибировать активность фермента и снижать эффективность терапии [9,10,11]. Цель данной публикации представить кейс пациента с отсутствием положительного ответа на ФЗТ. К сожалению, такие редкие случаи встречаются, требуют внимания, анализа с целью их раннего выявления и быстрого решения вопросов доступности альтернативных лекарственных средств.

Пациент находился под наблюдением в Научном центре педиатрии и детской хирургии с 2010 по 2023 годы. Были изучены все амбулаторные и стационарные медицинские карты пациента, оценивались показатели лабораторных и инструментальных методов исследования (общие анализы крови, УЗ исследования, рентгенодиагностика, МРТ, денситометрия и др.), определение уровня фермента β-D-глюкозидазы и молекулярно – генетическое исследование.

Применение в течение 10 лет ФЗТ у пациента с БГ мужского пола не дало положительного терапевтического эффекта и способствовало прогрессированию патологии даже при увеличении дозы препарата. В данном случае не исключается выработка ингибирующих антител к кислой β-глюкозидазе, что требует перехода на альтернативный ферментный препарат Велаглюцеразу.

Ключевые слова: болезнь Гоше, глюкоцереброзидаза, ферментозаместительная терапия, резистентность, гепатоспленомегалия, анемия, костная ткань.

А.А. Амангельдиева^{1,2}, **Р.З. Боранбаева**³, **Г.К. Абдилова**²
Педиатрия және Балалар Хирургиясы ғылыми Орталығы¹
С. Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті²
"MedInvestGroup Kazakhstan"³
Алматы, Қазақстан

ҰЗАҚ ИМИГЛЮЦЕРАЗАМЕН ЕМ ГОШЕ АУРУЫНЫҢ ӨРШУ ЖАҒДАЙЫ

Түйін: Ферментті алмастыру еміне (ФАЕ) төзімді науқаста Гоше ауруының (ГА) 1 типті клиникалық жағдайы сипатталған. ГА 1 тип прогрессивті мүгедектіктің ең көп тараған себебі көп жүйелі ағзалар мен тіндердің зақымдануы [1,2,3,4]. ГА-ң заманауи емі өмірлік маңызды ағзалардың қайтымсыз зақымдануын болдырмауға және науқастың өмір сүру сапасын едәуір жақсартуға мүмкіндік беретін рекомбинантты имиглюцераза дәрімен өмір бойы енгізуден тұрады [5,6,7,8]. Дегенмен, имиглюцеразаны қабылдайтын ГА бар емделушілерде фермент белсенділігін тежейтін және емнің тиімділігін төмендететін антиденелер пайда болатын зерттеулер бар [9,10,11]. Бұл басылымның мақсаты-ФАЕ-ге оң әсері жоқ науқастың жағдайын ұсыну. Өкінішке орай, мұндай сирек жағдайлар орын алады және оларды ерте анықтау, сонымен қатар балама дәрілердің қолжетімділігін тез жою үшін назар аударуды және талдауды қажет етеді.

Науқас 2010 жылдан 2023 жылға дейін Педиатрия және Балалар Хирургиясы Ғылыми Орталығында бақылауда болды. Науқастың барлық амбулаториялық және стационарлық медициналық карталары, зертханалық және аспаптық зерттеу әдістерінің көрсеткіштері (жалпы қан анализі, ультрадыбыстық зерттеу, рентгендік диагностика, МРТ, денситометрия және т.б.) зерттелді.), β-D-глюкозидаза ферменттерінің деңгейін анықтау және молекулярлық-генетикалық зерттеу бағаланды.

ГА бар ер пациентте 10 жыл бойын ФАЕ қолдану оң емдік әсер бермеді және дәрілік зат өлшемнің жоғарылауымен де патологияның өршуіне ықпал етті. Бұл жағдайда β-глюкозидаза қышқылына ингибиторлық антиденелердің түзілуін жоққа шығаруға болмайды, бұл велаглюцераза ферментінің балама дәріге ауысуды қажет етеді.

Түйінді сөздер: Гоше ауруы, глюкоцереброзидаза, ферменттерді алмастыру емі, төзімділік, гепатоспленомегалия, анемия, сүйек тіндері.

A.A. Amangeldiyeva¹, **R.Z. Boranbaeva**³, **G.K. Abdilova**^{1,3}
Scientific Centre of Pediatrics and Children's Surgery¹
Asfendiyarov Kazakh National Medical University²
MedInvestGroup Kazakhstan³
Almaty, Kazakhstan

A CASE OF GAUCHER DISEASE PROGRESSION WITH LONG-TERM TREATMENT WITH IMIGLUCERASE

Resume: A clinical case of Gaucher's disease (GD) type 1 in a patient resistant to enzyme replacement therapy (ERT) is described. The most frequent cause of progressive disability in type 1 GD is multisystem organ and tissue damage [1,2,3,4]. Modern treatment of GD consists in the administration of lifelong ERT with recombinant imiglucerase preparations, which allows preventing irreversible damage to vital organs and significantly improving the patient's quality of life [5,6,7,8]. However, there are studies where patients with GD receiving imiglucerase develop antibodies that can inhibit the enzyme activity and reduce the effectiveness of therapy [9,10,11]. The aim of this publication is to present a case of a patient with no positive response to ERT. Unfortunately, such rare cases occur and require attention and analysis in order to detect them early and quickly address the availability of alternative drugs.

The patient was under observation at the Scientific Centre for Paediatrics and Children's Surgery from 2010 to 2023. All outpatient and inpatient medical records of the patient were studied, indicators of laboratory and instrumental methods of investigation (general blood tests, ultrasound examination, X-ray diagnostics, MRI, densitometry, etc.), determination of β -D-glucosidase enzyme level and molecular genetic study were evaluated.

The use of ERT for 10 years in a male patient with GD did not give a positive therapeutic effect and contributed to the progression of the pathology even with an increase in the dose of the drug. In this case, the production of inhibitory antibodies to acid β -glucosidase cannot be excluded, which requires switching to the alternative enzyme drug Velaglucerase.

Keywords: Gaucher disease, glucocerebrosidase, enzyme replacement therapy, resistance, hepatosplenomegaly, anaemia, bone tissue.

Введение

Болезнь Гоше (БГ) – генетическое лизосомальное нарушение, обусловленное дефектной активностью фермента бета-глюкозидазы, приводящего к накоплению глюкоцереброзида в клетках макрофагальной системы. Избыточное накопление глюкоцереброзида в тканевых макрофагах печени, селезенки и костного мозга приводит к формированию специфического симптомокомплекса в виде увеличения размеров печени, селезенки, анемии, тромбоцитопении и поражения костной системы [1,2,3,4].

БГ имеет аутосомно-рецессивный путь наследования и возникает вследствие мутаций в гене глюкоцереброзидазы (GBA1), расположенной в хромосоме 1q21. В настоящее время описано более 300 мутантных аллелей, которые частично или полностью блокируют каталитическую активность β -D-глюкозидазы. Частота БГ в общей популяции составляет 1 на 30-75 тысяч человек. Среди евреев-ашкенази (выходцев из Восточной Европы) частота этого заболевания наиболее высока: 1 на 450 человек [5,6,7,8].

Выделены три клинические формы БГ – при отсутствии неврологических признаков (БГ тип 1) и их наличие (БГ типы 2 и 3). Доступность ФЗТ при БГ значительно изменила картину заболевания. Так, по литературным данным, у евреев-ашкенази эффективность патогенетического лечения имиглюцеразой составляет 94%, а в России у детей эффект на терапию ферментами наступает на 3-й год терапии в 80–100% [22]. Однако имеются исследования, где у пациентов с БГ получавших имиглюцеразу развиваются антитела, которые могут ингибировать активность фермента и снижать эффективность терапии. Так, в исследовании 1999 года, включавших 1122 больных, доля пациентов с наличием антилекарственных антител составила 13%. Из них только у 10% антитела значительно оказывали ингибирующую активность на терапию ферментами. Также было показано, что выработка антител у 87,5% больных происходит преимущественно в течение первого года лечения. Не было выявлено зависимости между типом БГ и дозой ферментной терапии [9,10].

В других зарубежных исследованиях в период времени с 1997 по 2005 годы наличие антител класса IgG было проанализировано у 1663 пациентов, где доля пациентов, имеющих антилекарственные антитела, составила 15%, нейтрализующая способность не оценивалась. Корреляция между наличием антилекарственных антител и снижением эффективности терапии не выявлена [11, 12, 13].

По данным Российских исследований антитела к имиглюцеразе без ингибирующей активности присутствовали у 6,5% пациентов с БГ [14, 15, 16, 17]. В настоящее время активно продолжают изучение возможных ассоциаций с образованием антител. Так, в публикации американских ученых 2011 года [18] представлены новые методики исследования в сравнительном аспекте развития антител к велаглюцеразе альфа и имиглюцеразе, что говорит об актуальности и интересе к данной проблеме.

В нашей статье представлен ретроспективный анализ клинического наблюдения, результатов лабораторных и инструментальных методов обследования казахстанского педиатрического пациента с диагнозом БГ 1 типа с неудовлетворительным ответом на применение ФЗТ.

Материалы и методы. Участником исследования был 6-летний пациент мужского пола с БГ 1 типа. Ребенок наблюдался в АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии» с 2010 по 2023 годы, где прошел комплексное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование. Исследование было ретроспективным по данным, полученным из медицинских карт амбулаторного и стационарного наблюдения.

При обследовании пациента проводились лабораторные методы исследования (общие и биохимические анализы крови), инструментальные методы исследования (рентгенография, УЗИ, КТ, МРТ, денситометрия и др.). Оценка размеров печени и селезенки на УЗИ проводилась согласно нормативам Пыкова М.И. [18]. Учитывались вертикальные размеры левой (ВЛД) и правой (ВПД) доли печени, показатели длины и ширины селезенки.

Из специальных методов диагностики проводились следующие исследования: определение активности фермента глюкоцереброзидазы и молекулярно-генетический анализ для выявления мутаций [19,20,21,22]. Эти исследования проводились в разные периоды в Медико-генетическом научном центре им. Бочкова (Россия), в лабораториях молекулярной генетики Австрии (Arhimed) и Германии (Centogen). В качестве материала для определения активности фермента и молекулярно-генетического исследования использовались образцы ДНК, выделенные из сухих пятен крови.

Статистический анализ был выполнен с помощью программы Microsoft Excel.

Описание клинического случая

Пациент мужского пола, возраст 18 лет. Первые клинические признаки появились в возрасте 1,5 года в виде частых носовых кровотечений, увеличения размеров живота и лабильности психики. Родители за медицинской помощью не обращались, обследование не проходили. Длительное время пациенту устанавливались различные диагнозы – описторхоз, лейкоз и др. В 6 лет ребенок был госпитализирован в Научный центр педиатрии и детской хирургии, где по результатам обследования ему был установлен диагноз Болезнь Гоше 1 типа.

Ребенок родился от первой беременности и родов, беременность протекала нормально, акушерский анамнез матери не отягощен, вес при рождении 3200 гр., рост - 52 см. Наследственных заболеваний у родителей и родственников нет.

Большой поступил с жалобами на периодические носовые кровотечения, увеличение в объеме живота, боли в конечностях, повышенную утомляемость и частые простудные заболевания. При первичной госпитализации состояние мальчика было тяжелым за счет симптомов интоксикации, геморрагического синдрома в виде носового кровотечения и выраженного анемического синдрома. Кожные покровы бледные, на верхних и нижних конечностях мелкая петехиальная сыпь. На вопросы отвечал медленно, плаксивый. При пальпации живота селезенка увеличена +14,0 см, печень выступает ниже края реберной дуги на +2,5+3,0, см.

По лабораторным данным при первичной госпитализации в общем анализе крови наблюдалась анемия, средний уровень гемоглобина составил 73 г/л, средний показатель эритроцитов - $3,6 \times 10^{12}/л$; лейкопения - $3,9 \times 10^9/л$; лимфоцитоз - 66% и тромбоцитопения - $38 \times 10^9/л$ (табл.1). В костном мозге обнаружены в большом количестве клетки Гоше с широкой голубоватой цитоплазмой, слоистого строения, с центральным, но чаще с эксцентричным расположением ядра. Встречаются клетки с 2-3 мелкими ядрами, плотной структуры, несколько сморщенной формы.

Определение уровня фермента β -D-глюкозидазы показало полное отсутствие. Молекулярно генетический анализ выявил мутацию р. [Trp223Arg]; [Asn409Ser] (табл.1).

Таблица 1 - Инициальные клинико-лабораторные и инструментальные данные

Наименование исследования	Результаты
Гемоглобин (М, диапазон), г/л	73 (44 – 94)
Эритроциты (М, диапазон), $10^{12}/л$	3,6 (2,1 – 4,6)
Лейкоциты (М, диапазон), $10^9/л$	3,9 (2,1 – 9,3)
Лимфоциты (М, диапазон), %	66 (58 – 79)
Тромбоциты (М, диапазон), $10^9/л$	38 (2 – 80)
Миелограмма	обнаружены клетки Гоше
β -D-глюкозидаза, нМ/мг/ч	не обнаружено
Молекулярно-генетический анализ	р. [Trp223Arg]; [Asn409Ser]

Инициальные размеры печени и селезенки были также значительно увеличены по сравнению с нормой в 1,5–2 раза (табл.2). Так, высота правой доли печени составила 125 мм при возрастной норме 90 мм, а левой доли 87 мм при норме 45 мм. Длина селезенки была увеличена до 172 мм, напротив нормы - 80 мм. Ширина составила 82 мм, при норме – 60 мм (по Пыкову М.И.)

Таблица 2 - Размеры печени и селезенки по данным УЗ исследования

Наименование органа	Размеры (мм)	
	инициальные	норма в 6 лет
Высота правой доли печени	125	90
Высота левой доли печени	87	45
Размер длины селезенки	172	80
Размер ширины селезенки	82	60

На УЗИ при первичной госпитализации отмечалась выраженная гепатоспленомегалия, диффузные изменения паренхимы печени, вторичные изменения поджелудочной железы. Печень была увеличена из-под края реберной дуги на +6,0 +7,0 см, селезенка занимала большую часть живота, + 17см. На доплерографии сосудов печени, селезенки были признаки портальной гипертензии: диаметр селезеночной вены - 9,2 мм (N=6-8 мм), диаметр воротной вены -17,2 мм (N=12-14 мм), скорость в селезеночной вене - 22,2 см/сек (N=12-15 см/сек), скорость в воротной вене -17,8 см/сек (N=12-14см/сек).

Пациент неоднократно был осмотрен хирургом по поводу портальной гипертензии, который для исключения расширения вен пищевода рекомендовал провести ФГДС. Однако, учитывая стойкую панцитопению с риском развития массивного кровотечения, ФГДС провести не удалось.

На МРТ выявлено булавовидная деформация нижней трети бедренных костей, компрессионный перелом тела позвонка (Th3), спленомегалия с множественными очаговыми изменениями. На денситометрии - остеопения поясничного отдела и остеопороз верхней трети бедра.

Ребенок был консультирован Мемориальным институтом детского здоровья, отделение метаболических болезней, Варшава (Польша). Диагноз БГ I тип подтвердился и к 7 годам ребенку была начата патогенетическая терапия имиглюцеразой в дозе 60 Ед/кг 1 раз в 2 недели. Родители не сразу восприняли заболевание и в течение первых 3-4 лет пациент патогенетическую терапию получал не регулярно. В дальнейшем в связи с ухудшением состояния ребенок перешел на постоянное получение ФЗТ (1 раз в 2 недели).

На фоне терапии имиглюцеразой положительных изменений со стороны размеров печени и селезенки не отмечалось. В динамике в анализах крови сохранялась панцитопения в виде анемии, лейкопении и тромбоцитопении (табл.3), уровень гликозилфингозина (Lyso-GL1) был достаточно высоким и в динамике нарастал, хитотриазидаса определялась только один раз в 2020 году через 1 год от начала ФЗТ и была значительно повышена (1481 нМ/мл/час при норме 2,5 – 100 нМ/мл/час).

Таблица 3 - Динамика лабораторных данных на фоне ФЗТ

Исследования	Показатели по годам				
	2019	2020	2021	2022	2023
Гемоглобин (М), г/л	87	74	94	76	55
Эритроциты (М), $10^{12}/л$	3,78	3,6	3,8	2,3	2,4

Лейкоциты (М), 10 ⁹ /л	2,12	9,3	2,12	2,7	2,6
Лимфоциты (М), %	70	46	70	48	77
Тромбоциты (М), 10 ⁹ /л	36	10	36	18	18
Гликозилфингозин Lyso-GL1 (норма <14нг/мл)	211	237	347	424	490
Хитотриазидаза (норма 2,5 –100 нМ/мл/час)	-	1481	-	-	-

По данным УЗИ исследования в таблице 4 показано увеличение размеров органов. Так, высота правой и левой доли печени в 2019 г. составляли 125 мм и 57 мм соответственно (что было выше возрастной нормы), а в 2023 г. эти размеры увеличились до 163 мм и 69 мм (норма – 120 мм и 75,5 мм) соответственно. Размеры длины селезенки в 2023 г. также значительно выросли – 226 мм (норма – 120 мм), по сравнению с 2019 г. – 158 мм. Ширина селезенки в динамике увеличилась (2019 г. – 65,9 мм; 2023 г. – 100,5мм, норма – 80мм).

Таблица 4 - Изменения размеров печени и селезенки в динамике

Данные УЗИ	Размеры органов (мм) по годам				
	2019	2020	2021	2022	2023
Высота правой доли печени	125	152	158	160	163
Высота левой доли печени	57	48	54	62	69
Размер длины селезенки	158	172	215	224	226
Размер ширины селезенки	65,9	48,6	68,4	90,1	100,5
Диаметр селезеночной вены	17,6	19,5	25,6	23,9	24,2
Диаметр в печеночной вене	23,9	24	24,3	24,6	26,2
Скорость в селезеночной вене (норма 12-15 см/сек)	8,4	10,3	22,2	22,9	23,2
Скорость в портальной вене (норма 12-14 см/сек)	9,2	10,2	14	15,5	16,8

На УЗДГ отмечалось увеличение диаметра селезеночной и печеночной вены в 2023 г. - 24,2 мм и 26,2 мм соответственно (2019 г. – 17,6 мм и 23,9 мм). Скорость в селезеночной и портальной венах также увеличилась и составила в 2023 г. - 23,2 см/сек и 16,8 см/сек соответственно, по сравнению с 2019 г. – 8,4 см/сек и 9,2 см/сек соответственно (табл. 4). Пациент оставался трансфузионно зависимым, сохранялись признаки портальной гипертензии.

В связи с резистентностью на проводимую ФЗТ ребенок был консультирован российскими экспертами в области БГ Национального медицинского исследовательского центра имени В. А. Алмазова. Рекомендовано провести определение антител и при их отсутствии увеличить дозу имиглюцеразы до 80 ЕД/кг, при отсутствии эффекта перевести пациента на Велаглюцеразу. Определение антител к имиглюцеразе в РК не делалась, а транспортировка цельной крови в другие страны имела определенные технические трудности.

Пациенту была повышена доза имиглюцеразы из расчета 80 ЕД/кг, которую он получал в течение 1 года. Однако панцитопения (гемоглобин - 55г/л, тромбоцитопения – 25х10⁹/л, лейкоциты - 2х10¹²/л), геморрагический синдром и выраженная гепатоспленомегалия по данным УЗИ сохранялись.

Обсуждение

БГ – это первая лизосомальная болезнь накопления, которая успешно лечилась с помощью ферментной терапии. Еще в 1991 году с помощью глюкоцереброзидазы было продемонстрировано, что ФЗТ улучшает исходы пациентов и течение заболевания, особенно если их начать на ранних стадиях заболевания [23,24,25]. Однако внутривенная инфузия рекомбинантных белков вызывает гуморальный иммунный ответ, приводящий к инфузионно - ассоциированным реакциям. Недавние исследования представили доказательства того, что нейтрализующие антилекарственные антитела могут снижать эффективность терапии у пациентов мужского пола, опосредуя прогрессирование заболевания несмотря на ФЗТ.

У нашего пациента спустя 3 года после начала ФЗТ печень и селезенка значительно увеличились в размерах, тогда как у других пациентов уже через 1 год на лечении отмечалась положительная динамика. Сохраняющаяся тяжелая анемия и тромбоцитопения стали причиной длительных переливаний компонентов крови и развития зависимости от гемотрансфузий. В последующем это способствовало появлению у ребенка антител на эритроцитарную массу несмотря на то, что трансфузии проводились с учетом индивидуального подбора компонентов крови.

Уровни хитотриозидазы и гликозилфингозина (Lyso-GL1), как маркеры прогрессирования [26,27,28] заболевания во время ФЗТ не были оценены до начала патогенетической терапии в связи с недоступностью в РК. Но в последующие годы была возможность их определить, что показало значительное увеличение на фоне ФЗТ. Так, показатели хитотриозидазы превышали норму в 14,5 раз, а гликозилфингозина в 15-35 раз, что подтверждало наличие у ребенка резистентности к лечению.

Увеличение дозы фермента из расчета 80 ЕД/кг без какого-либо снижения также не дало никакого лабораторного и клинического эффекта.

Заключение

Применение в течение 10 лет ФЗТ у пациента с БГ мужского пола не дало положительного терапевтического эффекта и способствовало прогрессированию патологии даже при увеличении дозы препарата. В данном случае не исключается выработка нейтрализующих антител к кислой β-глюкозидазе, что требует перехода на альтернативный ферментный препарат Велаглюцеразу.

С целью раннего выявления резистентных к имиглюцеразе пациентов с БГ необходимо проводить своевременный мониторинг терапевтических ответов с определением антилекарственных антител. К сожалению, на сегодня в РК не

представляется возможным проводить определение антител к лекарственным средствам при лизосомальных болезнях, а также найти для резистентных больных альтернативные методы лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 *GBA1* as a risk gene for osteoporosis in the specific populations and its role in the development of Gaucher disease. Wang et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2024) 19:144 <https://doi.org/10.1186/s13023-024-03132-x>.
- 2 Morbus Gaucher a diagnostic challenge Marsela Shani t al. 2023.
- 3 Massive Splenomegaly with Pancytopenia in an Adult: Gaucher's Disease Farid Ala meet al. Department of General Medicine/2023. <https://www.researchgate.net/publication/374993603>
- 4 Identification of a novel therapeutic target underlying atypical manifestation of Gaucher disease/ Received: 17 January 2022 Revised: 15 April 2022 Accepted: 19 April 2022.
- 5 Hannah-Shmouni F, Amato D. Three cases of multi-generational Gaucher disease and colon cancer from an Ashkenazi Jewish family: A lesson for cascade screening. *Mol Genet Metab Rep.* 2019 Jan 4;18:19-21. doi: 10.1016/j.ymgmr.2019.01.001. PMID: 30627514; PMCID: PMC6321950.
- 6 Рамдин, Т. ; Шапкаиц, Э.; Варугезе, С. ; Севиц, Х. Болезнь Гоше: причина массивной спленомегалии у 15-летнего чернокожего африканца. *С. Афр. Мед. J.* 2022 , 112 , 13515.
- 7 Ревель-Вилк С., Шер Дж., Зимран А. Гематологические проявления и осложнения болезни Гоше. Эксперт Преподобный Гематол. 2021; 14: 347–354. DOI: 10.1080/17474086.2021.1908120.
- 8 Long-term safety and effectiveness of velaglucerase alfa in Gaucher disease: 6-year interim analysis of a post-marketing surveillance in Japan. Rieko Sagara. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2021) 16:502/<https://doi.org/10.1186/s13023-021-02119>.
- 9 Сэм Р., Райан Э., Дайкин Э., Сидрански Э. Текущая и появляющаяся фармакотерапия болезни Гоше у детей. Эксперт Опин Фармаколог. 2021;22(11):1489–1503.
- 10 Impact of Long-Term Enzyme Replacement Therapy on Glucosylsphingosine (Lyso-Gb1) Values in Patients with Type 1 Gaucher Disease: Statistical Models for Comparing Three Enzymatic Formulations Tama Dinur 1, Ulrike Grittner, Shoshana Revel-Vilk, Michal Becker-Cohen, Majdolen Istiti, Claudia Cozma, Arndt Rolfs 6and Ari Zimran 1,5. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22(14), 7699;
- 11 Гринзайд К.А., Геллер Э., Ханна С.Л., Эльзас Л.Дж. II (2002) Прекращение ферментозаместительной терапии при болезни Гоше. *Генет Мед* 4 (6): 427–433.
- 12 Фом Даль С., Полл Л.В., Хауссингер Д. (2001). Клинический мониторинг после прекращения заместительной ферментной терапии у М. Гоше. *Br J Haematol* 113: 1084–1085/2001.
- 13 Чарториска Б., Тылки-Шиманска А., Луговска А. (2000) Изменения активности хитотриозидазы в сыворотке крови при прекращении введения замещающего фермента (цереброзидазы) при болезни Гоше. *Клин Биохим* 33(2):147–149.
- 14 Value of Glucosylsphingosine (Lyso-Gb1) as a Biomarker in Gaucher Disease: A Systematic Literature Review Shoshana Revel-Vilk 1, 2, Maria Fuller 3,4,* and Ari Zimran, Gaucher Unit, Shaare Zedek Medical Center, Shmu'el Bait St, Jerusalem: Israel; srevelvilk@gmail.com (S.R.-V.); Published: 28 September 2020.
- 15 Пономарев Р.В., диссертация «Динамика лабораторных показателей, отражающих функциональную активность макрофагальной системы, у пациентов с болезнью Гоше I типа на фоне патогенетической терапии», 2020 г.
- 16 Г.Б. Мовсисян, Л.С. Намазова-Баранова, К.В., Савостьянов, О.С. Гундобина, Е.Л. Семикина, М.В. Рязанов, М.Л. Травина, В.В. Черников, А.А. Пушков, Т.М. Букина. Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, «Российский педиатрический опыт по оценке эффективности применения имиглюцеразы для долгосрочной ферментной заместительной терапии болезни Гоше 1-го типа у детей» 2019. DOI: 10.15690/vramn792.
- 17 Оценка эффективности и безопасности биологического препарата глуразим (Имимглюцераза) у больных болезнью Гоше 1 типа. Сысоева Е. П. и др., 20201ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия.
- 18 Мурсия Селлос-Моура, Самад Барзегар, Луйинг Пан, Филип Ши. Elsevier, Массачусетс 02421, США, 2011г.
- 19 Ревель-Вилк С. и др. Использование delphi score Gaucher early diagnosis consensus (GED-C) в реальном наборе данных. *Международный перевод* 2022; 2:506-14.
- 20 Европейское агентство лекарственных средств. Церезим (имиглюцераза). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cerezyme> . По состоянию на 20 декабря 2021 г.
- 21 Do YR, Choi Y, Neo MH, Kim JS, Yoon JH, Lee JH, Park JS, Sohn SK, Kim SH, Lim S, Chung JS, Jo DY, Eom HS, Kim H, Jeon SY, Won JH, Lee HJ, Shin JW, Jang JH, Yoon SS. Early diagnosis of Gaucher disease in Korean patients with unexplained splenomegaly: a multicenter observational study. *Blood Res.* 2022 Sep 30;57(3):207-215. doi: 10.5045/br.2022.2022089. Epub 2022 Jul 27. PMID: 35880496; PMCID: PMC9492528.
- 22 Заместительная ферментная терапия у взрослых пациентов болезнью Гоше I типа: история вопроса Р.В. Пономарев, Е.А. Лукина. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, 2019. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000327.
- 23 Саволайнен, М.; Карлссон, А. ; Рохкимаинен, С. ; Топпила, И.; Лассениус, Мичиган; Фалькони, резюме; Ууси-Раува, К.; Эломаа, К. Система согласованной оценки раннего диагноза Гоше (GED-C PSS): оценка прототипа у финских пациентов с болезнью Гоше и возможность проверки ретроспективных данных электронных медицинских карт для распознавания потенциальных недиагностированных пациентов в Финляндии. *Мол. Жен. Метаб. Rep.* 2021 , 27 , 100725.
- 24 А. Мехта , О. РивероАриас , М. Абдельвахаб , С. Кэмпбелл , А. Макмиллан , М.Дж. Рол, Дж.Р. Брайт , Д.Дж. Кутер. Система баллов для облегчения диагностики болезни Гоше. *Стажер Мед. Дж.* , 50 (2020) , стр. 1538-1546 .
- 25 Вассерштейн, член парламента; Орсини, Дж. Дж.; Гольденберг, А. ; Кагана, М. ; Леви, Пенсильвания; Брейлин, М.; Гелб М.Х. Будущее скрининга новорожденных на лизосомные заболевания. *Неврологи. лат.* 2021, 760 , 136080.

- 26 Динур, Т.; Бауэр, П.; Битц, К.; Крамп, Г.; Козма, К.; Юрашку, Мичиган; Беккер-Коэн, М.; Истаити, М.; Рольфс, А.; Зимран, А.; и другие. Диагностика болезни Гоше с использованием Lyso-Gb1 на образцах сухих пятен крови: время изменить парадигму. *Международ. Дж. Мол. науч.* 2022, 23, 1627.
- 27 Stone, WL., Basit, H., and Master, SR., (2022). Gaucher Disease. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448080>.
- 28 Sawada, T., Kido, J., Sugawara, K., et al. (2022). Newborn screening for Gaucher disease in Japan. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 31, 100850.

REFERENCES

- 1 GBA1 as a risk gene for osteoporosis in the specific populations and its role in the development of Gaucher disease. Wang et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2024) 19:144 <https://doi.org/10.1186/s13023-024-03132-x>.
- 2 Morbus Gaucher a diagnostic challenge Marsela Shani t al. 2023.
- 3 Massive Splenomegaly with Pancytopenia in an Adult: Gaucher's Disease Farid Ala meet al. Department of General Medicine/2023. <https://www.researchgate.net/publication/374993603>
- 4 Identification of a novel therapeutic target underlying atypical manifestation of Gaucher disease/ Received: 17 January 2022 Revised: 15 April 2022 Accepted: 19 April 2022.
- 5 Hannah-Shmouni F, Amato D. Three cases of multi-generational Gaucher disease and colon cancer from an Ashkenazi Jewish family: A lesson for cascade screening. *Mol Genet Metab Rep.* 2019 Jan 4;18:19-21. doi: 10.1016/j.ymgmr.2019.01.001. PMID: 30627514; PMCID: PMC6321950.
- 6 Ramdin, T.; SHapkaic, E.; Varugeze, S.; Sevic, H. Bolezn' Goshe: prichina massivnoj splenomegalii u 15-letnego chernokozhego afrikanca. *S. Afr. Med. J.* 2022, 112, 13515.
- 7 Revel'-Vilk S., SHER Dzh., Zimran A. Gematologicheskie proyavleniya i oslozhneniya bolezni Goshe. *Ekspert Prepodobnyj Gematol.* 2021; 14: 347–354. DOI: 10.1080/17474086.2021.1908120.
- 8 Long-term safety and effectiveness of velaglucerase alfa in Gaucher disease: 6-year interim analysis of a post-marketing surveillance in Japan. Rieko Sagara. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2021) 16:502/<https://doi.org/10.1186/s13023-021-02119>.
- 9 Sem R., Rajan E., Dajkin E., Sidranski E. Tekushchaya i povavlyayushchayasya farmakoterapiya bolezni Goshe u detej. *Ekspert Opin Farmakolog.* 2021;22(11):1489–1503.
- 10 Impact of Long-Term Enzyme Replacement Therapy on Glucosylsphingosine (Lyso-Gb1) Values in Patients with Type 1 Gaucher Disease: Statistical Models for Comparing Three Enzymatic Formulations Tama Dinur 1, Ulrike Grittner, Shoshana Revel-Vilk, Michal Becker-Cohen, Majdolen Istiti, Claudia Cozma, Arndt Rolfs 6and Ari Zimran 1,5. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22(14), 7699;
- 11 Grinzajd K.A., Geller E., Hanna S.L., El'zas L.Dzh. II (2002)Prekrashchenie fermentozamestitel'noj terapii pri bolezni Goshe. *Genet Med* 4 (6): 427–433.
- 12 Fom Dal' S., Poll L.V., Haussinger D. (2001).Klinicheskij monitoring posle prekrashcheniya zamestitel'noj fermentnoj terapii u M. Goshe. *Br J Haematol* 113: 1084–1085/2001.
- 13 CHartoriska B., Tylki-SHimanska A., Lugovska A. (2000)Izmeneniya aktivnosti hitotriozidazy v syvorotke krovi pri prekrashchenii vvedeniya zameshchayushchego fermenta (cerebrozidazy) pri bolezni Goshe. *Klin Biohim* 33(2):147–149.
- 14 Value of Glucosylsphingosine (Lyso-Gb1) as a Biomarker in Gaucher Disease: A Systematic Literature Review Shoshana Revel-Vilk 1,2, Maria Fuller 3,4,* and Ari Zimran, Gaucher Unit, Shaare Zedek Medical Center, Shmu'el Bait St,mJerusalem:Israel; srevelvilk@gmail.com (S.R.-V.); Published: 28 September 2020.
- 15 Ponomarev R.V., dissertaciya «Dinamika laboratornyh pokazatelej, otrazhayushchih funkcional'nyuyu aktivnost' makrofagal'noj sistemy, u pacientov s boleznyu Goshe I tipa na fone patogeneticheskoy terapii», 2020 g.
- 16 G.B. Movsisyan, L.S. Namazova-Baranova, K.V., Savost'yanov, O.S. Gundobina, E.L. Semikina, M.V. Ryazanov, M.L. Travina, V.V. CHernikov, A.A. Pushkov, T.M. Bukina. Nacional'nyj medicinskij issledovatel'skij centr zdorov'ya detej, Moskva, «Rossijskij pediatricheskij opyt po ocenke effektivnosti primeneniya imiglyucerazy dlya dolgosrochnoj fermentnoj zamestitel'noj terapii bolezni Goshe 1-go tipa u detej» 2019. DOI: 10.15690/vramn792.
- 17 Ocenka effektivnosti i bezopasnosti bionalogichnogo preparata glurazim (Imingdyuceraza) u bol'nyh boleznyu Goshe 1 tipa. Sysoeva E. P. i dr., 2020FGBU «Nacional'nyj medicinskij issledovatel'skij centr gematologii» Ministerstva zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii, 125167, Moskva, Rossiya.
- 18 Mursiya Syollos-Moura, Samad Barzegar, Lujing Pan, Filip SHi. Elsevier, Massachusetts 02421, SSHA, 2011g.
- 19 Revel'-Vilk S. i dr. Ispol'zovanie delphi score Gaucher early diagnosis consensus (GED-C) v real'nom nabore dannyh. *Mezhdunarodnyj perevod* 2022; 2:506-14.
- 20 Evropejskoe agentstvo lekarstvennyh sredstv. Cerezim (imiglyuceraza). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cerezyme>. Po sostoyaniyu na 20 dekabrya 2021 g.
- 21 Do YR, Choi Y, Heo MH, Kim JS, Yoon JH, Lee JH, Park JS, Sohn SK, Kim SH, Lim S, Chung JS, Jo DY, Eom HS, Kim H, Jeon SY, Won JH, Lee HJ, Shin JW, Jang JH, Yoon SS. Early diagnosis of Gaucher disease in Korean patients with unexplained splenomegaly: a multicenter observational study. *Blood Res.* 2022 Sep 30;57(3):207-215. doi: 10.5045/br.2022.2022089. Epub 2022 Jul 27. PMID: 35880496; PMCID: PMC9492528.
- 22 Zamestitel'naya fermentnaya terapiya u vzroslyh pacientov boleznyu Goshe I tipa: istoriya voprosa R.V. Ponomarev, E.A. Lukina. FGBU «Nacional'nyj medicinskij issledovatel'skij centr gematologii» Minzdrava Rossii, Moskva, 2019. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000327.
- 23 Savolainen, MJ; Karlsson, A.; Rohkimajnen, S.; Toppila, I.; Lassenius, Michigan; Fal'koni, rezyume; Uusi-Rauva, K.; Elomaa, K. Sistema soglasovannoj ocenki ranнего diagnoza Goshe (GED-C PSS): ocenka prototipa u finskikh pacientov s boleznyu Goshe i vozmozhnost' proverki retrospektivnyh dannyh elektronnyh medicinskih kart dlya raspoznavaniya potencial'nyh nediyagnostirovannyh pacientov v Finlyandii. *Mol. ZHene. Metab. Rep.* 2021, 27, 100725.

- 24 A. Mekhta , O. RiveroArias , M. Abdel'vahab , S. Kempbell , A. Makmillan , M.Dzh. Rol, Dzh.R. Brajt , D.Dzh. Kuter. Sistema ballov dlya oblegcheniya diagnostiki bolezni Goshe. Stazher Med. Dzh. , 50 (2020) , str . 1538-1546 .
- 25 Vassershtejn, chlen parlamenta; Orsini, Dzh. Dzh.; Gol'denberg, A .; Kagana, M .; Levi, Pensil'vaniya; Brejlin, M.; Gelb M.H. Budushchee skrininga novorozhdennyh na lizosomnye zabolevaniya. Nevrologi. lat. 2021, 760 , 136080.
- 26 Dinur, T .; Bauer, P.; Bitc, K.; Kramp, G.; Kozma, K.; YUrashku, Michigan; Bekker-Koen, M.; Istaiti, M .; Rol'fs, A .; Zimran, A .; i drugie. Diagnostika bolezni Goshe s ispol'zovaniem Lyso-Gb1 na obrazcah suhих pyaten krovi: vremya izmenit' paradigmu. Mezhdunar. Dzh. Mol. nauch. 2022 , 23 , 1627.
- 27 Stone, WL., Basit, H., and Master, SR., (2022). Gaucher Disease. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448080>.
- 28 Sawada, T., Kido, J., Sugawara, K., et al. (2022). Newborn screening for Gaucher disease in Japan. Molecular Genetics and Metabolism Reports, 31, 100850.

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.

Для корреспонденции:

Амагельдиева Алия Амангельдиевна, Врач педиатр отделения общей педиатрии и детской хирургии, PhD докторант по специальности Медицина НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова» тел: +7771237744 e-mail: dr.aaa14@mail.ru, 87771237744, <https://orcid.org/0000-0001-8644-5438>

Боранбаева Риза Зулкарнаевна, доктор мед. наук., Председатель Правления АО «НЦПДХ», зав. кафедры детских болезней с курсом неонатологии КазНМУ им.С.Д.Асфендиярова e-mail: boranbaeva.r@kaznmu.kz, сот: 87772544845 <https://orcid.org/0000-0001-7456-6638>

Абдилова Гульнара Калденовна Кандидат мед. наук., Руководитель педиатрического блока АО «НЦПДХ» e-mail: kaldenova@mail.ru, 87011432563

<https://orcid.org/0000-0002-4741-1785>

Хат-хабар үшін:

Амагельдиева Әлия Амангелдиевна, Жалпы педиатрия және балалар хирургиясы бөлімінің педиатр дәрігері, "С. Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті" КЕАҚ Медицина мамандығы бойынша PhD докторанты тел: +7771237744 e-mail: dr.aaa14@mail.ru <https://orcid.org/0000-0001-8644-5438>

Боранбаева Риза Зулкарнайқызы, мед. ғылымдар. докторы "БАҰО" АҚ Басқарма төрағасы, меңгерушісі. ҚазҰМУ неонатология курсы бар балалар аурулары кафедрасы.С. Д. Асфендияров e-mail: boranbaeva.r@kaznmu.kz, сот: 87772544845 <https://orcid.org/0000-0001-7456-6638>

Абдилова Гульнара Қалденқызы кандидат мед. ғылымдар.. "БАҰО" АҚ педиатриялық блогының басшысы e-mail: kaldenova@mail.ru, 87011432563

<https://orcid.org/0000-0002-4741-1785>

For correspondence:

Amangeldiyeva Aliya Amangeldiyevna, Pediatrician of the Department of General Pediatrics and Pediatric Surgery, PhD student in Medicine of the Asfendiyarov Kazakh national medical University tel.: +7771237744 e-mail: dr.aaa14@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8644-5438>

Boranbayeva Riza Zulkarnayevna, Chairman of the Management Board of «Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery» JSC Doctor of Medical Sciences e-mail: mail: boranbaeva.r@kaznmu.kz, +77772544845
<https://orcid.org/0000-0001-7456-6638>

Abdilova Gulnara Kaldenovna Head of the Pediatric Unit of “Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery” JSC, Candidate of Medical Sciences e-mail: kaldenova@mail.ru, 87011432563
<https://orcid.org/0000-0002-4741-1785>

Получена: 13.02.2024 Принята: 23.05.2024 Опубликовано online: 29.06.2024

УДК 616.896-07

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.24.97.018](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.24.97.018)

Азиза М. Имаматдинова¹, Ляззат К. Кошербаева¹, Лаура Б. Сейдуанова¹,
Жанар С. Сабырділда¹, Александр Вагнер²

¹НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова»,
г. Алматы, Республика Казахстан.

²BIOTRONIK SE & Co. KG (Центр клинических исследований), Берлин, Германия

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ОТСЛЕЖИВАНИЯ ВЗГЛЯДА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА: МИРОВОЙ ОПЫТ

Резюме: Расстройства аутистического спектра (РАС) представляют собой комплекс неврологических расстройств с недостатком в социальных навыках, коммуникации и поведении. Результаты исследований указывают на то, что примерно каждый 100-й ребенок в мире имеет РАС [2]. Это среднее значение, и данные о распространенности значительно разнятся в различных исследованиях. Дети с РАС часто сталкиваются с трудностями в установлении отношений и обучении. Раннее вмешательство в работу с детьми, страдающими от РАС, способствует улучшению их качества жизни, а усилия, направленные на изменение их поведения в социальных средах, способствуют повышению их адаптационных способностей.

Целью данного исследования является изучение опыта зарубежных стран по применению технологии отслеживания взгляда для выявления расстройств аутистического спектра.

Методы. Проведен обзор существующих источников литературы в электронных базах данных Pubmed, Google Scholar. Ключевые слова поиска включали «Autism Spectrum Disorder», «eye-tracking», «children», «typically developing», «ASD screening», «machine learning». Были проанализированы исследования на русском и английском языках. Ограничений по видам исследования не было. Период обзора включал все исследования за последние 20 лет (с 2004 по 2024 гг.).

Результаты. Таким образом, результаты исследований, проведенные в различных странах, указывают на эффективность технологии отслеживания взгляда для выявления расстройств аутистического спектра. Отслеживание взгляда - многообещающий инструмент для выявления расстройств аутистического спектра (РАС) как у детей, так и у взрослых. Важным аспектом социального общения является поддержание зрительного контакта, с которым часто сталкиваются люди с РАС. Отслеживание глаз позволяет оценить продолжительность зрительного контакта, частоту и направление движений взгляда, предлагая поддающиеся количественной оценке показатели дефицита социальной коммуникации. Люди с РАС могут также демонстрировать другие отклонения в обработке зрительных данных, такие как повышенная концентрация на деталях, сенсорная чувствительность и проблемы со сложными визуальными действиями. Эти отклонения можно измерить с помощью отслеживания глаз, которое предоставляет важную информацию для планирования терапии и диагностики.

Выводы. В результате данного обзора литературы удалось определить эффективность технологии отслеживания взгляда, которые отметили исследователи из различных стран. Исследования, направленные на изучение технологии отслеживания взгляда, подтверждают, что:

- данные отслеживания взгляда могут быть использованы для автоматического выявления РАС у детей и взрослых;
- сочетание методов отслеживания глаз и машинного обучения потенциально может пролить свет на разработку новых методов раннего скрининга/диагностики РАС.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, отслеживание взгляда, дети, типично развивающиеся, скрининг РАС, машинное обучение.

Азиза М. Имаматдинова¹, Ляззат К. Кошербаева¹, Лаура Б. Сейдуанова¹,
Жанар С. Сабырділда¹, Александр Вагнер²

¹КЕАҚ "С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті", Алматы қ., Қазақстан Республикасы

²BIOTRONIK SE & Co. KG (Клиникалық зерттеулер орталығы), Берлин, Германия

АУТИЗМ СПЕКТРІНІҢ БҰЗЫЛУЫН АНЫҚТАУ ҮШІН КӨЗДІ БАҚЫЛАУ ТЕХНОЛОГИЯСЫН ҚОЛДАНУ: ӘЛЕМДІК ТӘЖІРИБЕ

Түйін: Аутизм спектрінiң бұзылуы (АСБ) - бұл әлеуметтік дағдылар, қарым-қатынас және мінез-құлық жетіспеушілігі бар неврологиялық бұзылулар кешені. Зерттеу нәтижелері әлемдегі шамамен әрбір 100-ші баланың АСБ бар екенін көрсетеді [2]. Бұл орташа мән және таралу деректері әртүрлі зерттеулерде айтарлықтай өзгереді. АСБ бар балалар көбінесе қарым-қатынас орнатуда және оқуда қиындықтарға тап болады. АСБ-мен ауыратын балалармен жұмыс істеуге ерте араласу олардың өмір сүру сапасын жақсартуға ықпал етеді, ал олардың әлеуметтік ортадағы мінез-құлқын өзгертуге бағытталған күш-жігер олардың бейімделу қабілеттерін арттыруға ықпал етеді.

Бұл зерттеудің мақсаты аутизм спектрінiң бұзылуын анықтау үшін көзді бақылау технологиясын қолдану бойынша шет елдердің тәжірибесін зерттеу болып табылады.

Әдістері. PubMed, Google Scholar электрондық дерекқорларында бар әдебиет көздеріне шолу жасалды. Іздеу кілт сөздеріне "Autism Spectrum Disorder", "eye-tracking", "children", "typically developing", "ASD screening", "machine

learning" кірді. Зерттеулер орыс және ағылшын тілдерінде талданды. Зерттеу түрлеріне ешқандай шектеулер болған жоқ. Шолу кезеңі соңғы 20 жылдағы барлық зерттеулерді қамтыды (2004 жылдан 2024 жылға дейін).

Нәтижелер. Осылайша, әртүрлі елдерде жүргізілген зерттеу нәтижелері аутизм спектрінің бұзылуын анықтау үшін көзді бақылау технологиясының тиімділігін көрсетеді. Көзді қадағалау-балаларда да, ересектерде де аутизм спектрінің бұзылуын анықтауға арналған перспективалы құрал. Әлеуметтік қарым-қатынастың маңызды аспектісі-АСБ-мен ауыратын адамдар жиі кездесетін көз байланысын сақтау. Көзді қадағалау әлеуметтік коммуникация тапшылығының сандық көрсеткіштерін ұсына отырып, көз бақылауының ұзақтығын, көру қозғалысының жиілігі мен бағытын бағалауға мүмкіндік береді. АСБ бар адамдар визуалды деректерді өңдеуде басқа да ауытқуларды көрсетуі мүмкін, мысалы, бөлшектерге шоғырланудың жоғарылауы, сенсорлық сезімталдық және күрделі визуалды әрекеттерге қатысты мәселелер. Бұл ауытқуларды терапияны жоспарлау және диагностикалау үшін маңызды ақпарат беретін көзді бақылау арқылы өлшеуге болады.

Қорытынды. Осы әдебиеттерге шолу нәтижесінде әртүрлі елдердің зерттеушілері атап өткен көзді бақылау технологиясының тиімділігін анықтауға мүмкіндік туды. Көзді бақылау технологиясын зерттеуге бағытталған зерттеулер мұны растайды:

- көзді бақылау деректері балалар мен ересектердегі АСБ-ын автоматты түрде анықтау үшін пайдаланылуы мүмкін;
- көзді бақылау әдістері мен машиналық оқытудың үйлесімі АСБ ерте скрининг/диагностиканың жаңа әдістерін әзірлеуге жарық түсіруі мүмкін.

Түйінді сөздер: аутизм спектрінің бұзылуы, көзді бақылау, әдетте дамып келе жатқан балалар, АСБ скринингі, машиналық оқыту.

Aziza Imamatinova¹, Lyazzat Kosherbayeva¹, Laura Seiduanova A¹, Zhanar Sabyrdilda¹, Alexander Wagner²

¹Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan

²BIOTRONIK SE & Co. KG (Center for Clinical Research), Berlin, Germany

THE USE OF EYE TRACKING TECHNOLOGY TO IDENTIFY AUTISM SPECTRUM DISORDERS: WORLD EXPERIENCE

Resume: Autism spectrum disorders (ASD) are a complex of neurological disorders with a lack of social skills, communication and behavior. Research results indicate that approximately one in 100 children in the world has ASD [2]. This is an average value, and the prevalence data varies significantly from study to study. Children with ASD often face difficulties in establishing relationships and learning. Early intervention in working with children suffering from ASD contributes to improving their quality of life, and efforts to change their behavior in social environments contribute to improving their adaptive abilities.

The purpose of this study is to study the experience of foreign countries in the application of eye tracking technology to identify autism spectrum disorders.

Methods. The review of existing literature sources in the electronic databases Pubmed, Google Scholar is carried out. Search keywords included "Autism Spectrum Disorder", "eye-tracking", "children", "typically developing", "ASD screening", "machine learning". The studies in Russian and English were analyzed. There were no restrictions on the types of research. The review period included all studies over the last 20 years (from 2004 to 2024).

Results. Thus, the results of studies conducted in various countries indicate the effectiveness of eye tracking technology for detecting autism spectrum disorders. Eye tracking is a promising tool for detecting autism spectrum disorders (ASD) in both children and adults. An important aspect of social communication is maintaining eye contact, which is often encountered by people with ASD. Eye tracking allows you to estimate the duration of eye contact, the frequency and direction of gaze movements, offering quantifiable indicators of social communication deficits. People with ASD may also exhibit other visual processing abnormalities, such as increased concentration on detail, sensory sensitivity, and problems with complex visual actions. These deviations can be measured using eye tracking, which provides important information for therapy planning and diagnosis.

Conclusions. As a result of this literature review, it was possible to determine the effectiveness of eye tracking technology, which was noted by researchers from various countries. Research aimed at studying eye tracking technology confirms that:

- eye tracking data can be used to automatically identify races in children and adults;
- the combination of eye tracking and machine learning techniques could potentially shed light on the development of new methods for early screening/diagnosis of ASD.

Keywords: Autism Spectrum Disorder, eye-tracking, children, typically developing, ASD screening, machine learning.

Введение. Расстройства аутистического спектра (РАС) представляет собой набор расстройств развития, характеризующихся недостатком в социальных навыках, вербальной и невербальной коммуникации, а также жесткими, повторяющимися формами поведения. Конкретные проявления симптомов существенно различаются и нет общих критериев. Дети с РАС часто испытывают трудности в установлении взаимоотношений и в недостатке общего внимания, что может приводить к проблемам в поведении в школе и замедлению когнитивного и языкового развития [1]. Результаты исследований указывают на то, что примерно каждый 100-й ребенок в мире имеет РАС [2]. Это среднее значение, и данные о распространенности значительно разнятся в различных исследованиях. В некоторых хорошо контролируемых исследованиях отмечались значительно более высокие показатели. Во многих странах с низким и средним уровнем дохода распространенность РАС остается неизвестной [3]. Исследования показывают, что раннее вмешательство в работу с детьми, страдающими от РАС, способствует улучшению их

качества жизни, а усилия, направленные на изменение их поведения в социальных средах, способствуют повышению их адаптационных способностей.

В настоящее время диагностика РАС в основном основывается на поведенческой информации, анамнезе, информации из отчетов родителей и оценках между пациентами, которые являются субъективными, отнимающими много времени и трудоемкими [4,5]. В последние годы метод отслеживания взгляда, представляющий собой неинвазивный и удобный инструмент измерения, привлек внимание исследователей [6,7,8,9]. Логическим обоснованием применения отслеживания взгляда в исследованиях является тот факт, что РАС связан с отклонениями в сфере внимания, которые отличаются от типичного развития [10,11,12,13]. Следовательно, анализ движений глаз и паттернов пристального взгляда с использованием технологии отслеживания взгляда может помочь нам понять аномальное поведение, связанное с людьми с РАС, и различить их от людей с типичным развитием.

Лица передают обширную личную, эмоциональную и социальную информацию уже с самого рождения. Даже во время короткого взаимодействия люди способны автоматически обращать внимание и быстро усваивать сложные сигналы, содержащиеся на лице, распознавая эмоциональное состояние и социальный контекст, и часто впоследствии запоминая индивидуальное лицо [14]. Исследования изображений головного мозга показали, что зрительный контакт активирует области мозга, связанные с социальной сетью, в то время как исследования в области развития показали, что ориентация на лица с прямым взглядом и их обработка начинаются на раннем этапе [15]. Накопленные данные свидетельствуют о том, что РАС связан с нетипичным поведением при зрительном контакте; следовательно, признано, что у людей с РАС наблюдается дефицит в обработке лица. Тем не менее, конкретная природа этих дефицитов и взаимосвязь между аномальной обработкой лица и атипичной социально-эмоциональной функцией при РАС остаются неясными [16,17].

Целью данного исследования является изучение опыта зарубежных стран по применению технологии отслеживания взгляда для выявления расстройств аутистического спектра.

Методы. Проведен обзор существующих источников литературы в электронных базах данных Pubmed, Google Scholar. Ключевые слова поиска включали «Autism Spectrum Disorder», «eye-tracking», «children», «typically developing», «ASD screening», «machine learning». Были проанализированы исследования на русском и английском языках. Ограничений по видам исследования не было. Период обзора включал все исследования за последние 20 лет (с 2004 по 2024 гг.).

Результаты. Eye tracking, также известное как отслеживание глаз/взгляда или анализ пристального взгляда, представляет собой комплекс методов, позволяющих регистрировать движения глаз. В совокупности с пупиллометрией, эти методы находят применение в различных областях, таких как психология, психолингвистика, нейронауки и физиология. В контексте РАС эти неинвазивные методы используются для улучшения диагностики и разработки терапевтических стратегий, путем более глубокого понимания физиопатологических и психологических механизмов, лежащих в основе наблюдаемых симптомов. Отслеживание взгляда позволяет анализировать визуальную активность человека, отображая точки фокусировки его взгляда и, следовательно, выявляя его предпочтения и интересы. Это дополняет более традиционные методы наблюдения, позволяя оценить, на что человек обращает внимание во время когнитивных и социальных задач. Отслеживание взгляда является важным инструментом для анализа человеческой активности и восприятия, а также для понимания человеческого поведения [18].

Люди начинают использовать зрительный контакт уже в первые месяцы своей жизни как одну из самых простых и эффективных форм невербального общения. Исследования показывают, что движения глаз могут быть контролируемы для выявления различных проблем и патологических состояний (Таблица 1). Диагноз, основанный на ключевых показателях, таких как движения глаз, может отражать реальное состояние человека [19]. Поэтому паттерны движения глаз и данные отслеживания взгляда используются в качестве биомаркеров для раннего обнаружения расстройств аутистического спектра и для более точного скрининга. Отслеживание взгляда представляет собой точный и понятный индикатор индивидуализации взгляда и направленного поведения, которое соответствует обработке визуальной информации [20,21].

Таблица 1 - Опыт зарубежных стран по применению технологии на основе отслеживания глаз (eye-tracking)

№	Авторы	Страна	Год	Результаты
1	Xue-Jun Kong, Zhen Wei, Binbin Sun и др [17]	Китай	2022	Авторы исследования обнаружили, что процент времени фиксации взгляда у детей с РАС значительно снизился по сравнению с нормотипичными детьми (НД) почти во всех областях интереса, за исключением движущейся игрушки (вертолета). Они также наблюдали за взаимодействием диагностической группы (РАС против НД) и хронологического возраста (малыши против дошкольников) по отслеживанию взгляда во время видеоролика с движением рта. Машинный анализ опорных векторов показал, что классификатор может отличать РАС от НД у детей младшего возраста с точностью 80% и может отличать РАС от НД у дошкольников с точностью 71%. Полученные в ходе исследования, результаты показывают, что у малышей и дошкольников могут быть связаны как общие, так и различные паттерны фиксации. Сочетание методов отслеживания глаз и машинного обучения потенциально может пролить свет на разработку новых методов раннего скрининга/диагностики РАС.
2	Teresa Del Bianco, Luke Mason, Tony Charman и др [22]	Великобритания	2021	Модель показала четкие временные шаблоны внимания к лицам в обеих группах. Изначально обе группы проявляли высокую вероятность обращения внимания на лица, однако через несколько секунд она снижалась. Однако нормотипичные участники значительно чаще возвращали свое внимание к лицам во второй половине каждого испытания продолжительностью 20 секунд, и эта тенденция увеличивалась с возрастом. В то время как у участников с РАС вероятность возвращения к лицу оставалась низкой на протяжении всего времени испытания. Эти данные свидетельствуют о том, что социальное внимание не только уменьшено при РАС, но и имеет различную временную динамику. Нормотипичные участники становились более изощренными в распределении своего социального внимания с возрастом, в то время как у участников с РАС эта тенденция значительно менее выражена, возможно, отражая задержку в развитии социального опыта.
3	Victoria Yaneva, Le An Ha, Sukru Eraslan и др [23]	Великобритания	2020	Авторам данного исследования удалось проверить, могут ли различия в обработке визуальных данных между взрослыми с РАС и без РАС, зафиксированные с помощью отслеживания глаз, использоваться для выявления РАС. Авторы записывали движения глаз взрослых участников с РАС и без РАС, когда они искали информацию на веб-страницах. Затем они использовали записанные данные отслеживания глаз для обучения классификаторов машинного обучения выявлению этого состояния. Данные были собраны в рамках двух отдельных исследований с участием в общей сложности 71 уникального участника (31 с аутизмом и 40 контрольных), что позволило оценить подход на двух отдельных группах участников, используя различные стимулы и задания. Авторы исследовали влияние ряда факторов, основанных на взгляде, и других переменных, показывая, что РАС может быть обнаружен автоматически с точностью около 74%. Эти результаты подтверждают, что данные отслеживания глаз могут быть использованы для автоматического выявления РАС у взрослых и что существуют различия в обработке визуальных данных между двумя группами при обработке веб-страниц.
4	Mujeeb Kanhirakadavath, Rahman Subashini, Monica Mohan Chandran[24]	Индия	2022	В этом исследовании авторы использовали методы машинного обучения, чтобы проверить применимость данных отслеживания глаз у детей для оказания помощи в раннем скрининге РАС. Mujeeb Rahman с соавторами изучили эффективность различных методов машинного обучения, чтобы найти наилучшую модель для прогнозирования РАС с использованием визуализированных изображений траектории сканирования, отслеживаемых глазами. Для проведения экспериментальных испытаний авторы исследования использовали три традиционные модели машинного обучения и классификатор глубоких нейронных сетей. В этом исследовании использовался общедоступный набор данных из 547 графических траекторий сканирования, отслеживающих движение глаз, от 328 детей с нормальным развитием и 219 детей с РАС. Также авторам удалось использовать увеличение изображений для заполнения набора данных, чтобы предотвратить переобучение модели. Модель глубокой нейронной сети превосходила типичные подходы машинного обучения на заполненном наборе данных с 93,28% чувствительностью, 91,38% специфичностью. Полученные результаты убедительно свидетельствуют о том, что данные отслеживания глаз помогают клиницистам проводить быстрый и надежный скрининг РАС.
5	Romuakd Carette, Federica Cilia, Gilles Dequen и др [25]	Франция	2018	В данном исследовании рассматривается автоматическое обнаружение расстройств аутистического спектра благодаря данным, отслеживаемым глазами, и оригинальному подходу к машинному обучению. Ориентируясь на данные, описывающие взгляд пациента, авторам удалось отличить пациентов с РАС от тех, у кого нет РАС, с достоверностью результатов до 95%. Romuakd Carette с соавторами установили, что нейронная сеть может распознавать статус РАС у маленьких пациентов благодаря движению глаз детей. Это может помочь дать предварительное представление о дальнейшем анализе, который следует рассмотреть для ребенка с признаками этого расстройства. Такую систему можно было бы использовать с настольным компьютером для тестирования детей в раннем возрасте, например, в школе. Это было бы решением, позволяющим легче находить детей с РАС, передавая соответствующие данные специалисту, включая, при необходимости, более углубленное тестирование. Однако предлагаемая здесь система не должна заменять работу профессионалов в области медицины. Оказываемая помощь

				заключается только в автоматическом способе как можно быстрее сосредоточиться на нуждающихся детях и, возможно, указать на ложные диагнозы.
6	Zhuoqing Chang, J. Matias Di Martino, Rachel Aiello и др [26]	США	2021	Средний возраст выборки составил 21,1 месяца (диапазон от 17,1 до 36,9 месяцев), и 50,6 % составляли мальчики. У малышей с РАС были обнаружены характерные паттерны взгляда, характеризующиеся снижением внимания к социальным стимулам и к важным социальным моментам во время просмотра фильмов, а также ранее неизвестными нарушениями координации взгляда со звуками речи. Площадь под кривой рабочих характеристик приемника, отличающей детей с РАС от детей без РАС с использованием нескольких признаков пристального взгляда, составила 0,90 (95% ДИ, 0,82-0,97).
7	Federica Cilia, Romuald Carette, Mahmoud Elbattah [27]	Франция	2021	Предлагаемый подход в основном был направлен на интеграцию отслеживания глаз с визуализацией и машинным обучением. В исследовании приняла участие группа из 59 участников школьного возраста. Участникам было предложено просмотреть набор соответствующих возрасту фотографий и видеороликов, связанных с социальным познанием. Первоначально траектории сканирования, отслеживаемые глазами, были преобразованы в визуальное представление в виде набора изображений. Впоследствии сверточная нейронная сеть была обучена выполнять задачу классификации изображений. Результаты эксперимента продемонстрировали, что визуальное представление может упростить диагностическую задачу, а также обеспечить высокую точность. В частности, модель сверточной нейронной сети может обеспечить многообещающую точность классификации. Это в значительной степени говорит о том, что визуализации могут успешно кодировать информацию о движении взгляда и лежащей в его основе динамике. Также авторы исследовали возможные корреляции между тяжестью аутизма и динамикой движения глаз на основе максимального информационного коэффициента. Полученные результаты в первую очередь показали, что сочетание отслеживания глаз, визуализации и машинного обучения обладает большим потенциалом в разработке объективного инструмента, помогающего в скрининге РАС.
8	Magdalena Ewa Król, Michał Król [28]	Польша	2019	Окончательная выборка состояла из 21 участника с расстройствами аутистического спектра (2 женщины) и 23 типично развивающихся участников, соответствующих возрасту и IQ (5 женщин). Возрастной диапазон составлял 11-29 лет в группе с РАС и 10-21 год в группе с нормотипичными людьми(НЛ). Также не было выявлено существенной разницы в распределении по полу между группами, даже несмотря на то, что количество женщин было немного выше в группе НЛ. У всех участников обеих групп было нормальное или скорректированное до нормального зрение и отсутствовали неврологические заболевания. Результаты этого исследования показали, что различия в паттернах сканирования лица между участниками с РАС и типично развивающимися были больше в задаче распознавания эмоций, чем в задачах "Свободный просмотр" и "Брови / рот". Когда участников попросили идентифицировать эмоции, обычно развивающиеся участники смогли зафиксироваться на тех областях лицевых стимулов, которые были оптимальными для распознавания эмоций. Это привело к повышенной точности классификации эмоций с помощью алгоритма машинного обучения, который использовал визуальные эффекты.

Обсуждение. Отслеживание взгляда/глаз позволяет наблюдать ранние признаки РАС, даже до того, как пациентам исполнится 1 год, без необходимости в развитых двигательных и языковых навыках. Это дает возможность взглянуть на самые основы чтения мыслей - определения намерений и взгляда в нашем окружении. Исследования показывают, что дети с РАС не в состоянии распознать биологическое движение, будучи при этом очень чувствительными к физическим случайностям в рамках случайного движения. Их восприятие лиц кажется дезорганизованным и ненаправленным, в то время как распознавание объектов остается неизменным. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что эта ориентация внимания на сигналы взгляда снижена у пациентов с РАС. Имеющиеся данные также свидетельствуют о дефиците в распознавании эмоций, который не может быть объяснен только нарушениями в обработке лица или визуальной модальности. Такие наблюдения дают представление о нарушениях обработки информации и предлагают объяснение плохого социального функционирования пациентов с РАС. В сочетании с другими методами слежения за глазами потенциально позволяет выявить различия в обработке информации на уровне нейронных схем [29,30].

Отслеживание взгляда - многообещающий инструмент для выявления расстройств аутистического спектра как у детей, так и у взрослых. Важным аспектом социального общения является поддержание зрительного контакта, с которым часто сталкиваются люди с РАС. Отслеживание глаз позволяет оценить продолжительность зрительного контакта, частоту и направление движений взгляда, предлагая поддающиеся количественной оценке показатели дефицита социальной коммуникации. Люди с РАС могут также демонстрировать другие отклонения в обработке зрительных данных, такие как повышенная концентрация на деталях, сенсорная чувствительность и проблемы со сложными визуальными действиями. Эти отклонения можно измерить с помощью отслеживания глаз, которое предоставляет важную информацию для планирования терапии и диагностики.

Выводы. В результате данного обзора литературы удалось определить эффективность технологии отслеживания взгляда, которые отметили исследователи из различных стран. Исследования, направленные на изучение технологии отслеживания взгляда, подтверждают, что:

-данные отслеживания взгляда могут быть использованы для автоматического выявления РАС у детей и взрослых;

-сочетание методов отслеживания глаз и машинного обучения потенциально может пролить свет на разработку новых методов раннего скрининга/диагностики РАС.

Финансирование. Данное исследование финансируется Комитетом науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан в рамках проекта: BR18574199 «Интеграция детей с расстройством аутистического спектра в социально-образовательную среду на основе всесторонней поддержки: вызовы и преимущества».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Z. M. Fadhel and Q. M. Hussein, "Detecting autism spectrum disorder in children using eye tracking and machine learning," 2022 International Congress on Human-Computer Interaction, Optimization and Robotic Applications (HORA), Ankara, Turkey, 2022, pp. 1-3, doi: 10.1109/HORA55278.2022.9800014.
- 2 A. Vabalas, E. Gowen, E. Poliakoff, and A. J. Casson, "Applying machine learning to kinematic and eye movement features of a movement imitation task to predict autism diagnosis," *Scientific reports*, vol. 10, pp. 1-13, 2020.
- 3 V. Arlington and A. P. Association, "Diagnostic and statistical manual of mental disorders," *American Psychiatric Association*, vol. 5, pp. 612-613, 2013.
- 4 C. f. D. Control and Prevention, "Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, United States, 2006," *Surveill Summ MMWR*, vol. 58, pp. 1-20, 2009.
- 5 D. N. Fernández, F. B. Porras, R. H. Gilman, M. V. Mondonedo, P. Sheen, and M. Zimic, "A Convolutional Neural Network for gaze preference detection: A potential tool for diagnostics of autism spectrum disorder in children," *arXiv preprint arXiv:2007.14432*, 2020.
- 6 Klin A, Jones W, Schultz R, Volkmar F, Cohen D. Visual fixation patterns during viewing of naturalistic social situations as predictors of social competence in individuals with autism. *Arch Gen Psychiatry*. (2002) 59:809– 16. doi: 10.1001/archpsyc.59.9.809
- 6 Falck-Ytter T, Bolte S, Gredeback G. Eye tracking in early autism research. *J Neurodev Disord*. (2013) 5:28. doi: 10.1186/1866-1955-5-28
- 7 Boraston Z, Blakemore SJ. The application of eye-tracking technology in the study of autism. *J Physiol*. (2007) 581:893–8. doi: 10.1113/jphysiol.2007.133587
- 8 Black MH, Chen NTM, Iyer KK, Lipp OV, Bölte S, Falkmer M, et al. Mechanisms of facial emotion recognition in autism spectrum disorders: insights from eye tracking and electroencephalography. *Neurosci Biobehav Rev*. (2017) 80:488–515. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.06.016
- 9 Fujioka T, Inohara K, Okamoto Y, Masuya Y, Ishitobi M, Saito DN, et al. Gazefinder as a clinical supplementary tool for discriminating between autism spectrum disorder and typical development in male adolescents and adults. *Mol Autism*. (2016) 7:19. doi: 10.1186/s13229-016-0083-y
- 10 Klin A, Lin DJ, Gorrindo P, Ramsay G, Jones W. Two-year-olds with autism orient to non-social contingencies rather than biological motion. *Nature*. (2009) 459:257–61. doi: 10.1038/nature07868

- 11 Frazier TW, Klingemier EW, Parikh S, Speer L, Strauss MS, Eng C, et al. Development and validation of objective and quantitative eye tracking-based measures of autism risk and symptom levels. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. (2018) 57:858–66. doi: 10.1016/j.jaac.2018.06.023
- 12 Papagiannopoulou EA, Chitty KM, Hermens DF, Hickie IB, Lagopoulos J. A systematic review and meta-analysis of eye-tracking studies in children with autism spectrum disorders. *Soc Neurosci*. (2014) 9:610–32. doi: 10.1080/17470919.2014.934966
- 13 Sasson NJ. The development of face processing in autism. *J Autism Dev Disord*. (2006) 36:381–94. doi: 10.1007/s10803-006-0076-3
- 14 Todorova GK, Hatton REM, Pollick FE. Biological motion perception in autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Mol Autism*. (2019) 10:49. doi: 10.1186/s13229-019-0299-8
- 15 Federici A, Parma V, Vicovaro M, Radassao L, Casartelli L, Ronconi L. Anomalous perception of biological motion in autism: a conceptual review and meta-analysis. *Sci Rep*. (2020) 10:4576. doi: 10.1038/s41598-020-61252-3
- 16 Kong XJ, Wei Z, Sun B, Tu Y, Huang Y, Cheng M, Yu S, Wilson G, Park J, Feng Z, Vangel M, Kong J, Wan G. Different Eye Tracking Patterns in Autism Spectrum Disorder in Toddler and Preschool Children. *Front Psychiatry*. 2022 Jun 9;13:899521. doi: 10.3389/fpsy.2022.899521
- 17 Carette R. et al. Automatic autism spectrum disorder detection thanks to eye-tracking and neural network-based approach //Internet of Things (IoT) Technologies for HealthCare: 4th International Conference, HealthyIoT 2017, Angers, France, October 24-25, 2017, Proceedings 4. – Springer International Publishing, 2018. – С. 75-81.
- 18 Z.Zhao,J.Xing,X.Zhang,X.Qu,X.Hu,andJ.Lu,"Randomandshort-term excessive eye movement in children with autism during face-to-face conversation," *Journal of autism and developmental disorders*, pp. 1-12, 2021.
- A. M. Mastergeorge, C. Kahathuduwa, and J. Blume, "Eye-tracking in infants and young children at risk for autism spectrum disorder: A systematic review of visual stimuli in experimental paradigms," *Journal of Autism and Developmental Disorders*, vol. 51, pp. 2578-2599, 2021.
- 19 Cilia F., Deschamps L., Vandromme L. Investigation of interactive visual patterns during semi-structured joint attention sequences in children with Autism Spectrum Disorder //RIPSYDEVE Conference, Louvain-la-neuve. – 2016.
- 20 Del Bianco T, Mason L, Charman T, Tillman J, Loth E, Hayward H, Shic F, Buitelaar J, Johnson MH, Jones EJJ; EU-AIMS LEAP Group. Temporal Profiles of Social Attention Are Different Across Development in Autistic and Neurotypical People. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2021 Aug;6(8):813-824. doi: 10.1016/j.bpsc.2020.09.004.
- 21 Yaneva V, Ha LA, Eraslan S, Yesilada Y, Mitkov R. Detecting High-Functioning Autism in Adults Using Eye Tracking and Machine Learning. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2020 Jun;28(6):1254-1261. doi: 10.1109/TNSRE.2020.2991675.
- 22 Kanhirakadavath MR, Chandran MSM. Investigation of Eye-Tracking Scan Path as a Biomarker for Autism Screening Using Machine Learning Algorithms. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Feb 17;12(2):518. doi: 10.3390/diagnostics12020518.
- 23 Carette, Romuald & Cilia, Federica & Dequen, Gilles & Bosche, Jérôme & Guerin, Jean-Luc & Vandromme, Luc. (2018). Automatic Autism Spectrum Disorder Detection Thanks to Eye-Tracking and Neural Network-Based Approach. doi:10.1007/978-3-319-76213-5_11.
- 24 Chang Z, Di Martino JM, Aiello R, Baker J, Carpenter K, Compton S, Davis N, Eichner B, Espinosa S, Flowers J, Franz L, Harris A, Howard J, Perochon S, Perrin EM, Krishnappa Babu PR, Spanos M, Sullivan C, Walter BK, Kollins SH, Dawson G, Sapiro G. Computational Methods to Measure Patterns of Gaze in Toddlers With Autism Spectrum Disorder. *JAMA Pediatr*. 2021 Aug 1;175(8):827-836. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.0530.
- 25 Cilia F, Carette R, Elbattah M, Dequen G, Guérin J, Bosche J, Vandromme L, Le Driant B. Computer-Aided Screening of Autism Spectrum Disorder: Eye-Tracking Study Using Data Visualization and Deep Learning *JMIR Hum Factors* 2021;8(4):e27706 doi: [10.2196/27706](https://doi.org/10.2196/27706)
- 26 Król M, Król ME. A Novel Eye Movement Data Transformation Technique that Preserves Temporal Information: A Demonstration in a Face Processing Task. *Sensors (Basel)*. 2019 May 23;19(10):2377. doi: 10.3390/s19102377.
- 27 Czajeczny D, Jaroszkiewicz A, Daroszewski P, Koczyński P, Warchoł-Biedermann K, Pięłowska A, Samborski W, Wójciak RW, Mojs E. Application of Eye-tracking in research on the theory of mind in ASD. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022 Feb;26(4):1364-1373. doi: 10.26355/eurrev_202202_28129.
- 28 Chita-Tegmark M. Social attention in ASD: A review and meta-analysis of eye-tracking studies. *Res Dev Disabil*. 2016 Jan;48:79-93. doi: 10.1016/j.ridd.2015.10.011.

REFERENCES

- 1 Z. M. Fadhel and Q. M. Hussein, "Detecting autism spectrum disorder in children using eye tracking and machine learning," 2022 International Congress on Human-Computer Interaction, Optimization and Robotic Applications (HORA), Ankara, Turkey, 2022, pp. 1-3, doi: 10.1109/HORA55278.2022.9800014.
- A. Vabalas, E. Gowen, E. Poliakoff, and A. J. Casson, "Applying machine learning to kinematic and eye movement features of a movement imitation task to predict autism diagnosis," *Scientific reports*, vol. 10, pp. 1-13, 2020.
- 2 V. Arlington and A. P. Association, "Diagnostic and statistical manual of mental disorders," *American Psychiatric Association*, vol. 5, pp. 612-613, 2013.
- 3 C. f. D. Control and Prevention, "Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, United States, 2006," *Surveill Summ MMWR*, vol. 58, pp. 1-20, 2009.

- 4 D. N. Fernández, F. B. Porras, R. H. Gilman, M. V. Mondonedo, P. Sheen, and M. Zimic, "A Convolutional Neural Network for gaze preference detection: A potential tool for diagnostics of autism spectrum disorder in children," arXiv preprint arXiv:2007.14432, 2020.
- 5 Klin A, Jones W, Schultz R, Volkmar F, Cohen D. Visual fixation patterns during viewing of naturalistic social situations as predictors of social competence in individuals with autism. *Arch Gen Psychiatry*. (2002) 59:809–16. doi: 10.1001/archpsyc.59.9.809
- 6 Falck-Ytter T, Bolte S, Gredeback G. Eye tracking in early autism research. *J Neurodev Disord*. (2013) 5:28. doi: 10.1186/1866-1955-5-28
- 7 Boraston Z, Blakemore SJ. The application of eye-tracking technology in the study of autism. *J Physiol*. (2007) 581:893–8. doi: 10.1113/jphysiol.2007.133587
- 8 Black MH, Chen NTM, Iyer KK, Lipp OV, Bölte S, Falkmer M, et al. Mechanisms of facial emotion recognition in autism spectrum disorders: insights from eye tracking and electroencephalography. *Neurosci Biobehav Rev*. (2017) 80:488–515. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.06.016
- 9 Fujioka T, Inohara K, Okamoto Y, Masuya Y, Ishitobi M, Saito DN, et al. Gazefinder as a clinical supplementary tool for discriminating between autism spectrum disorder and typical development in male adolescents and adults. *Mol Autism*. (2016) 7:19. doi: 10.1186/s13229-016-0083-y
- 10 Klin A, Lin DJ, Gorrindo P, Ramsay G, Jones W. Two-year-olds with autism orient to non-social contingencies rather than biological motion. *Nature*. (2009) 459:257–61. doi: 10.1038/nature07868
- 11 Frazier TW, Klingemier EW, Parikh S, Speer L, Strauss MS, Eng C, et al. Development and validation of objective and quantitative eye tracking-based measures of autism risk and symptom levels. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. (2018) 57:858–66. doi: 10.1016/j.jaac.2018.06.023
- 12 Papagiannopoulou EA, Chitty KM, Hermens DF, Hickie IB, Lagopoulos J. A systematic review and meta-analysis of eye-tracking studies in children with autism spectrum disorders. *Soc Neurosci*. (2014) 9:610–32. doi: 10.1080/17470919.2014.934966
- 13 Sasson NJ. The development of face processing in autism. *J Autism Dev Disord*. (2006) 36:381–94. doi: 10.1007/s10803-006-0076-3
- 14 Todorova GK, Hatton REM, Pollick FE. Biological motion perception in autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Mol Autism*. (2019) 10:49. doi: 10.1186/s13229-019-0299-8
- 15 Federici A, Parma V, Vicovaro M, Radassao L, Casartelli L, Ronconi L. Anomalous perception of biological motion in autism: a conceptual review and meta-analysis. *Sci Rep*. (2020) 10:4576. doi: 10.1038/s41598-020-61252-3
- 16 Kong XJ, Wei Z, Sun B, Tu Y, Huang Y, Cheng M, Yu S, Wilson G, Park J, Feng Z, Vangel M, Kong J, Wan G. Different Eye Tracking Patterns in Autism Spectrum Disorder in Toddler and Preschool Children. *Front Psychiatry*. 2022 Jun 9;13:899521. doi: 10.3389/fpsy.2022.899521
- 17 Carette R. et al. Automatic autism spectrum disorder detection thanks to eye-tracking and neural network-based approach //Internet of Things (IoT) Technologies for HealthCare: 4th International Conference, HealthyIoT 2017, Angers, France, October 24-25, 2017, Proceedings 4. – Springer International Publishing, 2018. – S. 75-81.
- 18 Z.Zhao,J.Xing,X.Zhang,X.Qu,X.Hu,andJ.Lu,"Randomandshort-term excessive eye movement in children with autism during face-to-face conversation," *Journal of autism and developmental disorders*, pp. 1-12, 2021.
- A. M. Mastergeorge, C. Kahathuduwa, and J. Blume, "Eye-tracking in infants and young children at risk for autism spectrum disorder: A systematic review of visual stimuli in experimental paradigms," *Journal of Autism and Developmental Disorders*, vol. 51, pp. 2578-2599, 2021.
- 19 Cilia F., Deschamps L., Vandromme L. Investigation of interactive visual patterns during semi-structured joint attention sequences in children with Autism Spectrum Disorder //RIPSYDEVE Conference, Louvain-la-neuve. – 2016.
- 20 Del Bianco T, Mason L, Charman T, Tillman J, Loth E, Hayward H, Shic F, Buitelaar J, Johnson MH, Jones EJJ; EU-AIMS LEAP Group. Temporal Profiles of Social Attention Are Different Across Development in Autistic and Neurotypical People. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2021 Aug;6(8):813-824. doi: 10.1016/j.bpsc.2020.09.004.
- 21 Yaneva V, Ha LA, Eraslan S, Yesilada Y, Mitkov R. Detecting High-Functioning Autism in Adults Using Eye Tracking and Machine Learning. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2020 Jun;28(6):1254-1261. doi: 10.1109/TNSRE.2020.2991675.
- 22 Kanhirakadavath MR, Chandran MSM. Investigation of Eye-Tracking Scan Path as a Biomarker for Autism Screening Using Machine Learning Algorithms. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Feb 17;12(2):518. doi: 10.3390/diagnostics12020518.
- 23 Carette, Romuald & Cilia, Federica & Dequen, Gilles & Bosche, Jérôme & Guerin, Jean-Luc & Vandromme, Luc. (2018). Automatic Autism Spectrum Disorder Detection Thanks to Eye-Tracking and Neural Network-Based Approach. doi:10.1007/978-3-319-76213-5_11.
- 24 Chang Z, Di Martino JM, Aiello R, Baker J, Carpenter K, Compton S, Davis N, Eichner B, Espinosa S, Flowers J, Franz L, Harris A, Howard J, Perochon S, Perrin EM, Krishnappa Babu PR, Spanos M, Sullivan C, Walter BK, Kollins SH, Dawson G, Sapiro G. Computational Methods to Measure Patterns of Gaze in Toddlers With Autism Spectrum Disorder. *JAMA Pediatr*. 2021 Aug 1;175(8):827-836. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.0530.
- 25 Cilia F, Carette R, Elbattah M, Dequen G, Guérin J, Bosche J, Vandromme L, Le Driant B. Computer-Aided Screening of Autism Spectrum Disorder: Eye-Tracking Study Using Data Visualization and Deep Learning
JMIR Hum Factors 2021;8(4):e27706 doi: 10.2196/27706

26 Król M, Król ME. A Novel Eye Movement Data Transformation Technique that Preserves Temporal Information: A Demonstration in a Face Processing Task. *Sensors* (Basel). 2019 May 23;19(10):2377. doi: 10.3390/s19102377.
 27 Czajeczny D, Jaroszkiwicz A, Daroszewski P, Kopczyński P, Warchol-Biedermann K, Pigłowska A, Samborski W, Wójciak RW, Mojs E. Application of Eye-tracking in research on the theory of mind in ASD. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022 Feb;26(4):1364-1373. doi: 10.26355/eurev_202202_28129.
 28 Chita-Tegmark M. Social attention in ASD: A review and meta-analysis of eye-tracking studies. *Res Dev Disabil*. 2016 Jan;48:79-93. doi: 10.1016/j.ridd.2015.10.011.

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:

Имамадинова Азиза Махмудқызы, <https://orcid.org/0000-0003-2233-4522>, докторант 1 года обучения по образовательной программе «Общественное здравоохранение», НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан.

Кошербаева Ляззат Кошербаевна, <https://orcid.org/0000-0001-8376-4345>, PhD, заведующая кафедрой политики и менеджмента здравоохранения НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан.

Сейдуанова Лаура Бейсебековна, <https://orcid.org/0000-0003-0205-2421>, PhD, доцент кафедры политики и менеджмента здравоохранения НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан.

Сабырділда Жанар Сабырділдәқызы, <https://orcid.org/0000-0002-2981-4580>, докторант PhD 3 курса обучения по образовательной программе «Общественное здравоохранение», КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан.

Александр Вагнер, PhD, биостатистик, BIOTRONIK SE & Co. KG (Центр клинических исследований), Берлин, Германия.

Контактная информация:

Имамадинова Азиза Махмудқызы, <https://orcid.org/0000-0003-2233-4522>, докторант PhD 1 года обучения по образовательной программе «Общественное здравоохранение», «НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан.

E-mail: azizaimamatdinova@gmail.com

Тел.: 87020249250

Авторлар туралы мәлімет:

Имамадинова Азиза Махмудқызы, <https://orcid.org/0000-0003-2233-4522>, "Қоғамдық денсаулық сақтау" білім беру бағдарламасы бойынша 1 курс PhD докторанты, КЕАҚ "С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті", Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

Кошербаева Ляззат Кошербайқызы, <https://orcid.org/0000-0001-8376-4345>, PhD, КЕАҚ "С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті" Денсаулық сақтау саясаты және менеджменті кафедрасының меңгерушісі, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

Сейдуанова Лаура Бейсебекқызы, <https://orcid.org/0000-0003-0205-2421>, PhD, КЕАҚ "С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті" Денсаулық сақтау саясаты және менеджменті кафедрасының доценті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

Сабырділда Жанар Сабырділдәқызы, <https://orcid.org/0000-0002-2981-4580>, "Қоғамдық денсаулық сақтау" білім беру бағдарламасы бойынша 3 курс PhD докторанты, КЕАҚ "С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті", Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

Александр Вагнер, PhD, биостатистик BIOTRONIK SE & Co. KG (Центр клинических исследований), Берлин, Германия.

Байланыс ақпараты:

Азиза М. Имаматдинова, <https://orcid.org/0000-0003-2233-4522>, "Қоғамдық денсаулық сақтау" білім беру бағдарламасы бойынша 1 курс PhD докторанты, КЕАҚ "С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті", Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

E-mail: azizaimamatdinova0@gmail.com

Тел.: 87020249250

Information about the authors

Imamatdinova Aziza, <https://orcid.org/0000-0003-2233-4522>, 1st year PhD student in the educational program "Public Health", Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan.

Kosherbayeva Lyazzat, <https://orcid.org/0000-0001-8376-4345>, Head of the Department of Health Policy and Management of Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan.

Seiduanova Laura, <https://orcid.org/0000-0003-0205-242>, PhD of the Department of Health Policy and Management of Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan.

Sabyrdilda Zhanar <https://orcid.org/0000-0002-2981-4580>, 3rd year PhD student in the educational program "Public Health", Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan.

Alexander Wagner, PhD, biostatistician, BIOTRONIK SE & Co. KG (Center for Clinical Research), Berlin, Germany.

Contact information:

Imamatdinova Aziza, <https://orcid.org/0000-0003-2233-4522>, 1st year PhD student in the educational program "Public Health", Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan.

E-mail: azizaimamatdinova0@gmail.com

Phone: 87020249250

Алынды: 15.01.2024 Қабылданды: 16.05.2024 Онлайн жарияланды: 29.06.2024

УДК 616.591

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.33.19.019](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.33.19.019)

А.М.Оспанова, А.А.Наурызова, Қ.О.Уалихан, А.А.Көпбай, Ф.Ш.Рашидова
*Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті
Түркістан, Қазақстан*

УСТЕКИНУМАБТЫҢ (СТЕЛАРА ПРЕПАРАТЫ) ОБЛЫСТЫҚ ТЕРІ-ВЕНЕРОЛОГИЯЛЫҚ ДИСПАНСЕРІ ПОЛИКЛИНИКА БӨЛІМІНДЕ ТЕРІ ПСОРИАЗЫНАН ЗАРДАП ШЕГЕТІН НАУҚАСТАРДА ҚОЛДАНЫЛУ ТӘЖІРИБЕСІН ТАЛДАУ

Резюме. Мақалада қазіргі кезде дерматология саласында маңызды мәселелердің бірі саналатын созылмалы ауру – тері псориазының емдеу әдістерінің бірі талқыланады. Биологиялық препарат негізінде ұзақ ремиссияға жетуге болатындығы және Устекинумабтың (Стелара препараты) қолданылу тәжірибесі қарастырылады.

Түйін сөздер: биологиялық препарат, Устекинумаб, PASI шкаласы, тері псориазы.

А. М. Оспанова¹, А. А. Наурызова², К. О. Уалихан³, А. А. Көпбай⁴, Ф. Ш. Рашидова⁵
*Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави
Туркестан, Казахстан*

АНАЛИЗ ОПЫТА ПРИМЕНЕНИЯ УСТЕКИНУМАБА (ПРЕПАРАТА СТЕЛАРА) У БОЛЬНЫХ, СТРАДАЮЩИХ ПСОРИАЗОМ КОЖИ, В ПОЛИКЛИНИЧЕСКОМ ОТДЕЛЕНИИ ОБЛАСТНОГО КОЖНО-ВЕНЕРОЛОГИЧЕСКОГО ДИСПАНСЕРА

Резюме. В статье обсуждается один из методов лечения псориаза кожи, хронического заболевания, которое в настоящее время считается одним из самых важных вопросов в области дерматологии. Рассматривается возможность достижения длительной ремиссии на основе биологического препарата и опыт применения Устекинумаба (препарата Стелара).

Ключевые слова: биологический препарат, Устекинумаб, шкала PASI, псориаз кожи.

А.М. Ospanova, А. А. Nauryzova, К. О. Ualikhan, А. А. Kopbay, F. Sh.Rashidova
*Khoja Ahmed Yasawi International Kazakh-Turkish University
Turkestan, Kazakhstan*

ANALYSIS OF THE EXPERIENCE OF USING USTEKINUMAB (STELARA) IN PATIENTS WITH SKIN PSORIASIS IN THE POLYCLINIC DEPARTMENT OF THE REGIONAL SKIN AND VENEREOLOGICAL DISPENSARY

Resume. The article discusses one of the methods of treating skin psoriasis, a chronic disease that is currently considered one of the most important issues in the field of dermatology. The possibility of achieving long-term remission based on a biological drug and the experience of using Ustekinumab (Stelara drug) are being considered.

Keywords: biological drug, Ustekinumab, PASI scale, skin psoriasis.

Мақсаты. Устекинумабтың (Стелара препараты) Облыстық тері-венерологиялық диспансері поликлиника бөлімінде тағайындалу тәжірибесінің сандық сипаттамаларын ұсынып, шетелдік әріптестеріміздің ғылыми жұмыстары нәтижелерін есепке ала отырып, биологиялық препараттың тиімділігіне көз жеткізу, көрсеткіші бар науқастарға тағайындалу жиілігін арттыру.

Кіріспе. Псориаз – ғаламшарымыздың ересек тұрғындарының 2–3% зақымдаған тері мен буындардың созылмалы қабыну ауруы [1, 2]. Псориаз кезінде зақымдалатын ағзалардағы иммунды қабыну әртүрлі қабынуға қарсы медиаторларды (ісіктің некроз факторы- α (ИФН- α), интерферон- γ , интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-22, ИЛ-23, тамыр эндотелийінің өсу факторы және т.б.) бөліп шығаратын дендритті жасушалар мен Т-лимфоциттердің қатысуымен басталады және дамиды. Аталған цитокиндер теріден жалпы қанайналымына түсіп, өзге ағзалардағы қабынулық өзгерістерді күшейтеді. Атап айтқанда, оксидативті стресс, неоангиогенез, гиперкоагуляция шақырып, эндотелиалды жасушалардың дисфункциясын күшейтеді [3–5].

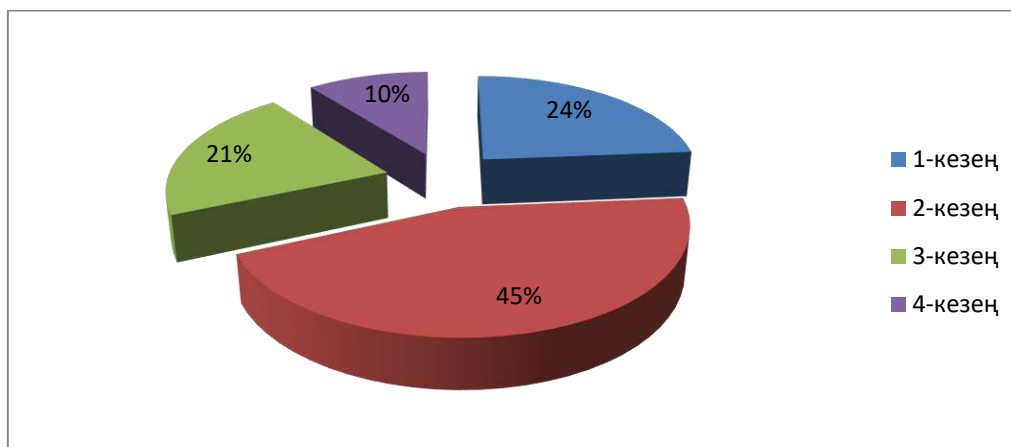
Устекинумаб (Стелара) – бұл адамның моноклоналды IgG1 антиденесі. Ол интерлейкин (ИЛ)-12 және ИЛ-23-тің p40 суббірлігімен әрекеттесіп, олардың иммунды жасушалардың бетіндегі ИЛ12R- β 1 рецепторымен байланысуын болдырмайды. Аталған цитокиндер белсенді антигентаныстырушы жасушалардан, яғни макрофагтар мен дендритті жасушалардан бөлінеді және әртүрлі аутоиммунды аурулардың патогенезіне қатысады. Устекинумаб - псориаз бен псориаздық артриттің емі ретінде тіркелген препарат [6].

Зерттеу әдістері. Облыстық тері-венерологиялық диспансері поликлиника бөлімінде устекинумаб тағайындалып, қабылдап жүрген науқастар санын есептеу; тері псориазының клиникалық көріністерін BSA (Body Surface Area), PASI (Psoriasis Area Severity Index) шкаласы бойынша бағалау; ғылыми мақалалар ақпараттарын талдау.

Талқылау. Препаратты тағайындауға көрсеткіш ретінде мына көрсеткіштер есепке алынады: бляшкәтәрізді псориаздың орта және ауыр дәрежесінде басқа жүйелі емдеу түрлерінен (циклоспорин, ацитретин, метотрексат және ПУВА-терапияны қоса алғанда) нәтиже болмағанда немесе оларға қарсы көрсеткіштер болғанда; тері зақымдалуының белсенді псориаздық артритпен қатар дамуында.

Қазіргі таңда Облыстық тері-венерологиялық диспансері поликлиника бөлімінде 38 науқас устекинумаб (Стелара препараты) қабылдауда. Оның ішінде 9 (23,7%) науқас препараттың 1-кезеңін алған, 17 (44,7%) науқас 2-кезеңде, 8

(21%) науқас 3-кезеңінде, 4 (10,6%) науқас 4-кезеңінде (1-сурет). Науқастардың жастары 18-51 жас аралығында. 32 науқаста 1-кезеңде тері псориазының клиникалық көріністерін PASI (Psoriasis Area Severity Index) шкаласы бойынша бағалауда орташа көрсеткіш 61 көрсетті және 3-кезеңнен кейін бұл көрсеткіштің 12-ке түскені анықталды. Бұл сандық сипаттамалар PASI 75 индексі (бастапқыдан PASI индексінің 75% және одан да көп төмендеуі) критерийіне 84,2% науқас сәйкес келетінін көрсетеді.



Сурет 1 -Қазіргі таңда Облыстық тері-венерологиялық диспансері поликлиника бөлімінде устекинумаб (Стелара препараты) қабылдап жүрген науқастар

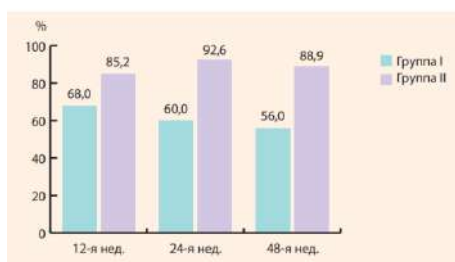
Устекинумабтың псориазды емдеудегі эффективтілігі мен қауіпсіздігін анықтау мақсатында орта және ауыр дәрежелі бляшкатәрізді псориазы бар 2000 науқасқа көпорталықтық, плацебо-бақылаудан тұратын, III фазаны зерттейтін 2 (PHOENIX-1 и PHOENIX-2) жұмыс қатар жүргізілді. [7,8]. Екі зерттеу де үш фазадан тұрды. PHOENIX-1 зерттеу жұмысына кіретін науқастарды үздіксіз 5 жыл бойы бақылау әр 12 апта сайын устекинумабтың 45 немесе 90мг дозаларымен жүргізілген ұзақмерзімді терапияның эффективтілігін дәлелдеді [9]. Көрсетілген мерзімнің соңында PASI 75, PASI 90 және PASI 100 критерийлері бойынша сәйкес келу жиілігі сәйкесінше 63-72%, 40-49% және 22-26% құрады. Зерттеудің маңызды нәтижесі - тырнақ псориазы ауырлық индексінің (NAPSI) устекинумаб тобында 24 аптадан соң шамамен 2 есеге дейін төмендеуі болды. Осыған ұқсас нәтижелер PHOENIX-2 зерттеуінде де анықталды: устекинумабпен 45 және 90мг дозаларымен емделу барысында 12 аптадан соң PASI 75 критерийіне сәйкес келу жиілігі сәйкесінше 66,7% және 75,7% құрады және плацебо тобынан (3,7%; $p < 0,0001$) әлдеқайда озық болды. 5 жылдан соң PASI 75 индексі критерийіне сәйкестік устекинумабпен емді жалғастырған 80% науқаста сақталды, ал тері зақымдануының толық дерлік жазылуы (PASI 90) шамамен науқастардың жартысында тіркелді [10].

Қорытындылай келе, рандомизирлеген бақылау зерттеуі көрсеткендей, устекинумаб жылдам әсер етеді, қауіпсіз және орташа-ауыр және ауыр дәрежелі псориазбен ауыратын науқастардың 3/4-нен көп бөлігінде тері зақымдалуының азаюына (PASI 75) әкелетіні дәлелденді. 5 жылға дейінгі уақытта устекинумабпен емін жалғастырған науқастардың көпшілігінде алынған нәтиже тұрақты сақталды.

Әлемде әр үшінші псориаз диагнозы 18 жасқа дейінгі балаларда тіркелгенін [11] ескерсек, устекинумаб препаратының жасөспірімдерде қолданылуы ғана емес, әртүрлі қосымша патологиялары бар науқас балаларда қолданылу тәжірибесінің де маңызы зор. Биологиялық препараттарды алғаш рет алып тұрған науқастарға иксекизумаб, секукинумаб или устекинумаб тағайындағанда, 12 айдан соң ең жоғарғы PASI75 көрсеткіші устекинумабта тіркелді және 89% құрады, ал иксекизумаб 86% пен секукинумаба 78% көрсетті. Көрсеткіштер арасындағы айырмашылық клиникада айтарлықтай көрініс тапты және бақылау барысында 48 ай бойы тұрақты сақталды.

Зерттеу нәтижелерінің және жеке клиникалық бақылаулардың негізінде устекинумаб ауыр ағымды псориазы бар , әрі коморбидті патологиялары бар балалар емінде қолданылатын және басқа ГИБП тиімсіздігі кезінде алмастыратын ең тиімді ГИБП болып табылады [12].

Псориазбен ауыратын науқастарда устекинумабтың емдік эффективтілігі метаболикалық синдромның болу немесе болмауына да байланысты. Осы жайлы зерттеуге назар салсақ, емнің 12-аптасында PASI75 (бастапқыдан PASI индексінің 75% және одан да көп төмендеуі) жеткен псориазбен ауыратын метаболикалық синдромы бар және метаболикалық синдромы жоқ науқастардың үлесі сәйкесінше 17/25 (68,0%) және 23/27 (85,2%) ($p > 0,05$) құрады (2-сурет). Емнің 24-аптасында PASI75 I топтағы науқастарда 15/25 (60,0%) және II топтағы науқастарда 25/27 (92,6%) ($p < 0,05$) құрады. Емнің 48-аптасында PASI75 жеткен псориазбен ауыратын метаболикалық синдромы бар науқастар мен метаболикалық синдромы жоқ науқастар үлесі сәйкесінше 14/25 (56,0%) және 24/27 (88,9%) ($p < 0,05$) құрады.



Сурет 2

Устекинумабен емдеудің 24-нші және 48-апталарында PASI75-ке жеткен псориазы, метаболикалық синдромы бар науқастардың үлесі метаболикалық синдромы жоқ псориазбен ауыратын науқастарға қарағанда (сәйкесінше 68,0% және 60,0%, 85,2% және 88,9%) төмен [13]. Псориазбен ауыратын метаболикалық синдромы жоқ науқастарда устекинумабтың емдік эффективтілігі метаболикалық синдромы бар науқастарға қарағанда жоғары.

Сонымен қатар, препаратты қолдану тәжірибесінің бюджетке әсерін зерттеген, 1 жылдық (52 апта) және 2 жылдық (104 апта) кезеңдерді қамтыған зерттеу жұмысы жүргізілді [14]. Псориаздың биологиялық препараттармен терапиясына кеткен шығындар және дәрілік препаратты енгізу мен емнің эффективтілігін бақылауға кеткен тікелей медициналық шығындар есепке алынды [15]. Шығындар эффективтілігінің анализі көрсеткендей, PASI индексінің барлық көрсеткіштері бойынша бағалауда нәтиже көрген бір науқасқа шаққанда шығатын шығын эффективтілігінің көрсеткіші (CER) устекинумаб (Стелара) препаратында ең төмен нәтиже көрсетті [16]. PASI90 индексі бойынша бағалауда нәтиже көрген бір науқасқа шаққанда шығатын шығын (CER) устекинумаб үшін 847 771 руб. құрады, бұл инфликсимабқа (1 275 404 руб.) қарағанда 34% төмен және адалимумабқа (936 239 руб.) қарағанда 9% төмен. PASI75 индексі бойынша бағалауда нәтиже көрген бір науқасқа шаққанда шығатын шығын (CER) устекинумаб үшін 1 099 771 руб. құрады, бұл инфликсимабқа (1 744 229 руб.) қарағанда 37% төмен және адалимумабқа (1 296 803 руб.) қарағанда 15% төмен. Стелара препаратын қолдану арқылы қаржыны үнемдеу аталған биологиялық препаратты қолданғаннан бір аптадан кейінгі уақытта күнге шаққанда бағасының төмендігіне және дәрілік затты енгізу мен ем эффективтілігін бақылауға байланысты медициналық қызметтерге кеткен шығындардың азаюына байланысты. Осылайша, устекинумаб клинко-экономикалық тұрғыдан да ортауыр және ауыр формадағы псориаз еміндегі анағұрлым рационалды препарат болып табылады.

Қорытынды. Көрсетілген ғылыми зерттеулердің қорытындысын (препаратты көрсеткішке сәйкес қолданғанда жоғары нәтижеге жету, балаларда сәтті қолдану тәжірибесі, экономикалық жағынан тиімділігі) есепке ала отырып және Облыстық тері-венерологиялық диспансері емханасының сәтті тәжірибесін негізге ала отырып, устекинумабты (Стелара препараты) көрсеткішке сәйкес тағайындау тиімді әдіс деп санаймыз. Устекинумабты (Стелара препараты) медико-экономикалық стандарттарға, мемлекеттік қамтамасыз ету бағдарламаларына, қажетті дәрілік препараттармен қамтамасыз ету бағдарламаларына, жергілікті формулярларға ұсыну орынды деп санаймыз.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- Luan L., Han S., Wang H., Liu X. Downregulation of the Th1, Th17, and Th22 pathways due to anti-TNF- α treatment in psoriasis. *Int Immunopharmacol.* 2015;29:278–284.
- Николашина О.Е., Бакулев А.Л. О Взаимосвязи врожденного и адаптивного иммунитета при псориазе. Саратовский научно-медицинский журнал. 2015;11(3):421–423. [Nikolashina O.E., Bakulev A.L. On the relationship of innate and adaptive immunity in psoriasis. *Saratov journal of medical scientific research.* 2015;11(3):421–423.] (In Russ.)
- Моисеев С.В., Новиков П.И., Буланов Н.М. и др. Устекинумаб в лечении псориаза и псориатического артрита. *Клин фармакол тер* 2017;26(5):80–86. [Moiseev SV, Novikov PI, Bulanov NM, et al. Ustekinumab in the treatment for psoriasis and psoriatic arthritis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2017;26(5):80–6. (In Russ.)].
- Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю. Иммунопатогенетические механизмы действия устекинумаба – нового лекарственного средства для лечения псо- р иатического артрита и псориаза. *Современная ревматология* 2015;9(2): 51–6 [Korotaeva TV, Loginova EY. Immunopathogenetic mechanisms of action of ustekinumab, a new drug for the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal* 2015;9(2):51–6. (In Russ.)].
- van Vollenhoven RF, Hahn BH, Tsokos GC, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, an IL-12 and IL-23 inhibitor, in patients with active systemic lupus ery- thematosus: results of a multicentre, double-blind, phase 2, randomised, controlled study. *Lancet* 2018;392:1330–9.
- Круглова Л.С., Моисеев С.В. Блокатор ИЛ-17 – новые горизонты эффективности и безопасности в лечении псориаза. *Клин фармакол тер* 2017;26(2):5–12. [Kruglova LS, Moiseev SV. Inhibition of interleukin-17 – new horizons of efficacy and safety in the treatment of psoriasis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2017;26(2):5–12 (In Russ.)].
- Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008;371:1665–74.
- Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008;371:1675–84.
- de Jager MEA, de Jong EM, Meeuwis KAP, et al. No evidence found that childhood onset of psoriasis influences disease severity, future body mass index or type of treatments used. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(11):1333–1339. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03645>.

- 10 Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. *Br J Dermatol* 2015;172(5):1371-83.
- 11 Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med* 2010;362:118-28.
- 12 Иванов Р.А., Мурашкин Н.Н. Особенности применения генно-инженерной биологической терапии (устекинумаб) у детей с псориазом при наличии сопутствующего метаболического синдрома или неэффективности предшествующей биологической терапии: клинические наблюдения. *Вопросы современной педиатрии*. 2022;21(5):419-429. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2458>
- 13 Рычкова И.В., Притуло О.А. Эффективность устекинумаба в терапии больных псориазом с метаболическими нарушениями. *Медицинский Совет*. 2019;(12):128-131. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-128-131>
- 14 Кубанов А.А.1, Зырянов С.К.2, Белоусов Д.Ю. Клинико-экономический анализ эффективности применения биологических препаратов для лечения псориаза. *КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА* №3 2015 г: 34-42.
- 15 Молочков В.А., Бадюкин В.В., Альбанова В.И., Волнухин В.А. Псориаз и псориатический артрит. М.: Т-во научных изданий КМК; Авторская академия, 2007. - 300 с.
- 16 Чикин В.В., Знаменская Л. Ф., Минеева А. А. Патогенетические аспекты лечения больных псориазом. // *Вестник дерматологии и венерологии*. №5, 2014 г.

REFERENCES

- 1 Luan L., Han S., Wang H., Liu X. Downregulation of the Th1, Th17, and Th22 pathways due to anti-TNF- α treatment in psoriasis. *Int Immunopharmacol*. 2015;29:278-284.
- 2 Nikolashina O.E., Bakulev A.L. O Vzaimosvjazi vrozhdennoho i adaptivnogo immuniteta pri psoriaze. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal*. 2015;11(3):421-423. [Nikolashina O.E., Bakulev A.L. On the relationship of innate and adaptive immunity in psoriasis. *Saratov journal of medical scientific research*. 2015;11(3):421-423.] (In Russ.)
- 3 Moiseev S.V., Novikov P.I., Bulanov N.M. i dr. Ustekinumab v lechenii psoriaza i psoriaticheskogo artrita. *Klin farmakol ter* 2017;26(5):80-86. [Moiseev SV, Novikov PI, Bulanov NM, et al. Ustekinumab in the treatment for psoriasis and psoriatic arthritis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2017;26(5):80-6. (In Russ.)].
- 4 Korotaeva T.V., Loginova E.Ju. Immunopatogeneticheskie mehanizmy deistvija ustekinumaba – novogo lekarstvennogo sredstva dlja lechenija psoriaticheskogo artrita i psoriaza. *Sovremennaja revmatologija* 2015;9(2): 51-6 [Korotaeva TV, Loginova EY. Immunopathogenetic mechanisms of action of ustekinumab, a new drug for the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis. *Sovremennaya revmatologija = Modern Rheumatology Journal* 2015;9(2):51-6. (In Russ.)].
- 5 van Vollenhoven RF, Hahn BH, Tsokos GC, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, an IL-12 and IL-23 inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus: results of a multicentre, double-blind, phase 2, randomised, controlled study. *Lancet* 2018;392:1330-9.
- 6 Kruglova L.S., Moiseev S.V. Blokator IL-17 – novye gorizonty jeffektivnosti i bezopasnosti v lechenii psoriaza. *Klin farmakol ter* 2017;26(2):5-12. [Kruglova LS, Moiseev SV. Inhibition of interleukin-17 – new horizons of efficacy and safety in the treatment of psoriasis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2017;26(2):5-12 (In Russ.)].
- 7 Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008;371:1665-74.
- 8 Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008;371:1675-84.
- 9 de Jager MEA, de Jong EM, Meeuwis KAP, et al. No evidence found that childhood onset of psoriasis influences disease severity, future body mass index or type of treatments used. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(11):1333-1339. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03645>.
- 10 Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. *Br J Dermatol* 2015;172(5):1371-83.
- 11 Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med* 2010;362:118-28.
- 12 Ivanov R.A., Murashkin N.N. Osobennosti primenenija genno-inzhenernoj biologicheskoj terapii (ustekinumab) u detej s psoriazom pri nalichii soputstvujushhego metabolicheskogo sindroma ili nejeffektivnosti predshestvujushhej biologicheskoj terapii: klinicheskie nabljudenija. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2022;21(5):419-429. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2458>
- 13 Rychkova I.V., Pritulo O.A. Jefferktivnost' ustekinumaba v terapii bol'nyh psoriazom s metabolicheskimi narushenijami. *Medicinskij Sovet*. 2019;(12):128-131. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-128-131>
- 14 Kubanov A.A.1, Zyrjanov S.K.2, Belousov D.Ju. Kliniko-jekonomicheskij analiz jefferktivnosti primenenija biologicheskikh preparatov dlja lechenija psoriaza. *KACHESTVENNAJA KLINICHESKAJA PRAKTIKA* №3 2015 g: 34-42.
- 15 Molochkov V.A., Badokin V.V., Al'banova V.I., Volnuhin V.A. Psoriaz i psoriaticheskij artrit. М.: Т-во научных изданий КМК; Авторская академия, 2007. - 300 с.
- 16 Chikin V.V., Znamenskaja L. F., Mineeva A. A. Patogeneticheskie aspekty lechenija bol'nyh psoriazom. // *Vestnik dermatologii i venerologii*. №5, 2014 g.

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:

Оспанова Ақмарал Мықтыбековна; м.ғ.к., Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университетінің "Жоғары медициналық білімнен кейінгі білім беру" факультетінің "Жұқпалы аурулар және фтизиатрия" кафедрасы, аға оқытушы. Шымкент, Қазақстан. akmaral.ospanova.79@mail.ru. +7(701)3019278

Наурызова Айнұр Абдрахмановна

Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университетінің "Жоғары медициналық білімнен кейінгі білім беру" факультетінің "Жұқпалы аурулар және фтизиатрия" кафедрасы, оқытушы. Шымкент, Қазақстан. nauрызova1307@mail.ru. +7(775)9795588

Уалихан Қарлығаш Омарханқызы

"Жұқпалы аурулар және Фтизиатрия" кафедрасының 1-курс резидент-дерматовенерологы Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті " Жоғары медициналық жоғары оқу орнынан кейінгі білім беру факультеті (Шымкент қ., Қазақстан e-mail: karlygash_95kz@mail.ru 87071815595).

Көпбай Айбала Абайқызы

"Жұқпалы аурулар және Фтизиатрия" кафедрасының 1-курс резидент-дерматовенерологы Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті " Жоғары медициналық жоғары оқу орнынан кейінгі білім беру факультеті (Шымкент қ., Қазақстан e-mail: asel_93.08@mail.ru 87026384070).

<https://orcid.org/0009-0007-6365-4289>

Рашидова Феруза Шахпендерқызы

"Жұқпалы аурулар және Фтизиатрия" кафедрасының 1-курс резидент-дерматовенерологы Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті " Жоғары медициналық жоғары оқу орнынан кейінгі білім беру факультеті (Шымкент қ., Қазақстан e-mail: feruza@mail.ru 87788608083).

Получена: 19.04.2024 Принята: 05.06.2024 Опубликовано online: 29.06.2024

УДК 615.451.3+579.6

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.66.49.020](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.66.49.020)

С. Тұрғанбай, Д.А. Аскарова, Ж.И. Таганов, А.Е. Берганаева, М.А. Байбуркутова, А.М. Садвакас, Ю.Е. Тин, С.Т. Кенешева, Ж.А. Искакбаева, С.М. Джумабаева, Г.А. Жаумитбаева, А.Б. Джумагазиева

АО «Научный центр противомикробных препаратов»

Алматы, Казахстан

РАЗРАБОТКА ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСНОГО СОЕДИНЕНИЯ ИОДА И ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ В ОТНОШЕНИИ БАКТЕРИЙ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

Резюме. Устойчивость к противомикробным препаратам является глобальным кризисом в области здравоохранения и социально-экономической сфере, требующим неотложного внимания. В этой связи, разработка новых антибактериальных препаратов, способных преодолевать резистентность современных клинически-значимых штаммов бактерий, представляет большой научный и социальный интерес. Одним из подходов для поиска антибактериальных препаратов является использование соединений новых классов, какими являются иодофоры (комплексы иода с поверхностно-активными веществами или полимерами). Для определения возможности применения комплексов иода в качестве лекарственных средств для местного применения, в Научном центре противомикробных препаратов была проведена фармацевтическая разработка модельных составов жидких лекарственных форм. В настоящей работе представлены основные результаты изучения физико-химических свойств разработанных модельных составов, представлены данные по установлению их антимикробных свойств в отношении бактерий с множественной лекарственной устойчивостью, выбраны и заложены на хранение для изучения стабильности наиболее перспективных составы.

Ключевые слова: комплексы йода, антимикробная активность, множественная лекарственная устойчивость

С. Тұрғанбай, Д.А. Аскарова, Ж.И. Таганов, А.Е. Берганаева, М.А. Байбуркутова, А.М. Садвакас, Ю.Е. Тин, С.Т. Кенешева, Ж.А. Искакбаева, С.М. Джумабаева, Г.А. Жаумитбаева, А.Б. Джумагазиева

«Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы» АҚ

Алматы, Қазақстан

ИОДТЫҢ КЕШЕНДІ ҚОСЫЛЫСЫ НЕГІЗІНДЕ СҰЙЫҚ ДӘРІЛІК ТҮРЛЕРІН ӘЗІРЛЕУ ЖӘНЕ КӨП ДӘРІЛІК ЗАТТАРҒА ТӨЗІМДІ БАКТЕРИЯЛАРҒА ҚАРСЫ АНТИМИКРОБТЫҚ БЕЛСЕНДІЛІГІН ЗЕРТТЕУ

Түйін. Микробқа қарсы препараттарға төзімділік шұғыл назар аударуды талап ететін денсаулық сақтау және әлеуметтік-экономикалық саладағы жаһандық дағдарыс болып табылады. Осыған байланысты, бактериялардың заманауи клиникалық маңызы бар штамдарының төзімділігін еңсеруге қабілетті жаңа бактерияға қарсы препараттарды әзірлеу үлкен ғылыми және әлеуметтік қызығушылық тудырады. Бактерияға қарсы препараттарды іздеу тәсілдерінің бірі иодофорлар (беттік-белсенді заттары немесе полимерлері бар иод кешендері) болып табылатын жаңа кластардың қосылыстарын пайдалану болып табылады. Жергілікті қолдануға арналған дәрілік заттар ретінде иод кешендерін қолдану мүмкіндігін анықтау үшін Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығында сұйық дәрілік нысандардың модельдік құрамдарын фармацевтикалық әзірлеу жүргізілді. Осы жұмыста әзірленген модельдік құрамдардың физикалық-химиялық қасиеттерін зерделеудің негізгі нәтижелері ұсынылған, көптеген дәрілік тұрақтылығы бар бактериялардың қатынасында олардың микробқа қарсы қасиеттерін белгілеу бойынша деректер ұсынылған, тұрақтылықты зерделеу үшін неғұрлым перспективалы құрамдар таңдап алынған және сақтауға қойылған.

Түйінді сөздер: иод кешендері, микробқа қарсы белсенділік, көптеген дәрілік заттарға төзімділік

S.Turganbai, D.A. Askarova, Zh. I. Taganov, A.E. Berganayeva, M. A. Bayburkutova, A.M. Sadvakas, Yu. E. Tin, S. T. Kenesheva, Zh. A. Iskakbayeva, S.M. Jumabayeva, G. A. Zhaumitbayeva, A. B. Jumagazieva

JSC "Scientific Center of Anti-infectious Drugs"

Almaty, Kazakhstan

DEVELOPMENT OF LIQUID DOSAGE FORMS BASED ON THE IODINE COMPLEX COMPOUNDS AND STUDY OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY AGAINST MULTIDRUG-RESISTANT BACTERIA

Resume. Antimicrobial resistance is a global health and socioeconomic crisis requiring urgent attention. In this regard, the development of new antibacterial drugs capable of overcoming the resistance of modern clinically significant strains of bacteria is of great scientific and social interest. One approach for finding antibacterial drugs is to use compounds of new classes, which are iodophores (complexes of iodine with surfactants or polymers). To determine the possibility of using iodine complexes as drugs for local use, pharmaceutical development of model formulations of liquid dosage forms was carried out at the Scientific Center for Anti-Infectious Drugs. In the current work, the main results of studying the physicochemical properties of the developed model compositions are presented, data on the establishment of their

antimicrobial properties in relations of bacteria with multidrug resistance are presented, the most promising compositions are selected and stored for stability study.

Key words: iodine complexes, antimicrobial activity, multidrug resistance

Введение. Антибактериальные средства с момента внедрения их в широкую медицинскую практику существенно изменили структуру заболеваемости и достоверно снизили показатель летальности от инфекционных заболеваний [1]. В то же время, в последние десятилетия на фоне значимого роста приобретенной бактериальной резистентности в клиническую практику во всем мире поступило крайне ограниченное количество новых антибактериальных препаратов [2-3].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) впервые опубликовала список устойчивых к действию антибиотиков «приоритетных патогенов» – 12 видов бактерий, представляющих наибольшую угрозу для здоровья человека [4]. Данный список как ориентир и стимул для научных исследований и разработок в области создания новых антибиотиков, был разработан ВОЗ для решения набирающей глобальный масштаб множественной лекарственной устойчивости возбудителей по отношению к антимикробным препаратам [5-6].

К крайне приоритетной группе, представленной ВОЗ, относятся бактерии с множественной лекарственной устойчивостью, представляющие особенно серьезную опасность для пациентов больниц, лечебно-реабилитационных центров и пациентов, для лечения которых требуются медицинские устройства. В эту группу входят такие роды микроорганизмов, как *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus* и различные виды семейства *Enterobacteriaceae* (включая роды *Klebsiella*, *Escherichia*, *Serratia* и *Proteus*), являющиеся возбудителями тяжелых и часто летальных инфекций, таких как инфекции кровотока, пневмония и т.д. [7-8]. У этих бактерий сформировалась устойчивость к действию широкого ряда антибиотиков включая карбапенемы и цефалоспорины третьего поколения - наиболее эффективные из имеющихся антибиотиков для лечения бактериальных инфекций с множественной лекарственной устойчивостью [9-10].

Для решения проблемы преодоления лекарственной устойчивости весьма перспективным и актуальным направлением является применение потенциаторов или модуляторов антибиотиков – ингибиторов различных жизненно-важных ферментов или системы эффлюкс-насосов бактерий, например клавулановой кислоты или Phe-Arg-β-нафтиламина [11].

Весьма интересным является направление регулирования экспрессии генов, включая ответственных за устойчивость к антибиотикам [12]. Другим примером может служить фотоактивация иодида калия [13]. Этот подход основан на высокой антимикробной активности молекулярного иода против вирусов, бактерий и грибов [14]. Даже субингибирующие концентрации иодоповидона подавляют образование биоплёнок бактериями *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus aureus* [15]. Несмотря на высокую антимикробную активность, системное использование комплексов иода затруднено из-за высокой химической активности свободного иода, поэтому их применяют местно [14, 16]. Было показано, что комбинированное применение комплексов иода с различными веществами позволяет повысить их эффективность, например сочетание ПВП-иода с фторидом натрия [17], с цефалоспоридами [18].

Целью данного исследования являлось разработка составов жидких лекарственных препаратов на основе комплекса иода и изучение его антимикробных свойств в отношении лекарственно-устойчивых штаммов микроорганизмов.

Материалы и методы

При изучении химических и физико-химических свойств образцов комплексных соединений были использованы следующие реактивы и материалы: Химические соединения и вещества: крахмал картофельный (ОАО «Рогозницкий крахмальный завод», Белоруссия, 98%) поливинилловый спирт с молекулярной массой 31000 (Sigma Aldrich, Германия, 99.8%), хлорид магния гексагидрат, хлорид натрия, соляная кислота, гидроксид натрия (АО «База №1 Химреактивов», Россия, ≥ 99%), хлорид кальция гексагидрат (Химический завод им.Л.Я.Карпова, Россия, 99%), хлорид лития (Sigma-Aldrich, Германия, ≥ 99%), 10 %-ный раствор альбумина (ООО «Биофарма Плазма», Украина), иод кристаллический, иодид калия (G.Amphray Lab, Индия), вода очищенная water purification system UltraClear TWF, SG Wasseraufbereitung und Regenerierstation GmbH, Germany), тиосульфат натрия, нитрат серебра, азотная кислота (фиксанал, Уралхиминвест, Россия), эталонные растворы для pH-метра (Reagecon Diagnostics Ltd, Ирландия).

Тест-штаммы

В исследовании использовали тест-штаммы, полученные из Американской коллекции типовых культур (ATCC – American Type Culture Collection), а также клинические изоляты: *Staphylococcus aureus* ATCC BAA-33591 (метициллин устойчивый штамм (MRSA), продуцент бета-лактамаз расширенного спектра, содержащий стафилококковую кассетную хромосому mec: SCCmec: Type III, устойчив к амоксициллин/клавулановой кислоте, амоксициллину, ампициллину, азитромицину, оксациллину, цефтриаксону, эритромицину, промежуточно-устойчивый к тобрамицину и цефазолину); *Escherichia coli* ATCC BAA-196 (мультирезистентный штамм, продуцент карбапенемазы OXA-48, устойчив к гентамицину, клиндамицину, тобрамицину, тикарциллин/клавулановой кислоте, эритромицину, ампициллину, карбенициллину и пиперациллину, промежуточно-устойчив к ампициллин/сульбактаму); *Acinetobacter baumannii* ATCC BAA-1790 (мультирезистентный штамм, устойчив к цефазолину, цефепиму, цефотаксиму, цефтазидиму, цефтриаксону, дорипенему, имипенему, меропенему, левофлоксацину, пиперациллину, пиперациллин-тазобактаму, тикарциллину; промежуточно-устойчив к тетрациклину); *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 (продуцент β-лактамазы SHV-18, устойчив к клиндамицину, тикарциллин/клавулановой кислоте, цефоксетину, цефазолину, эритромицину, ампициллину, карбенициллину, пиперациллину, промежуточно-устойчив к азитромицину и цефотаксиму); *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031 (устойчив к амоксициллину, оксациллину); *Streptococcus pyogenes* ATCC 19615 (мультирезистентный штамм, устойчив к оксациллину, норфлоксацину, промежуточно-устойчив к канамицину); *Haemophilus influenzae* ATCC 33390 (мультирезистентный штамм, продуцент

β -лактамазы, устойчив к ампициллину, хлорамфениколу, тетрациклину); *Staphylococcus haemolyticus* (клинический изолят, устойчив к цефокситину, азитромицину, амоксиклаву, цефтазидиму, левофлоксацину, амоксициллину, меропенему, ко-тримоксазолу, карбенициллину, моксифлоксацину и цефепиму, промежуточно-устойчив к гентамицину и тобрамицину); *Pseudomonas aeruginosa* TA2 (клинический изолят, устойчив к оксациллину, цефазолину, амоксициллину, гентамицину, эритромицину, цефтриаксону, ципрофлоксацину, ампициллину, амоксициллину, клиндамицину, промежуточно-устойчив к амикацину).

Получение ЖЛФ

Стеклянную колбу ёмкостью 1 л, заполняли дистиллированной водой и нагревали до 93 °С, затем при непрерывном перемешивании вливали 6 Н раствор соляной кислоты в объеме составляющем 2/3 от расчетного объема, и суспензию крахмала. Гидролиз проводили в течение 25 мин при температуре не ниже 88 °С, при постоянном перемешивании. По окончании гидролиза добавили 6 Н раствор гидроксида натрия в количестве, составляющем 2/3 от расчетного. Далее в колбу вносили растворы ПВС, хлорида натрия и хлорида кальция и охлаждали до температуры 43 °С. Затем приливали растворы хлорида лития, хлорида магния и 10 % раствор альбумина. Гидролиз альбумина проводили в течение 15 мин, после чего вливали порциями раствор гидроксида натрия до значения pH 4,5 и тщательно перемешивали. После того как температура снизилась до 25 °С приливали раствор триодида калия.

Количественное определение иода

Навеску исходной субстанции (0,1-0,3 г) помещали в стакан емкостью 50 мл, добавляли 20 мл очищенной воды и титровали раствором 0,05 моль тиосульфата натрия до исчезновения окраски, после чего добавляли 1-2 капли раствора индикатора крахмала и продолжали титрование до обесцвечивания раствора. 1 мл 0,1 моль тиосульфата натрия соответствует 12,69 г иода.

Количественное определение калия иодида

К раствору, полученному после титрования иода, прибавляли 5 мл 0,1 Н раствора азотной кислоты и выполняли потенциометрическое титрование на иономере раствором нитрата серебра 0,05 моль. 1 мл 0,1 моль нитрата серебра соответствует 16,6 г иодида калия.

Изучение антимикробной активности

Процедуру тестирования и оценки антимикробной активности проводили методом серийных разведений, регламентированным Институтом Клинических и Лабораторных Стандартов - Clinical and Laboratory Standards Institute, Performance Standard for Antimicrobial Susceptibility Testing, M100S, 29th Ed., CLSI Vol.-39, No.1, Jan-2019, CLSI, Wayne, PA 19087 USA и [19-22].

Процедура приготовления серийных разведений

Оценку антимикробной активности тестируемых образцов-кандидатов проводили методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде. Для неприхотливых тест-штаммов в качестве питательной среды использовали бульон Мюллера-Хинтона следующего состава: мясной экстракт – 300 г/л; гидролизат казеина – 17,5 г/л; крахмал – 1,5 г/л. Для штамма пиогенного бета-гемолитического стрептококка группы А (*Streptococcus pyogenes* ATCC 19615) использовали бульон Мюллера-Хинтона с 5%-ным содержанием крови. Тестирование штамма палочки Пфайффера *Haemophilus influenzae* ATCC 33930 применяли бульон Мюллера-Хинтона с 0,5%-ным содержанием дрожжевого экстракта и 5%-ной концентрацией дефибринированной крови.

Эксперимент проводили в стерильных 96-ти луночных культуральных планшетах из полистирола (BIOLOGIX, Китай). Процедуру осуществляли следующим образом: в необходимое количество лунок планшета вносили 150 мкл соответствующей штамму жидкой питательной среды; в первую лунку ряда вносили эквивалентное (150 мкл) количество соответствующего тестируемого агента. Затем производили ряд двукратных серийных разведений: тщательно пропипетированную смесь бульона и образца из лунки №1 в количестве 150 мкл переносили в лунку №2, полученную смесь из лунки №2 в объеме 150 мкл перенесли в лунку №3. Действие повторяли до достижения необходимого количества двукратных разведений. Из последней лунки удаляли 150 мкл смеси для сохранения равного объема во всех тестируемых лунках.

Приготовление суспензии инокулюма тест-культур

Для приготовления стокового инокулюма каждого штамма бактериологической петлей отбирали аликвоту суточно-культивированной культуры, переносили в пробирку со стерильным изотоническим раствором хлорида натрия, тщательно гомогенизировали до получения однородной суспензии, после чего денситометрически (DEN-1, Латвия) производили замер оптической плотности приготовленных стоковых суспензий. Плотность суспензии каждого исследуемого штамма составляла 0,5 ед. по МакФарланду, что соответствовало $\sim 1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл. Для приготовления рабочих суспензий культур стоковый инокулюм разбавляли изотоническим раствором в 100 раз до концентрации $\sim 1,5 \times 10^6$ КОЕ/мл.

Инокуляция и условия инкубации

После приготовления рабочей суспензии во все лунки, содержащие 150 мкл смеси образец+бульон, и положительный контроль вносили по 15 мкл рабочего инокулюма. Финальная концентрация клеток/лунку после засева составила $\sim 1,5 \times 10^5$ КОЕ/мл. Планшеты инкубировали в течение 18-24 часов при температуре $37 \pm 1^\circ\text{C}$ в аэробных условиях (Binder, Germany). Культивирование штаммов *Streptococcus pyogenes* и *Haemophilus influenzae* проводили в анаэробных условиях при температуре $37 \pm 1^\circ\text{C}$ в присутствии 5 % CO_2 .

Учёт результатов

Учет результатов проводили колориметрически по оценке жизнеспособности клеток микроорганизмов под воздействием разных концентраций тестируемых образцов.

По истечении необходимого времени инкубирования во всех лунки экспериментальных планшетов добавляли по 30 мкл 0,01%-го водного раствора резазурина. Данный метод основан на оценке метаболической активности микроорганизмов, а именно на детекции ($\lambda = 540$ нм) образования резорфина розового цвета в результате восстановления микроорганизмами феноксазинового красителя резазурина (синий цвет). Инкубация планшетов с красителем составляла от 30 минут до 4-х часов до появления видимого розового окрашивания.

За минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) принимали наименьшую концентрацию антимикробного агента в лунке, которая подавляла видимый рост исследуемого микроорганизма.

Результаты и обсуждение. Инфекция - одно из самых частых осложнений при заживлении ран, несмотря на использование антибиотиков и современной стерильной техники; она является причиной значительной заболеваемости, дискомфорта и длительной госпитализации пациентов, и ее необходимо избегать, чтобы обеспечить нормальное заживление. С этой целью уже несколько лет применяются топические антисептики. Среди них повидон-йодные препараты (поливинилпирролидон-йод; PVP-I; например, препараты Betadine), которые состоят из водорастворимого комплекса элементарного йода и синтетического полимера, имеют широкий антимикробный спектр и не вызывают развития бактериальной резистентности. В Государственный реестре лекарственных средств и медицинских изделий РК зарегистрированы такие лекарственные препараты, как раствор Повидон-Йод в виде раствора для наружного применения 1 %, Повидон-йод-DF спрей для наружного применения, Бетадин раствор для местного и наружного применения 10 % и Бетадин мазь 10 %, т.е. повидон-йод широко используется в клинических целях. Подходит для лекарственной формы, которую используют в полости рта.

По сравнению с йодом, активная субстанция представляющая собой комплексное соединение йода обладает хорошей растворимостью в воде, имеет такие преимущества, как нелетучесть. Обладает широким спектром активности, низкой токсичностью, является безопасным дезинфицирующим средством. Комплексное соединение йода не только обладает стабильным качеством, но и не вызывает раздражения на коже и слизистых оболочках по сравнению с молекулярным йодом. Новые лекарственные препараты, разрабатываемые на основе комплексного соединения йода подходят для использования в полости рта и применяются для профилактики и лечения бактериальной, грибковой и вирусной инфекции. Полученные лекарственные формы предлагается использовать в виде назальных капель или спрея, раствора для полоскания полости рта или в качестве раствора для наружного применения.

Разработка состава ЛФ и изучение их физико-химических свойств

Разработаны несколько составов ЛФ с различным содержанием йода и вспомогательных веществ. Процесс получения ЛФ представляет собой реакцию комплексообразования между декстрином, белком, полимером, катионами магния, кальция, лития, натрия, содержащихся в соответствующих солях. Полученные ЛФ представляет собой комплексные соединения йода с полидентатными лигандами, в качестве которых выступают ассоциаты карбогидратов и пептидов, выполняющим роль матрицы, из которой постепенно выделяется активная молекула – йод. В растворе, приготовленном для осуществления интеркаляции йода, происходит образование комплекса между йодом и йодидом калия. При соединении вышеназванных растворов осуществляется интеркаляция йода, и/или полийодид-иона, т.е. происходит взаимодействие между комплексными частицами, образующимися как в первом растворе, так и во втором.

Для определения оптимального состава новых ЛФ концентрации активных и вспомогательных компонентов варьировали в широких пределах (таблица 1). Так, концентрация карбогидрата варьируется от 2,60 до 130 мг/мл, концентрация йода от 0,17 до 8,61 мг/мл, концентрация ПВС от 0,06 до 3,0 мг/мл, концентрация каждой из солей меняется примерно в 10 раз.

Таблица 1 – Состав разрабатываемых жидких лекарственных форм

№ состава ЛФ	I ₂ , мг/мл	KI, мг/мл	Крахмал, мг/мл	Альбумин, мг/мл	ПВС, мг/мл	LiCl, мг/мл	NaCl, мг/мл	CaCl ₂ , мг/мл	MgCl ₂ , мг/мл
1	8,61	11,49	130	5,00	3,00	4,00	5,00	2,00	8,40
2	5,00	6,67	75,5	2,90	1,74	2,32	2,90	1,16	4,88
3	0,86	1,15	13,0	0,50	0,30	0,40	0,50	0,20	0,84
4	0,43	0,57	6,50	0,25	0,15	0,20	0,25	0,10	0,42
5	0,29	0,38	4,33	0,17	0,10	0,13	0,17	0,07	0,28
6	0,22	0,29	3,25	0,13	0,08	0,10	0,13	0,05	0,21
7	0,17	0,23	2,60	0,10	0,06	0,08	0,10	0,04	0,17

В таблице 2 приведены результаты изучения физико-химических свойств новых ЛФ (таблица 2).

Таблица 2 – Физико-химические свойства разрабатываемых жидких лекарственных форм

Наименование показателя	НД	№ состава ЛФ						
		1	2	3	4	5	6	7
pH	ГФ РК, т. 1, 2.2.3	4,23	4,51	3,64	3,66	3,75	3,86	3,89
Вязкость мм ² /с	ГФ РК, т. 1, 2.2.9	2,950	2,804	1,116	1,102	1,093	1,099	1,091

Плотность г/см ³	ГФ РК, т. 1, 2.2.5	1,65	1,029	0,995	0,994	0,995	0,995	0,996
Преломления света	ГФ РК, т. 1, 2.2.25	-	-	1,3349	1,3344	1,3340	1,3339	1,3338
Количественное определение иода мг/мл	СТП	8,13	4,97	0,766	0,384	0,254	0,180	0,151
Количественное определение иодида мг/мл	СТП	11,87	6,62	0,939	0,424	0,381	0,289	0,221

Из таблицы видно, что pH среды полученных модельных составов находятся в пределах от 3,64 до 4,51, плотность для всех составов ЛФ практически равна.

Выявление фармакологической активности у полученных лекарственных форм, содержащих комплексное соединение иода в скрининге позволит спланировать его дальнейшее изучение и оптимизацию составов.

Изучение антимикробной активности

Биологическая активность полученных составов представлена в таблице 3 (соответствующие номера от 1 до 7).

Таблица 3 – Антимикробная активность модельных образцов активных фармакологических субстанций, мкг/мл

Наименование образца	Наименование тест-штамма								
	<i>S. aureus</i> ATCC 33591	<i>S. haemolyticus</i> (клинический штамм)	<i>S. pyogenes</i> ATCC 19615	<i>K. pneumoniae</i> ATCC 700603	<i>K. pneumoniae</i> ATCC 10031	<i>P. aeruginosa</i> TA2 (клинический штамм)	<i>A. baumannii</i> ATCC 1790	<i>E. coli</i> ATCC 196	<i>H. influenzae</i> ATCC 33930
	Значение минимальной ингибирующей концентрации (МИК) в пересчете на I ₂ , мкг/мл								
1	0,45	0,14	0,74	0,45	0,74	0,74	0,74	0,45	1,41
2	0,98	0,20	0,98	1,41	2,82	0,98	2,82	0,98	2,82
3	4,55	0,28	36,44	9,11	9,11	18,22	9,11	18,22	36,44
4	5,26	0,28	71,0	8,88	8,88	17,75	8,88	17,75	71,0
5	5,97	0,37	95,5	11,94	11,94	23,88	11,94	23,88	95,5
6	8,25	0,52	106,5	16,5	16,5	33,0	16,5	33,0	106,5
7	7,38	0,46	113,6	14,75	14,75	29,5	14,75	29,5	113,6

В результате проведенного скрининга по оценке антимикробной активности образцов-кандидатов лекарственных форм в исследованиях *in vitro* на музейных и клинических штаммах было выявлено, что изучаемые растворы обладают бактерицидной активностью.

Метициллинрезистентный золотистый стафилококк вызывает сложно излечимые заболевания у людей, такие как сепсис, пневмонии. Метициллин-резистентный стафилококк адаптировался к выживанию в присутствии метициллина, диклоксациллина и оксациллина. Из данных, приведенных в таблице 3 видно, что разработанные составы №1, №2 и №3 наиболее активны в отношении данного возбудителя. Значения МИК для образцов №1-3 варьируют в диапазоне концентраций от 0,45 мкг/мл до 4,55 мкг/мл.

S. haemolyticus – патоген, способный поражать практически любой участок тела пациента, даже эндокард (внутреннюю стенку сердца). Из изученных составов наиболее эффективными в отношении данного возбудителя зарекомендовали себя составы № 1, №2 и №3, которых значения минимальных ингибирующих концентраций составили 0,14 мкг/мл, 0,20 мкг/мл и 0,28 мкг/мл, соответственно.

В отношении карбапенем-резистентных тест-штаммов *Escherichia coli* ATCC BAA-196 и *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 наиболее эффективными составами, подавляющими рост и размножение данных тест-штаммов являлись образцы №1 и №2, для которых значения МИК не превышали 2,82 мкг/мл.

Инфекции *Acinetobacter baumannii*, как правило, выявляют у пациентов, госпитализированных в критическом состоянии. Внебольничные инфекции чаще встречаются в тропическом климате. Уровень смертности, связанный с инфекцией *Acinetobacter baumannii*, составляет 19-54%. В настоящем эксперименте выявлена высокая эффективность составов №1 и №2 в отношении *Acinetobacter baumannii* ATCC BAA-1790, со значениями минимальных ингибирующих концентраций - 0,74 мкг/мл и 2,82 мкг/мл.

В отношении тест-штаммов *K. pneumoniae* ATCC 10031, *P. aeruginosa* TA2 (клинический штамм), *S. haemolyticus* (клинический штамм) и *H. influenzae* ATCC 33930 наиболее эффективными составами, подавляющими рост и размножение данных тест-штаммов являлись образцы №1 и №2, для которых значения МИК находились в диапазоне от 0,74 мкг/мл до 2,82 мкг/мл, соответственно.

В результате проведенных исследований, установлено, что из 7-ми модельных составов наибольшей эффективностью обладают образцы модельного состава 1 и 2, для которых значения минимальной ингибирующей

концентрации в отношении мультирезистентных штаммов находятся в диапазоне концентрации от 0,14 до 2,82 мкг/мл.

С целью получения данных об изменении качества лекарственных средств во времени под влиянием различных факторов окружающей среды и разработки рекомендаций по условиям хранения лекарственных средств проведены исследования в условиях рекомендуемых при изучении ускоренных исследований стабильности [23]. По результатам изучения биологической активности были выбраны наиболее перспективные составы лекарственных форм, которые будут применяться в качестве раствора для наружного применения и спрея для горла поместили на хранение при температуре 40 ± 2 °C и влажности 75 ± 5 %. За период хранения в течение одного месяца определены основные физико-химические характеристики лекарственных форм, такие как количественное содержание иода в форме молекулярного иода, иодида калия, и общее содержание иода, и водородный показатель pH (таблица 4).

Таблица 4 – Результаты количественного определения иода (молекулярный иод, иодид калия, суммарный иод) и pH в лекарственных формах, используемых в качестве раствора для наружного применения (состав №1) и спрее для горла (состав №2) (условия хранения: температура 40 °C, влажность 75 %)

Срок хранения, сут.	Раствор для наружного применения (состав №1)			Спрей для горла (состав №2)		
	Молекулярный иод, мг/мл	Иодид калия, мг/мл	pH	Молекулярный иод, мг/мл	Иодид калия, мг/мл	pH
1	7,74	11,62	3,49	5,20	8,00	3,38
2	7,69	11,88	3,45	5,18	8,14	3,38
3	7,67	12,05	3,35	5,10	8,19	3,33
4	7,58	12,14	3,38	5,03	8,24	3,15
5	7,44	12,46	3,19	5,03	8,33	3,04
8	7,34	11,79	3,07	5,01	8,34	3,02
9	7,33	12,41	3,05	5,01	8,28	3,02
10	7,31	11,65	3,02	4,98	8,32	3,01
15	7,33	12,49	2,73	4,90	8,34	2,83
22	7,26	11,99	2,76	4,71	8,55	2,73
31	7,16	12,49	2,65	4,71	8,34	2,62

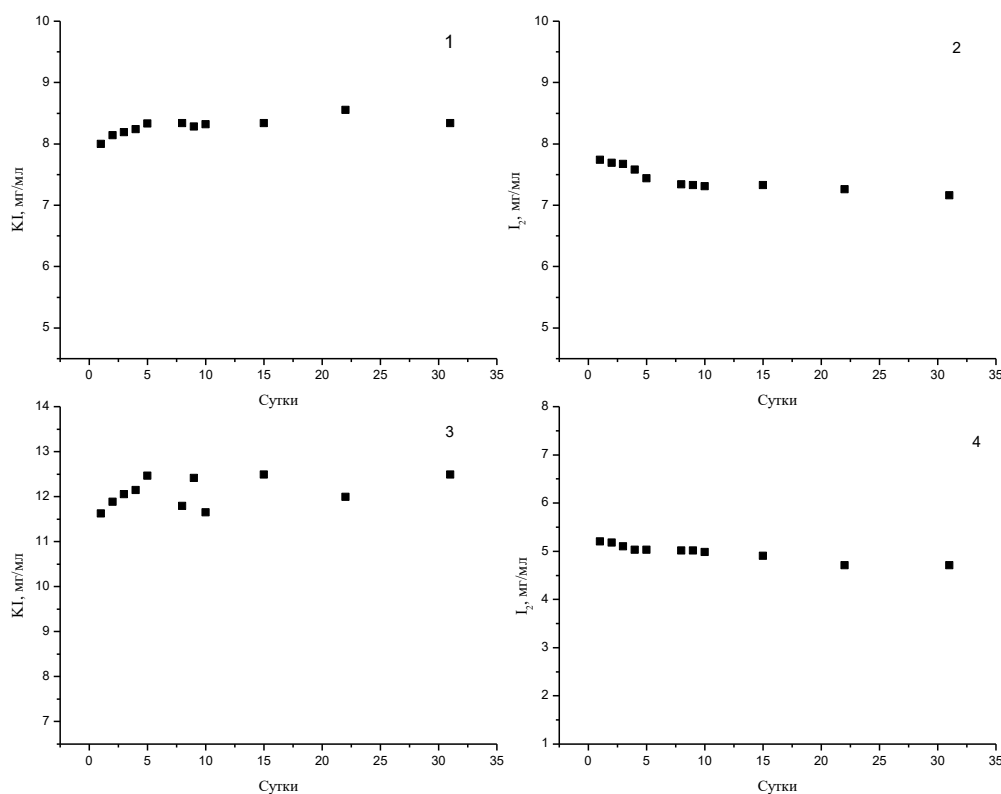


Рисунок 1 – Зависимость количественного содержания иода (молекулярный иод, иодид калия, суммарный иод) в

лекарственных формах, используемых в качестве раствора для наружного применения (2, 3) и спрее для горла (1, 4) от времени хранения (условия хранения: температура 40 °С, влажность 75 %)

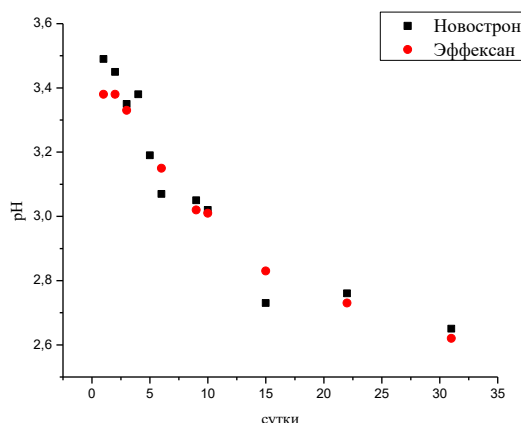


Рисунок 2 – Изменение pH в лекарственных формах, используемых в качестве раствора для наружного применения (состав №1) и спрее для горла(состав №1) (условия хранения: температура 40 °С, влажность 75 %)

Как видно из результатов, в условиях ускоренного изучения стабильности растворе для наружного применения (состав №1) в течение одного месяца, содержание молекулярного иода снижается с 7,74 мг/мл до 7,16 мг/мл, т.е. примерно на 8 %, а иодид калия напротив, увеличился с 11,62 мг/мл до 12,49 мг/мл, т.е. на ~8 %, однако общее содержание иода в процессе хранения не выходит за пределы спецификации. При оценке результатов ускоренных исследований спрея для горла (состав №2) в течение одного месяца, содержание молекулярного иода с 5,20 мг/мл снизилось до 4,71 мг/мл, т.е. примерно на 10 %, а иодид калия напротив, увеличился с 8,0 мг/мл до 8,34 мг/мл, т.е. на ~4 %, общее содержание иода в процессе хранения существенно не изменилось. После двух месяцев хранения также отмечается снижение молекулярного иода и увеличение иодида калия. В условиях ускоренного изучения стабильности в течении одного месяца хранения водородный показатель состава №1 уменьшился с 3,49 до 2,65. Для состава №2 также отмечено уменьшение значения pH с 3,38 до 2,62 (таблица 3 и 4), (рисунки 1-2).

Таким образом, с целью создания новых лекарственных форм фармакологических средств в соответствии с рекомендациями ICH Q8 определены физико-химические параметры новых лекарственных форм фармакологических средств в условиях ускоренного изучения стабильности. Также данные препараты были заложены на хранение в условиях изучения долгосрочной стабильности.

Вывод. Таким образом, коллективом авторов были разработаны модельные составы лекарственных препаратов на основе комплекса иода. Определены их физико-химические параметры. Проведены исследования по изучению антимикробных свойств модельных составов в отношении штаммов бактерий с множественной лекарственной устойчивостью. Наиболее эффективными составами определены состав №1 и состав №2, для которых значения минимальных концентраций в отношении тест-штаммов не превышают 2,82 мкг/мл. Данные составы были заложены на стабильность при ускоренных и долгосрочных условиях.

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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Monnet D. L. Antibiotic development and the changing role of the pharmaceutical industry //International Journal of Risk & Safety in Medicine. – 2005. – Vol. 17. – №. 3-4. – P. 133-145.
- 2 Cantón R., Bryan J. Global antimicrobial resistance: from surveillance to stewardship. Part 1: surveillance and risk factors for resistance //Expert review of anti-infective therapy. – 2012. – Vol. 10. – №. 11. – P. 1269-1271. <https://doi.org/10.1586/eri.12.120>.
- 3 Monnet D.L. Antibiotic development and the changing role of the pharmaceutical industry. The global threat of antibiotic resistance // Summary Report of a Multidisciplinary Meeting the Dag Hammarskjöld Foundation, Uppsala, Sweden, 2004. – P. 1-6.
- 4 World Health Organization [<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-EMP-IAU-2017.12>] / Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics – 2017.
- 5 World Health Organization [<https://www.who.int/publications/i/item/9789240062702>] / Global antimicrobial resistance and use surveillance systems (glass) report – 2022.
- 6 World Health Organization / Collaborating Center for drugs statistics methodology – 2018. https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/.

- 7 Iwamoto M., Mu Y., Lynfield R., Bulens S.N., Nadle J., Aragon D., Petit S., Ray S.M., Harrison L.H., Dumyati G., Townes J.M., Schaffner W., Gorwitz R.J., Lessa F.C. Trends in invasive methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections // Pediatrics. – 2013. – 132. – 4. – P. 817-824.
- 8 Ludwig E., Bonanni P., Rohde G., Sayiner A., Torres A. The remaining challenges of pneumococcal disease in adults // Eur Respir Rev. – 2012. – 21. – 123. – P. 57-65.
- 9 Feldman C., Anderson R. Antibiotic resistance of pathogens causing community-acquired pneumonia // Semin Respir Crit Care Med. – 2012. – 33. – 3. – P. 232-243.
- 10 Paterson D.L. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update // Clinical Microbiology Reviews. – 2005. – 18. – 4. – P. 657-686.
- 11 Worthington R.J., Melander C. Overcoming resistance to β -lactam antibiotics. // J Org Chem. – 2013. – 78(9). – P. 4207-4213.
- 12 Darby, E. M., Trampari, E., Siasat, P., Gaya, M. S., Alav, I., Webber, M. A., & Blair, J. M. Molecular mechanisms of antibiotic resistance revisited // Nature Reviews Microbiology. – 2023. – T. 21. – №. 5. – С. 280-295.
- 13 L. Huang and et al. Comparison of antibiotic therapy and appendectomy for acute uncomplicated appendicitis in children // Jama Pediatrics May. 2017. – 171(5). – P. 426-429.
- 14 Bigliardi P.L. et al. Povidone iodine in wound healing: A review of current concepts and practices // International Journal of Surgery. – 2017. – Vol. 44. – P. 260-268.
- 15 Saising J., Dube L. et al. Activity of gallidermin on Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis biofilms // Antimicrob Agents Chemother – 2012. – 56(11). – P. 5804-5810.
- 16 Rodeheaver G., Bellamy W., Kody M. and et al. Bactericidal activity and toxicity of iodine containing solutions in wounds // Journal of the American Medical Association – 1982. – 117(2). – P.181-186.
- 17 Evans S. S., Repasky E. A., Fisher D. T. Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat // Nature Reviews Immunology. – 2015. – Vol. 15. – №. 6. – P. 335-349.
- 18 Giordano, S., Peltoniemi, H., Lilius, P., & Salmi, A. Povidone-iodine combined with antibiotic topical irrigation to reduce capsular contracture in cosmetic breast augmentation: a comparative study // Aesthetic surgery journal. – 2013. – Vol. 33. – №. 5. – P. 675-680. <https://doi.org/10.1177/1090820X13491490>.
- 19 Wayne P.A. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically // Approved Standard—Tenth Edition. CLSI document M07-A10. Clinical and Laboratory Standards Institute. – 2015.
- 20 Wayne P.A. Clinical and Laboratory Standards Institute // Руководство CLSI Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 28th ed. CLSI supplement M100. – 2018.
- 21 Andrews J. M. Determination of minimum inhibitory concentrations // Journal of antimicrobial Chemotherapy. – 2001. – T. 48. – №. suppl_1. – С. 5-16. https://doi.org/10.1093/jac/48.suppl_1.5
- 22 Balouiri M., Sadiki M., Ibnouda S. K. Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review // Journal of pharmaceutical analysis. – 2016. – T. 6. – №. 2. – С. 71-79. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2015.11.005>
- 23 Приказ МЗ РК от 28 октября 2020 года № ҚР ДСМ-165/2020 об утверждении правил проведения производителем лекарственного средства исследования стабильности, установления срока хранения и повторного контроля лекарственных средств

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- «Қазақстанда биологиялық қауіпсіздікті қамтамасыз ету шараларын жетілдіру: қауіпті және аса қауіпті инфекцияларға қарсы іс-қимыл» ғылыми-техникалық бағдарламасы (ЖРН BR218004/0223).

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 – Научно-техническая программа «Совершенствование мер обеспечения биологической безопасности в Казахстане: противодействие опасным и особо опасным инфекциям» (ИРН BR218004/0223).

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 - "Improvement of biosafety measures in Kazakhstan: countering dangerous and especially dangerous infections" scientific technical program, (IRN BR218004/0223).

Авторлар туралы мәліметтер:

Тұрғанбай Сейтжан - PhD, АҚ Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы, жаңа заттар және материалдар зертханасы меңгерушісі, Алматы қ., ҚР. 87081644783. e-mail: turganbay.s@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9621-3534>

Асқарова Дана Алмазқызы - магистрант, АҚ Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы, жаңа заттар және материалдар зертханасының кіші ғылыми қызметкері, Алматы қ., ҚР. 87081487400. e-mail: askarova.dana00@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-0214-4296>

Таганов Жасур Ибрагимович - Магистр, АҚ Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы, Тәжірибелік өндіріс меңгерушісі, Алматы қ., ҚР. 87767253735. e-mail: taganovjasur@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2765-785X>

Берганаева Алия Ергазыевна – АҚ «Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы», фармацевтикалық химия және фармацевтикалық технология зертханасы меңгерушісінің орынбасары, Алматы қ., ҚР. 87475757047. e-mail: aberganayeva@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1417-2992>

Байбуркутова Маржан Ауезхановна – АҚ «Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы», фармацевтикалық химия және фармацевтикалық технология зертханасының аға ғылыми қызметкері, Алматы қ., ҚР. 87770055591. e-mail: B.Marzhan81@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4765-674X>

Садвақас Әйгерім Мерекеқызы – АҚ «Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы», фармацевтикалық химия және фармацевтикалық технология зертханасының аға ғылыми қызметкері, Алматы қ., ҚР. 87073310345. e-mail: a_sadvakas@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5559-7567>

Тин Юлия Евгеньевна – АҚ «Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы», фармацевтикалық химия және фармацевтикалық технология зертханасының ғылыми қызметкері, Алматы қ., ҚР. 87077701321. e-mail: tinyuliya98@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4680-4357>

Кенешева Сабина Товекелқызы – әл-Фараби атындағы ҚазҰУ PhD-докторанты, АҚ Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы, микробиология зертханасының аға ғылыми қызметкері, Алматы қ., ҚР. 87079389053. e-mail: silentium_n@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9154-1424>

Искакбаева Жанар Алибаевна – аспирант, АҚ Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы, микробиология зертханасының меңгерушісінің орынбасары, Алматы қ., ҚР. 87714429693. e-mail: zhanara_07_74@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7428-0074>

Джумабаева Салтанат Мукановна – аспирант, АҚ Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы, микробиология зертханасының аға ғылыми қызметкері, Алматы қ., ҚР. 87079389053. e-mail: salta_albann@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-5290-5835>

Жаумитбаева Гүлзия Аллаёрқызы – АҚ Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы, микробиология зертханасының кіші ғылыми қызметкер, Алматы қ., ҚР. 87076717617. e-mail: zhaumitbayeva.gulziya@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0006-2522-204x>

Джумагазиева Ардак Бисенбаевна – PhD, АҚ Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы, микробиология зертханасының меңгерушісі, Алматы қ., ҚР. 87753083368. e-mail: r_dawa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8610-7321>

Сведения об авторах:

Тұрғанбай Сейтжан – PhD, заведующий лабораторией новых веществ и материалов АО «Научный центр противоионфекционных препаратов», город Алматы, РК. 7081644783. e-mail: turganbay.s@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9621-3534>

Асқарова Дана Алмазқызы – магистрант, младший научный сотрудник лабораторий новых веществ и материалов АО «Научный центр противоионфекционных препаратов», город Алматы, РК. 87081487400. e-mail: askarova.dana00@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-0214-4296>

Таганов Жасур Ибрагимович – Магистр, заведующий опытным производством АО «Научный центр противоионфекционных препаратов», город Алматы, РК. 87767253735. e-mail: taganovjasur@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2765-785X>

Берганаева Алия Ергазыевна – заместитель заведующего лабораторией фармацевтический химии и фармацевтической технологии АО «Научный центр противоионфекционных препаратов», город Алматы, РК. 87475757047. e-mail: aberganayeva@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1417-2992>

Байбуркутова Маржан Ауезхановна – старший научный сотрудник лаборатории фармацевтический химии и фармацевтической технологии АО «Научный центр противоионфекционных препаратов», город Алматы, РК. 87770055591. e-mail: B.Marzhan81@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4765-674X>

Садвақас Әйгерім Мерекеқызы – старший научный сотрудник лаборатории фармацевтический химии и фармацевтической технологии АО «Научный центр противоионфекционных препаратов», город Алматы, РК. 87073310345. e-mail: a_sadvakas@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5559-7567>

Тин Юлия Евгеньевна – научный сотрудник лаборатории фармацевтический химии и фармацевтической технологии АО «Научный центр противоионфекционных препаратов», город Алматы, РК. 87077701321. e-mail: tinyuliya98@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4680-4357>

Кенешева Сабина Товекелқызы – PhD-докторант КазНУ им. аль-Фараби, старший научный сотрудник лаборатории микробиологии АО «Научный центр противоионфекционных препаратов», город Алматы, РК. 87079389053. e-mail: silentium_n@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9154-1424>

Искакбаева Жанар Алибаевна – заместитель заведующего лабораторией микробиологии АО «Научный центр противоионфекционных препаратов», город Алматы, РК. 87714429693. e-mail: zhanara_07_74@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7428-0074>

Джумабаева Салтанат Мукановна – старший научный сотрудник лаборатории микробиологии АО «Научный центр противоионфекционных препаратов», город Алматы, РК. 87477301977. e-mail: salta_albann@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-5290-5835>

Жаумитбаева Гүлзия Аллаёрқызы – младший научный сотрудник АО «Научный центр противоионфекционных препаратов», город Алматы, РК. 87076717617. e-mail: zhaumitbayeva.gulziya@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0006-2522-204x>

Джумагазиева Ардак Бисенбаевна – PhD, заведующий лабораторией микробиологии АО «Научный центр противоионфекционных препаратов», город Алматы, РК. 87753083368. e-mail: r_dawa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8610-7321>

Information about the authors:

Seitzhan Turganbay - PhD, Head of Laboratory of New Substances and Materials JSC «Scientific Center for Anti-infectious Drugs», Almaty, RK. 87081644783. e-mail: turganbay.s@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9621-3534>

Dana Askarova - Master's student, junior researcher at laboratories of New Substances and Materials of JSC «Scientific Center for Anti-infectious Drugs», Almaty, RK. 87081644783. e-mail: askarova.dana00@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-0214-4296>

Taganov Zhassur - Master, Head of Experimental production JSC «Scientific Center for Anti-infectious Drugs», Almaty, RK. 87767253735. e-mail: taganovjasur@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2765-785X>

Berganayeva Aliya Ergazyevna - Deputy head of the laboratory of pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology, JSC «Scientific Center for Anti-infectious Drugs», Almaty, Republic of Kazakhstan. 87475757047. e-mail: aberganayeva@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1417-2992>

Baiburkutova Marzhan Auezkhanovna - Senior research scientist of the laboratory of pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology, JSC «Scientific Center for Anti-infectious Drugs», Almaty, Republic of Kazakhstan. 87770055591. e-mail: B.Marzhan81@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4765-674X>

Sadvakas Aigerim Merekekyzy - Senior research scientist of the laboratory of pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology, JSC «Scientific Center for Anti-infectious Drugs», Almaty, Republic of Kazakhstan. 87073310345. e-mail: a_sadvakas@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5559-7567>

Tin Yuliya Evgenievna - Researcher at the laboratory of pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology, JSC «Scientific Center for Anti-infectious Drugs», Almaty, Republic of Kazakhstan. 87077701321. e-mail: tinyuliya98@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4680-4357>

Kenesheva Sabina Tovekelkyzy – al-Farabi named KazNU PhD candidate, Senior Researcher of Microbiology Laboratory, JSC «Scientific Center for Anti-infectious Drugs», Almaty, RK. 87079389053. e-mail: silentium_n@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9154-1424>

Iskakbayeva Zhanar Alibayevna - Deputy head of microbiology laboratory JSC «Scientific Center for Anti-infectious Drugs», Almaty, RK. 87714429693. e-mail: zhanara_07_74@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7428-0074>

Jumabayeva Saltanat Mukanovna – Senior Researcher of Microbiology Laboratory, JSC «Scientific Center for Anti-infectious Drugs», Almaty, RK. 87079389053. e-mail: salta_albann@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5290-5835>

Zhaumitbayeva Gulziya Allaerkyzy - Junior researcher of microbiology laboratory JSC «Scientific Center for Anti-infectious Drugs», Almaty, RK. 87076717617. e-mail: zhaumitbayeva.gulziya@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0006-2522-204x>

Jumagazyeva Ardak Bissenbayevna - PhD, Head of microbiology laboratory JSC «Scientific Center for Anti-infectious Drugs», Almaty, RK. 87753083368. e-mail: r_dawa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8610-7321>

Received: 23.05.2024 Accepted: 29.04.2024 Published online: 29.06.2024

UDC: 615.244:582.998.1

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.42.69.021](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.42.69.021)**Z.B.Yessimsitova¹, M.T.Tileshova¹, A.S.Kozhamzharova², G.E.Yeltay¹, G.A. Yestemirova¹, Yerkinbek U.Y³, S.E.Mombekov²**¹*al-Farabi Kazakh National University*²*S.D.Asfendiyarov Kazakh National Medical University*³*Abai Kazakh National Pedagogical University**Almaty, Kazakhstan*

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN ANIMAL ORGANS UNDER THE ACTION OF THE COMPONENT «SILYBUM MARIANUM (L.) Gaertn.» IN OBESITY

Resume: To date, despite the huge success in the creation of synthetic drugs, a large number of medicinal preparations approved for use in scientific medicine include the active substances of higher plants. Medicinal plants are little studied and are a source for studying their use as a remedy. The use of any drug without knowledge of all its pharmacological effects is unacceptable. For modern medicine and pharmacy, the search for drugs with hepatoprotective activity still does not lose its relevance. This article presents information regarding the efficacy and safety of the use of silymarin in patients with acute toxic, including drug-induced, and chronic liver damage. In this regard, there is a need to study the currently available information on the composition, pharmacokinetics, mechanisms of action of Silybum marianum (L.) Gaertn., as well as its effectiveness in common diseases. The results of studies and systematic reviews of the use of silymarin in acute and chronic liver damage of toxic and infectious pathology indicate the high efficiency and safety of this drug in case of poisoning by toxic substances. At the same time, the question of the use of this plant as a dietary supplement remains not fully understood. At present, the dynamics of regeneration processes under physiological conditions, with injuries and various pathologies of tissues, has been quite fully studied and described. However, the regenerative processes at the cellular and subcellular level in obesity remain insufficiently studied, which makes it possible to describe in more detail the essence of regenerative processes, the ability to develop new methods for preserving the vital organ for the body, such as the liver and kidneys.

Key words: Silybum marianum (L.) Gaertn. spotted milk thistle, silymarin, liver, seeds, dietary supplements.

З.Б.Есимситова¹, М.Т.Тілешова¹, А.С.Кожамжарова², Г.Е.Елтай¹, Г.А. Естемірова¹, Ұ.Ы.Еркінбек³, С.Е.Момбеков²¹*Қазақский национальный университет имени аль-Фараби*²*Қазақский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова*³*Қазақский национальный педагогический университет имени Абая**Алматы, Қазақстан*

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ОРГАНОВ ЖИВОТНЫХ НА ФОНЕ ДЕЙСТВИЯ КОМПОНЕНТА SILYBUM MARIANUM (L.) Gaertn. ПРИ ОЖИРЕНИИ

Резюме: На сегодняшний день, несмотря на огромные успехи в создании синтетических лекарственных средств большое количество лечебных препаратов, разрешенных для применения в научной медицине, входят действующие вещества высших растений. Лекарственные растения малоизучены и являются источником для изучения их применения как лечебное средство. Применение какого-либо лекарственного средства без знания всех его фармакологических эффектов недопустимо. Для современной медицины и фармации по-прежнему не теряет своей актуальности поиск лекарственных средств, обладающих гепатопротекторной активностью. В данной статье представлены сведения, касающиеся эффективности и безопасности применения силимарина у больных с острыми токсическими, в том числе лекарственными, и хроническими поражениями печени. В связи с этим, возникает необходимость изучить имеющиеся к настоящему времени сведения о составе, фармакокинетике, механизмах действия Silybum marianum (L.) Gaertn, а также его эффективности при распространенных заболеваниях. Приведенные результаты исследований и систематических обзоров использования силимарина при острых и хронических поражениях печени токсической и инфекционной патологии свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности данного препарата при отравлениях токсическими веществами. Вместе с тем, вопрос о применении этого растения в качестве биодобавок остается не до конца изученным. В настоящее время достаточно полно изучена и описана динамика процессов регенерации в физиологических условиях, при повреждениях и различных патологиях тканей. Однако остаются недостаточно изученными регенеративные процессы на клеточном и субклеточном уровне при ожирении, позволяющей более детально описать сущность регенеративных процессов, возможность разработать новые методы по сохранению жизненно важного для организма органа, каким являются печень и почки.

Ключевые слова: Silybum marianum (L.) Gaertn. расторопша пятнистая, силимарин, печень, семена, биодобавки.

З.Б.Есимситова¹, М.Т.Тілешова¹, А.С.Кожамжарова², Г.Е.Елтай¹, Г.А. Естемірова¹, Ұ.Ы.Еркінбек³, С.Е.Момбеков²¹*Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті*²*С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті*³*Абай атындағы Қазақ ұлттық педагогикалық университеті**Алматы, Қазақстан*

СЕМІЗДІК КЕЗІНДЕ *Silybum marianum* (L.) Gaertn КОМПОНЕНТІНІҢ ӘРЕКЕТІНДЕГІ ЖАНУАР МҮШЕЛЕРІНДЕГІ ҚҰРЫЛЫМДЫҚ-ФУНКЦИОНАЛДЫҚ ӨЗГЕРІСТЕР

Түйін: Бүгінгі күні синтетикалық препараттарды жасаудағы үлкен жетістіктерге қарамастан, ғылыми медицинада қолдануға рұқсат етілген көптеген дәрілік препараттарға жоғары сатыдағы өсімдіктердің белсенді заттары кіреді. Дәрілік өсімдіктер аз зерттелген және оларды ем ретінде пайдалануды зерттеудің көзі болып табылады. Кез келген дәрі-дәрмекті оның барлық фармакологиялық әсерлерін білмей қолдануға болмайды. Қазіргі заманғы медицина мен фармация үшін гепатопротекторлық белсенділігі бар препараттарды іздеу әлі де өзектілігін жоғалтпайды. Бұл мақала жедел токсикалық, соның ішінде токсикалық заттардан туындаған және бауырдың созылмалы зақымдануы бар емделушілерде силимаринді қолданудың тиімділігі мен қауіпсіздігіне қатысты ақпаратты ұсынады. Осыған байланысты *Silybum marianum* (L.) Gaertn. құрамы, фармакокинетикасы, әсер ету механизмдері, сондай-ақ кең таралған аурулардағы тиімділігі туралы қазіргі уақытта қолда бар ақпаратты зерттеу қажеттілігі туындайды. Уытты және инфекциялық патологияның жедел және созылмалы бауыр зақымдануында силимаринді қолдануды зерттеу және жүйелі шолу нәтижелері улы заттармен улану кезінде бұл препараттың жоғары тиімділігі мен қауіпсіздігін көрсетеді. Сонымен қатар, бұл өсімдікті тағамдық қоспа ретінде пайдалану мәселесі әлі толық түсінілмеген. Қазіргі уақытта тіндердің жарақаттарымен және әртүрлі патологияларымен физиологиялық жағдайларда регенерация процестерінің динамикасы толығымен зерттелген және сипатталған. Дегенмен, семіздік кезінде жасушалық және субклеткалық деңгейдегі регенеративті процестер жеткіліксіз зерттелген, бұл регенеративті процестердің мәнін толығырақ сипаттауға, организм үшін өмірлік маңызды органы (бауыр мен бүйрек) сақтаудың жаңа әдістерін әзірлеуге мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: *Silybum marianum* (L.) Gaertn. сүт ошаған, силимарин, бауыр, тұқымдар, тағамдық қоспалар.

Introduction. Obesity is widespread among the population of the whole world and is accompanied by an increase in the incidence of chronic endocrine, inflammatory and oncological diseases. According to the WHO, worldwide every year the number of obese people has more than doubled, and at the moment in European countries more than 30% of the population are overweight, and 10 to 30% are obese. In the USA, from 20.2 to 36.2% of the population suffer from obesity, in Russia overweight is observed in 32%, and obesity in 25% of the adult population, it was found in 11% of children, 28% of women and 16% of men, and in the Republic of Kazakhstan, 22% of children and 55% of the adult population are overweight or obese, including 58% of women and 53% of men [1-4]. With increasing age, the percentage of overweight and obese people increases. Excessive accumulation of triglycerides in adipose tissue during obesity develops with a combination of factors such as high-calorie nutrition that exceeds the body's energy costs, physical inactivity and genetic predisposition. In long-term pathological obesity, especially of the visceral type, adipose tissue produces anti-inflammatory adipokines and cytokines, which is associated with the development of inflammatory reactions in barrier organs and blood vessels [5-7].

It is known that obesity is a risk factor for the development of atherosclerosis, bronchial asthma, non-alcoholic steatohepatitis, chronic pancreatitis and inflammatory diseases of the gastrointestinal tract, including colitis. The study of regeneration processes in organs and tissues has recently become one of the most urgent and significant issues in medicine and biology. The fundamental property of all living beings is the ability of their organs and tissues to renew and restore damaged structures after damage. There is not a single pathological process where regeneration would not be a key component [8]. Significant are studies that concern a detailed study of the mechanisms of regulation of regenerative processes in damaged organs, as they indicate the direction of the search for drugs that help accelerate or slow down these processes [9]. Based on the literature data, it can be seen that with obesity in adipose tissue and internal organs, activation of immune and inflammatory reactions is observed. Anti-inflammatory action is exerted by bacterial endotoxins free fatty acids, the content of which increases in the blood during obesity.

A drug based on fruits has received wide application in clinical practice. Milk thistle - silymarin. It is used as a main or auxiliary remedy. Milk thistle fruits have a unique chemical composition, which includes the so-called silymarin flavolignan complex, used in diseases of the hepatobiliary system, as well as fatty oil, which is widely used in medicine. Silymarin has an antifibrotic, pronounced antioxidant, hepatoprotective and antitoxic effect. The mechanism of action of the silymarin complex is associated with the suppression of lipid peroxidation, as a result of which damage to cell membranes is inhibited. Silybin in the composition of silymarin is characterized by normalization of the metabolism of fats in the hepatocytes themselves. It is noteworthy that silymarin affects the cause of the pathological process in the liver and kidneys, and not just eliminates the symptoms of the disease. Silymarin drugs are relatively cheap, well tolerated, and have few side effects.

According to pharmacological studies, after a single oral intake, silymarin is easily absorbed, reaching a maximum concentration in the blood in about 30-40 minutes. A large concentration of it is in the cytoplasm of hepatocytes. Accumulates in the liver. It can be used in combination with other medicines. It is excreted in the bile, to a lesser extent in the urine. In the intestine it is broken down by microflora. Silymarin is reabsorbed and enters the liver via the so-called enterohepatic pathway. And after that, he again shows activity. There is no toxicity when using even very large doses - 1500 mg per day [10].

However, the issues of the influence of medicinal plants on the morphogenesis of the liver and kidneys have not been studied enough, information about the morphological changes that occur in the liver and kidneys with obesity is fragmentary and contradictory. The processes of restoring the structure of the liver and kidneys during the period of readaptation after the completion of the impact of a high-calorie diet have not been studied, and the possibility of preventing and correcting the changes that occur against the background of the use of milk thistle fruits, which has a detoxifying, immunomodulating, protective effect, has not been substantiated. In this regard, the purpose of our work was to study the structural and functional changes in the liver and kidneys of rats against the background of the action of the "*Silybum marianum*" component in obesity.

Purpose of the study Morphological changes in the kidney and liver of rats after the experiment.

Materials and methods. Morphological methods included macroscopic description and histological examination of rat liver and kidney samples. The work was carried out in the laboratory of morphology and experimental biology of the Al-Farabi

Kaznu, Faculty of Biology and Biotechnology. An experiment was carried out on 32 adult male Wistar rats with an initial body weight of 180-200 grams. The temperature in the animal vivarium was 20 ± 22 degrees. The experimental animals were divided into four groups of 8 rats each. Animals of the control group received a normal diet for 30 days, the second group received a decoction of milk thistle seed powder "Silybum marianum" at 0.25 g/kg. once a day 30 minutes before meals for 30 days, the third group received a high-fat diet for 30 days (Diagram 1), the fourth group received a high-fat diet while using a decoction of milk thistle seed powder "Silybum marianum" at 0.25 g/kg. once a day 30 minutes before meals for 30 days. The object of study is the liver and kidneys.

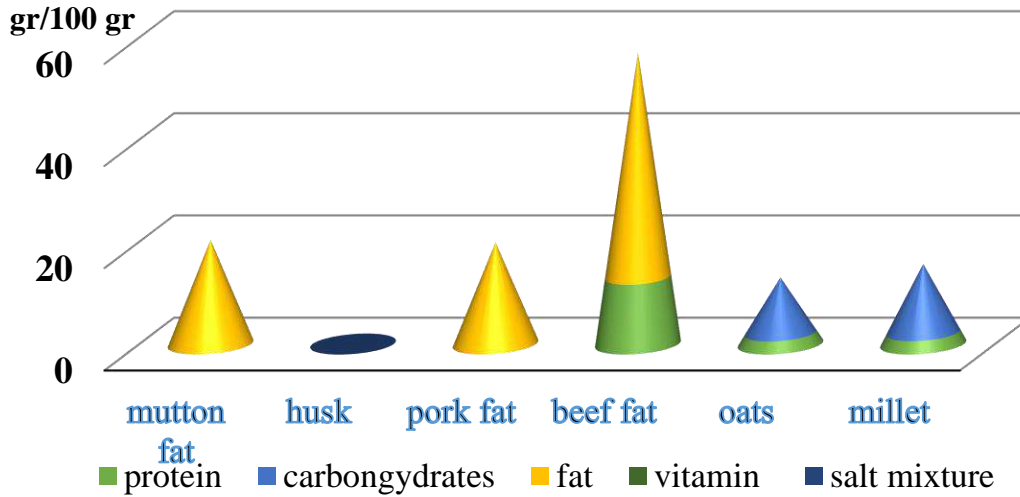


Diagram 1 - Chemical composition of a high-fat diet in (g/100g diet)

After 30 days, the animals were removed from the experiment by decapitation under ether anesthesia in accordance with the ethical standards and recommendations for the humanization of work with laboratory animals, reflected in the "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Purposes". Histological material was recorded in 10% buffered formalin solution (pH 6.8-7), dehydrated in alcohols of increasing strength, embedded in paraffin blocks, from which sections 5-6 μm thick were prepared on a Leica RM 2145 microtome. Histological sections were stained with hematoxylin and eosin, and a PAS reaction was performed. The study of histological sections was carried out using a microscope Leica DM6000 B.

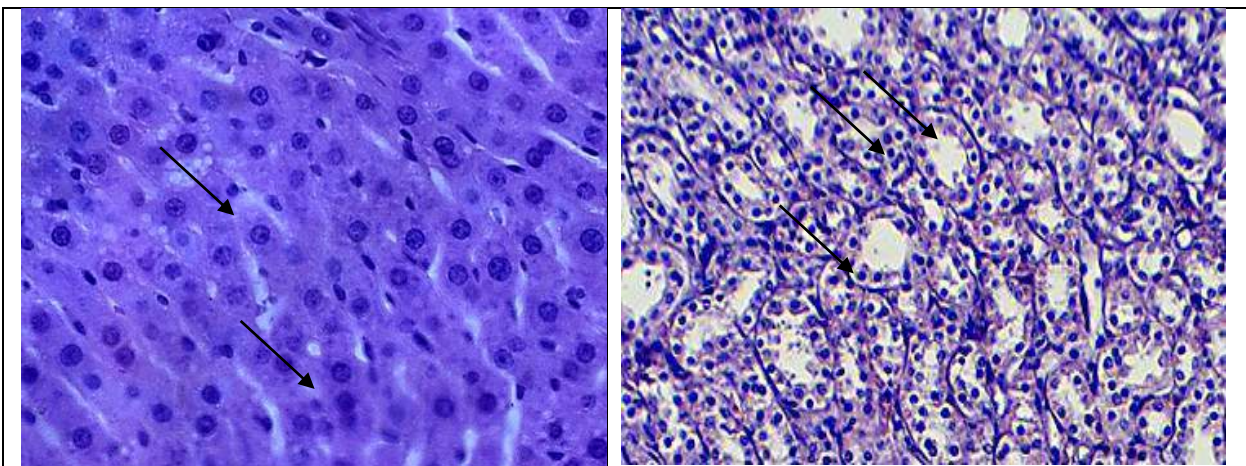


Figure 1 - Histological structure of the liver of rats is normal. Hematoxylin-eosin stain. x 400.

Figure 2 - Histological structure of the kidney of rats is normal. Hematoxylin-eosin stain. x 400.

Results and discussion. A histological study of the animals of the first group, which received a normal diet for 30 days, showed that the liver and kidneys have a normal structure without changes. The hepatic lobules are located between the sinusoids in the form of radial strands of hepatic hepatocyte cells, which are separated from each other by layers of loose connective tissue having a connective tissue layer. Hepatocytes were hexagonal in shape, large, had a clearly visible cell membrane, rounded nuclei were located in the center of the cell with clumpy chromatin and fine-grained pink cytoplasm, binuclear cells were found in places (Figure 1).

The kidneys of animals in the control group consist of cortical and medulla. The cortical substance consists of renal corpuscles, proximal and distal convoluted tubules, which are lined with cylindrical epithelial cells. The cytoplasm is pink with rounded nuclei. The medulla is formed by the collecting ducts and the nuclei in the

tubules are located at the same level. The glomeruli are represented by vascular capillaries. Endothelial cells are flattened, their boundaries are clear, the basement membrane is thin. The epithelium of the tubules of the medulla is single-layer cubic. Vessels of various calibers are mostly in a collapsed state (Figure 2). Histological study of the animals of the first group, not subjected to obesity, showed that the liver and kidneys are normal, the structure is preserved. No specific pathological or physiological changes were found.

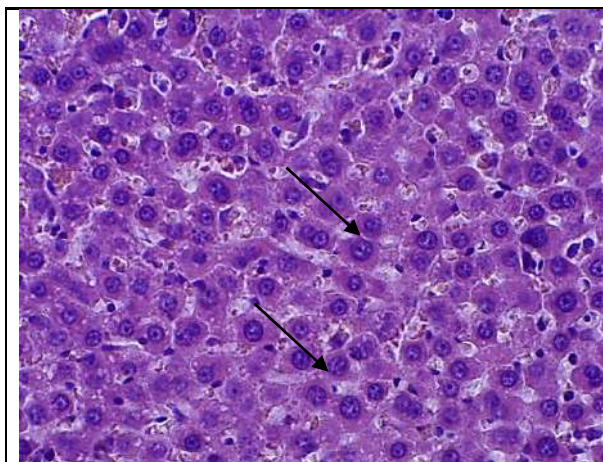


Figure 3 - Large rounded nuclei were located in the center of the cell. Hematoxylin-eosin stain. x 400

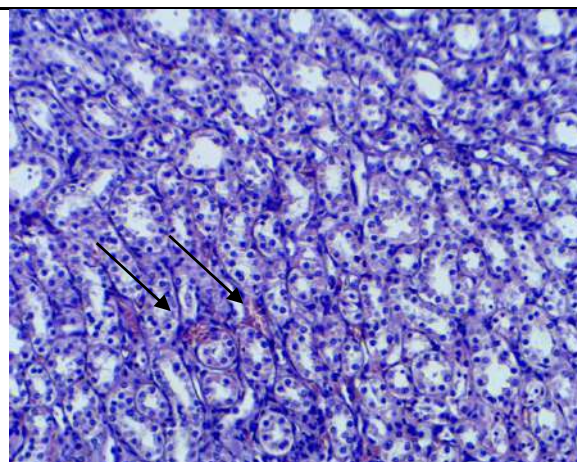


Figure 4 - Vascular glomeruli and convoluted tubule. Staining hematoxylin - eosin.x 400

The liver of the animals of the second group, which received a decoction of the seed powder of milk thistle "Silybum marianum" at 0.25 g / kg once a day 30 minutes before meals for 30 days, had a classic tubular structure. Hepatocytes are large, had a clearly visible cell membrane, large rounded nuclei were located in the center of the cell. There were binucleated cells. There is a slight blood filling of the sinusoids and vascular sclerosis. In the cytoplasm of single hepatocytes, partial granularity is noted. In the parenchyma, single bile ducts were found, which had the correct structure in the form of a tube, covered with epithelium (Figure 3). The kidneys are represented by vascular glomeruli and convoluted tubules, lined with cylindrical epithelial cells with pink cytoplasm and a rounded nucleus. The nuclei in the tubules are well expressed, surrounded by a single-layer cubic epithelium (Figure 4). A histological study of the animals of the second group, which were not subjected to obesity, showed that the liver is without any special pathological and physiological changes, the cytoplasm is pink, the nuclei are rounded with a clear border. Bile capillaries pass through the center where the cells meet.

Macroscopic and microscopic examination of animals of the third group, which received a high-fat diet for 30 days, showed that the liver was reduced in size, flabby in texture, the surface was uneven, in some places with torn ruptures of the capsule and parenchyma. The structure on the section of the organ is not preserved, an abundant amount of dark red liquid flows from the surface of the section. Pathological changes in the cellular structure of hepatocytes were found, large round fatty drops in the cytoplasm of cells, fatty degeneration were noted. The nuclei are small, pushed to the periphery of the cells, in some places the vessels are deformed, uneven blood filling of large vessels. Due to fatty degeneration, a sharp narrowing and blood filling of the sinusoids and plasma stagnation in the capillaries are seen. It was revealed that there is no granulation on the surface of the rupture of the organ. In addition, cell ruptures and filling of all vessels of the liver with blood were found in the parenchyma. In the lobes of the liver, where there are no ruptures, we did not find pathohistological changes (Figure 5). In the glomeruli of the kidneys, destruction, hyperplasia and lysis, connective tissue with plethoric vessels, hyperemia were noted; in the distal tubules, the epithelium was observed in a state of necrobiosis; The epithelial cells of the capsule have a flattened shape (Figure 6).

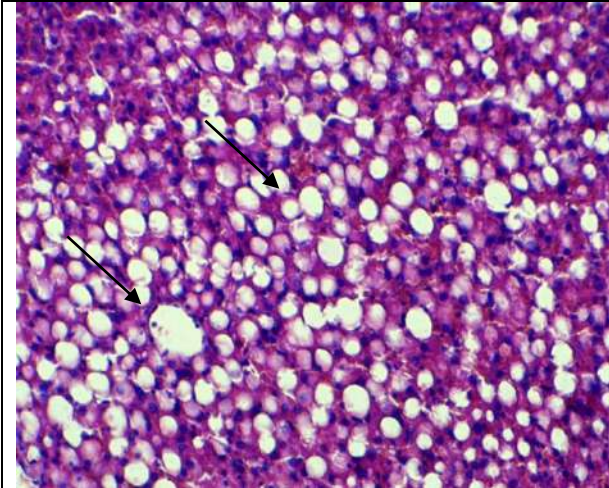


Figure 5 - Fatty degeneration in the cytoplasm of cells. Hematoxylin-eosin stain. x 200.



Figure 6- Focal necrosis of the kidneys. Hematoxylin-eosin stain. x 200.

Based on these results of this group, pathoanatomical changes were revealed in the form of a violation of the beam structure with necrotic changes. The cytoplasm is filled with drops of fat, there is a pronounced fatty degeneration. Morphological study of the liver of rats of the fourth group, which received a high-fat diet against the background of the use of a decoction of the seed powder of spotted milk thistle "Silybum marianum" at 0.25 g / kg. once a day 30 minutes before meals for 30 days showed that the beam structure of the liver is partially preserved. In the parenchyma, there is a slight edema, blood filling and sclerosis of large vessels and plasma stagnation in the sinusoids. In the triad of vessels, especially veins, foci of inflammation with a pronounced wall thickening and foci of fibrinoid necrosis were revealed, which are a shapeless mass, in which poorly distinguishable and deformed nuclei are found (Figure 7).

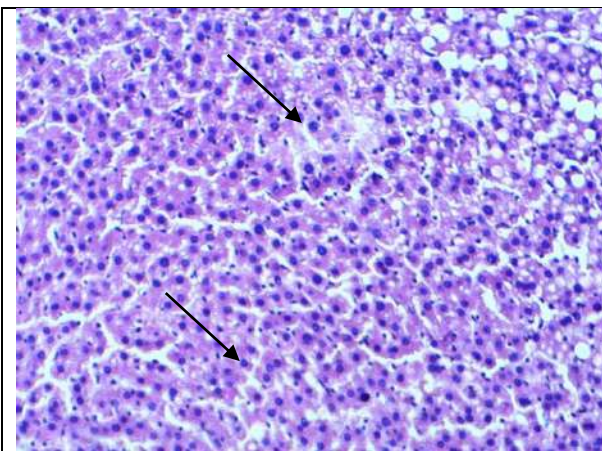


Figure 7 - Foci of fibrinoid necrosis Staining hematoxylin - eosin. x 400.

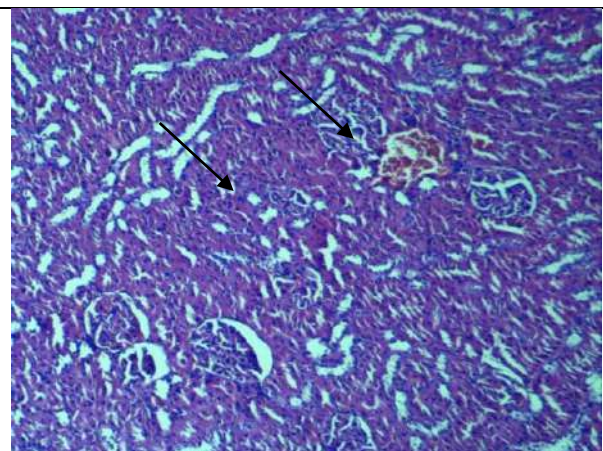


Figure 8 - Interstitial edema in the kidneys. Hematoxylin-eosin stain. x 200.

In the kidney cells of animals of this group, reversible compensatory-adaptive reactions were found. In the proximal tubule, there is a partial violation of cell contacts, interstitial edema with mild infiltration, necrosis of the epithelium, moderate granular degeneration, in the glomeruli, a violation of the structure of the basement membranes in the form of a thickening (Figure 8).

Discussion. The liver is one of the most important organs in our body, involved in digestion, neutralization of toxins and harmful agents, regulation of metabolism and energy necessary for the whole body to ensure the constancy of the content of most macronutrients in the blood, regulating their intake, storage and excretion. Since all links of mineral metabolism are closely connected with the liver, the development of pathological processes, accompanied by a decrease in its functional activity, can disrupt the exchange of micro- and macroelements. Obesity of the liver, fatty hepatitis, fatty degeneration of the liver is one and the same pathological condition, which is characterized by excessive accumulation of fat in the hepatocytes of the liver, followed by a violation of their functioning. Complex processes of metabolism of proteins, lipids, carbohydrates, biologically active substances, as well as macro- and microelements take place in the liver. The importance of the kidneys in the body lies in the performance of vital functions that affect metabolism. The main function is to remove the products of nitrogen metabolism from the body. The kidneys function as an endocrine organ and secrete hormones and other biological

substances [11-13]. All of the above determined the purpose of the study, aimed at studying the use of milk thistle, which increase the body's resistance to obesity. As a result of the study of the liver and kidneys of animals that received a high-fat diet against the background of using a decoction of the powder of milk thistle seeds "Silybum marianum" at 0.25 g / kg. once a day 30 minutes before meals for 30 days, it was found that the morphological changes in the liver were of a compensatory-adaptive nature and were completely reversible. In the liver and kidneys, less pronounced partial pathological changes were found, Silybum marianum (L.) Gaertn, has a pronounced universal hepatoprotective, immunomodulatory property in obesity. The article shows the mechanism of the pathological process when feeding animals with a high-fat diet against the background of correction with a decoction of milk thistle seed powder " Silybum marianum (L.) Gaertn, " for 30 days, which has an antioxidant, anti-hepatotoxic, as well as anti-inflammatory and anti-allergic effect. Due to its unique chemical composition, Silybum marianum (L.) Gaertn, milk thistle plant powder favorably had a hepatoprotective, antioxidant effect. According to the results of the study of the control group of animals that consumed the usual food, it is clear that the general physiological state, weight, coat without any special changes, weakness, malaise, behavioral changes, deviations were not observed. Long-term feeding of rats with a high-fat diet in the third group of animals, compared with the control group, led to physiological abnormalities in the form of partial hair loss, aggressiveness, lethargy. Morphological studies have shown that feeding animals with a high-fat diet leads the liver and kidneys to severe destructive disorders in the form of interstitial edema, fatty degeneration, lysis, degeneration of hepatocytes and nephrons, and after correction with Silybum marianum (L.) Gaertn, extract, a decrease in dystrophic disorders is observed. processes and increase in compensatory-adaptive reactions. Therefore, milk thistle perfectly activates the work of the liver and kidneys, accelerates the formation of new cells and the restoration of the metabolic process.

Conclusions.

1. It is shown that the experimental impact of a high-fat diet in the organism of animals of the third group caused noticeable deviations from the norm in the form of destruction, necrosis, lysis of liver and kidney cells;
2. It was revealed that with the accumulation of fat drops in the organs and tissues, the deposition of fat under the serous integuments, especially in the liver, is noted.
3. It has been proven that the use of milk thistle in the experiment of the fourth group does not cause any special destructive changes in the liver and kidneys of animals. Minor changes in the histostructure are completely reversible and have a compensatory-adaptive character.
4. It has been established that a vegetable decoction from the fruits of milk thistle has a pronounced universal metabolism in order to convert food energy into energy for life, and at the same time, the resulting calories are used for the functioning of various body systems.
5. It has been proven that milk thistle significantly reduced the negative impact on the morphological changes in the liver and kidneys of rats, has antioxidant properties, increases the body's resistance to infections, adverse effects due to environmental factors, plays an important corrective role.

REFERENCES

- 1 Dhiman, R.K. Herbal medicines for liver diseases / R.K. Dhiman, Y.K. Chawla // Digestive diseases and sciences. - 2015 - Vol. 50, № 10. - P. 1807-1812.
- 2 Батаков, Е. А. Влияние масла расторопши и легалона на перекисное окисление липидов и антиоксидантные системы печени крыс при отравлении четыреххлористым углеродом / Е. А. Батаков // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2016. - № 4. - С. 53-55.
- 3 Венгеровский А. И. Влияние силимарина и его комбинации с янтарной кислотой на биоэнергетику головного мозга при экспериментальном ингибировании В-окисления жирные кислоты / А. И. Венгеровский, В. А. Хазанов // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2017. - № 2. - С. 51-55.
- 4 Вессал Г., Акмали М., Наджафи П., Моейн М.Р., Сахейб М.М. Силимарин и экстракт расторопши могут предотвратить прогрессирование диабетической нефропатии у крыс с диабетом, вызванным стрептозотоцином. Рен Фэйл. 2010 г.; 32: 733-9. [PubMed] [Академия Google]
- 5 Soto C, Pérez J, García V, Uría E, Vadillo M, Raya L. Влияние силимарина на почки крыс, страдающих аллоксановым сахарным диабетом. Фитомедицина. 2013 г.; 17 :1090-4. [PubMed] [Академия Google]
- 6 Дашти-Хавидаки С., Шахбази Ф., Халили Х., Лессан-Пезешки М. Потенциальные ренопротекторные эффекты силимарина против нефротоксических препаратов: обзор литературы.] Фарм Фарм Науки. 2014 г.; 15 :112-23. [PubMed] [Академия Google]
- 7 Мейерс С.М., Бриггс Дж.П. Силимарин при диабетической нефропатии: проблемы исследования ботанических продуктов. Am J почеч Dis. 2017 г.; 60: 887-9. [PubMed] [Академия Google]
- 8 Т. С. Йылмаз Участие стволовых клеток в репаративной и физиологической регенерации почки: дис. ... канд. мед. наук: 03.03.04 /-Казань, 2015. - 114 с.).
- 9 Казакова, И.А. Механизмы влияния макрофагов на репаративную регенерацию: дис. ... канд. биол. наук: 03.03.01 / Казакова Ирина Александровна. - Екатеринбург, 2014. - 170 с..
- 10 Шемуранова Н.А., Гарифуллина Н.А. Растения как основа для создания экологически безопасных высокофункциональных биодобавок для животных (обзор). Аграрная наука Евро-Северо-Востока. 2020;21(5):483-502.
- 11 Сокольская, Т.А. Создание лекарственных средств из плодов расторопши пятнистой (получение, стандартизация и контроль качества): дис. на соискание уч. степ. Доктора фарм. наук: 15.00.02 / Т.А. Сокольская; Моск. мед. академ. им. И.М. Сеченова. - Москва, 2019. - 79 л.].
- 12 Ву Ч., Хуан С.М., Йен Г.К. Силимарин: новый антиоксидант с антигликационными и противовоспалительными свойствами in vitro и in vivo. Антиоксидный окислительно-восстановительный сигнал. 2018 г.; 14 353-66. [PubMed] [Академия Google]
- 13 Sadyrova, G.A., Inelova, Z.A., Dzhamilova, S.M., Baizhygitov, D.K., Yessimsitova, Z., Dauletbaeva, M.M. Analysis of urban flora of the city of almaty (Kazakhstan) (2018) OnLine Journal of Biological Sciences, 18 (3), pp. 365-376..2018.365.376

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:

Yessimsitova Z.B., Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of "Biodiversity and Bioresources" Kazakh National University al-Farabi, Almaty, Kazakhstan. e-mail: zura1958@bk.ru ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4735-2033>

Tilshova.M.T., PhD doctoral student of the 2nd course in the specialty "8D05101 - Biology", Kazakh National University al-Farabi, Almaty, Kazakhstan. e-mail: Tilshova_moldir@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3347-001X>

Kozhamzharova A.S., Candidate of Chemical Sciences of the Republic of Kazakhstan, Associate Professor of the School of Pharmacy, Department of Pharmaceutical, Toxicological Chemistry, Pharmacognosy of Botany, NJSC Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan. e-mail: assel_kozhamzharova@mail.ru , ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6688-6209> +77753282777

Yeltay G.E., PhD doctoral student of the 2nd course in the specialty "8D05101 - Biology", Kazakh National University al-Farabi, Almaty, Kazakhstan. e-mail: gulmira280595@mail.ru , ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0147-1667>

Yestemirova G.A., Senior Lecturer at the Department of "Biodiversity and Bioresources" Kazakh National University al-Farabi, Almaty, Kazakhstan. e-mail: gulfira.yes@gmail.com, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-4788-6120>

Yerkinbek U.Y., ³Abai Kazakh National Pedagogical Universit, Almaty, Kazakhstan. e-mail: Yerkinbek@mail.ru , ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0147-1667>

Mombekov Serzhan Esimbaevich - PhD-Doctor in the specialty 6D074800 – «Pharmaceutical Production Technology», Associate Professor of the School of Pharmacy, Department of Engineering Disciplines and Good Practices, NJSC Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8805-9880>, mse_09.09.91@mail.ru 8-701-856-66-91

Сведения об авторах:

Есимситова Зура Беркутовна - к.б.н., доцент, кафедры биоразнообразия и биоресурсов; КазНУ им. Аль-Фараби. Алматы, Казахстан. zura1958@bk.ru. +7 (701) 386-92-14 ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4735-2033>

Тілешова Мөлдір Тілеуғалиқызы - Докторант КазНУ им. Аль-Фараби. Алматы, Казахстан.

tleshova_moldir@mail.ru +77753911146 ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3347-001X>

Кожамжарова Асел Сейдахметқызы - Кандидат химических наук РК, Доцент Школы Фармации, Кафедра «Фармацевтической, токсикологической химии, фармакогнозии ботаники» НАО «Казакский Национальный Медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова» assel_kozhamzharova@mail.ru г.Алматы, Казахстан, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6688-6209> +77753282777

Елтай Гульмира Есенқызы - Докторант КазНУ им. Аль-Фараби. Алматы, Казахстан. e-mail: gulmira280595@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0147-1667>

Естемирова Гульфира Абдукайымовна – старший преподаватель кафедры биоразнообразия и биоресурсов; КазНУ им. Аль-Фараби. Алматы, Казахстан, e-mail: gulfira.yes@gmail.com, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-4788-6120>

Еркинбек У.Ы., Докторант Казакский национальный педагогический университет им. Абая. e-mail: Yerkinbek@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0147-1667>

Момбеков Сержан Есимбаевич - PhD-доктор по специальности 6D074800 – «Технология фармацевтического производства», Доцент Школы Фармации, Кафедра инженерных дисциплин и надлежащих практик, НАО «Казакский Национальный Медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова» ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8805-9880>, e-mail: mse_09.09.91@mail.ru 8-701-856-66-91

Авторлар туралы мәлімет:

Есимситова Зура Беркутовна – Қазақ Ұлттық Университеті, биоалуантүрлілік және биоресурстар кафедрасының доценті; әл-Фараби даңғылы 71; Алматы, Қазақстан. zura1958@bk.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4735-2033>

Тілешова Мөлдір Тілеуғалиқызы - Қазақ Ұлттық Университетінің 2 курс докторанты әл-Фараби даңғылы 71; Алматы, Қазақстан. tleshova_moldir@mail.ru ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3347-001X>

Кожамжарова Асел Сейдахметқызы - Қазақстан Республикасының химия ғылымдарының кандидаты, С.Д.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Фармация мектебі, Фармацевтикалық

токсикологиялық химия, фармакогнозия және ботаника кафедрасының доценті assel.kozhamzharova@mail.ru
Алматы, Қазақстан, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6688-6209> +77753282777
Елтай Гульмира Есенкызы - Қазақ Ұлттық Университетінің 2 курс докторанты әл-Фараби даңғылы 71; Алматы, Қазақстан e-mail: gulmira280595@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0147-1667>
Естемирова Гульфира Абдукайымовна – Қазақ Ұлттық Университеті , биоалуантүрлілік және биоресурстар кафедрасының аға оқытушысы, әл-Фараби даңғылы 71; Алматы, Қазақстан. e-mail: gulfira.yes@gmail.com, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-4788-6120>
Еркінбек У.Ы. Докторант Абай атындағы Қазақ ұлттық педагогикалық университеті. e-mail: Yerkinbek@mail.ru , ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0147-1667>
Момбеков Сержан Есимбаевич - 6D074800 – «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» мамандығы бойынша PhD-доктор, С.Д.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті инженерлік пәндер және тиісті практикалар кафедрасының, Фармация мектебінің доценті, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8805-9880>, mse_09.09.91@mail.ru 8-701-856-66-91

Получена: 26.03.2024 Принята: 30.05.2024 Опубликовано online: 29.06.2024

УДК: 613.25:615.03

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.59.46.022](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.59.46.022)

Х.И.Кудабаева¹, Е.Ш.Базаргалиев¹, Р.Н.Космуратова¹, С.С.Курмангалиева¹
¹ НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова»
 г.Актобе, Республика Казахстан

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ЭФФЕКТЫ МЕТФОРМИНА ПРИ ОЖИРЕНИИ: СПОНТАННЫЕ ФОКУСЫ ДВУНИТЕВЫХ РАЗРЫВОВ ДНК ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ

Резюме: Проблема ожирения остро стоит по всему миру и прогнозируется ее дальнейший рост. Усовершенствование методов диагностики ожирения с ранним выявлением предраковых изменений неэффективно без данных геномных исследований. В статье описывается влияние метформина на повреждение ДНК лимфоцитов крови при ожирении. Метформин принимает участие в ингибировании активных форм кислорода и влияет на двухцепочечные разрывы ДНК, что является одним из первостепенных противоопухолевых механизмов действия. Проведена оценка повреждений ДНК лимфоцитов крови из лиц с ожирением до и после применения метформина (Глюкофаж, компания «Мерск») в течение 3-х месяцев в суточной дозе 850 мг 1 раз в день. В исследовании приняло участие 27 пациентов с ожирением с учетом критериев включения и исключения. Оценка индекса массы тела проведена согласно классификации избыточной массы тела и ожирения по ВОЗ [1]. С целью исследования повреждений ДНК использован непрямой иммунофлуоресцентный анализ для определения количественного определения фосфорилированного γ -H2AX в лимфоцитах крови на аппарате «AKLIDES». По данным нашего исследования, на фоне приема метформина при ожирении статистически значимое снижение спонтанных фокусов двунитевых разрывов (ДР) ДНК по показателям: среднее количество разрывов на одну клетку ($p=0.000$), процент поврежденных клеток ($p=0.017$), ядра с очагами разрывов ($p=0.023$), фокусы в целом ($p<0.000$). Полученные результаты акцентируют внимание о положительном влиянии метформина на состояние организма при ожирении, снижая риск геномной нестабильности.

Ключевые слова: метформин, геномная нестабильность, двунитевые разрывы ДНК, γ -H2AX, ожирение, AKLIDES.

Х.И.Кудабаева¹, Е.Ш.Базаргалиев¹, Р.Н.Космуратова¹, С.С.Курмангалиева¹
¹ «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті»,
 КеАҚ Ақтөбе қ., Қазақстан Республикасы

МЕТФОРМИННИҢ СЕМІЗДІК КЕЗІНДЕГІ МОЛЕКУЛЯРЛЫҚ ЭСЕРЛЕРІ: ҚАН ЛИМФОЦИТТЕРІНІҢ ДНҚ-СЫНЫҢ ЕКІ ЖІПТІ ҮЗІЛІСТЕРІНІҢ СПОНТАНДЫ ФОКУСТАРЫ

Түйін: Әлем бойынша семіздік мәселесі өткір түр және одан әрі өсуі болжануда. Семіздіктің диагностика әдістерін жетілдіру, геномикалық зерттеулердің деректерінсіз, алдын ала қатерлі өзгерістерді анықтау тиімсіз. Мақалада метформиннің семіздік кезінде қан лимфоциттерінің ДНҚ зақымдануына әсері сипатталған. Метформин оттегінің белсенді формаларын тежеуде және ДНҚ-ның екі жіпті үзілістеріне әсер етуде қатысады, бұл әрекеттің бірінші кезектегі қатерлі ісікке қарсы механизмдерінің бірі болып табылады. Семіздік бар адамдарда метформинді (Глюкофаж, «Мерск» компаниясы) қолданғаннан кейін 3 ай бойы күнделікті 850 мг дозада қан лимфоциттерінің ДНҚ зақымдануларының бағалануы жүргізілді. Зерттеуге ену және шығу критерийлерін ескере отырып, семіздік бар 27 науқас қатысты. Дене массасының индексін бағалау ДДҰ-ның артық салмақ және семіздік классификациясына сәйкес жүргізілді [1]. ДНҚ зақымдануларын зерттеу мақсатында қан лимфоциттеріндегі фосфорланған γ -H2AX-тің сандық анықтауы үшін жанама иммунофлуоресцентті талдау «AKLIDES» аппаратында қолданылды. Біздің зерттеуімізге сәйкес, метформинді қабылдау кезінде семіздік бар науқастарда ДНҚ-ның екі жіпті үзілістерінің (ҮЗ) спонтанды ошақтарының статистикалық маңызды төмендеуі байқалды: бір клеткаға орташа үзіліс саны ($p=0.000$), зақымданған клеткалардың пайызы ($p=0.017$), үзіліс ошақтары бар ядролар ($p=0.023$), жалпы ошақтар ($p<0.000$).

Түйінді сөздер: метформин, геномдық тұрақсыздық, ДНҚ-ның екі жіпті үзілістері, γ -H2AX, семіздік, AKLIDES.

Kh.I.Kudabayeva¹, Ye.Sh.Bazargaliyev¹, R.N.Kosmuratova¹, S.S. Kurmangaliyeva¹
¹ NCJSC «West Kazakhstan Marat Ospanov medical university»
 Aktobe, Republic of Kazakhstan

MOLECULAR EFFECTS OF METFORMIN IN OBESITY: SPONTANEOUS FOCI OF DOUBLE-STRAND DNA BREAKS IN BLOOD LYMPHOCYTES

Resume: The problem of obesity is acute worldwide, and its further growth is predicted. Improving the diagnostic methods for obesity with early detection of precancerous changes is ineffective without genomic research data. The article describes the effect of metformin on the damage to the DNA of blood lymphocytes in obesity. Metformin participates in the inhibition of active forms of oxygen and affects double-strand DNA breaks, which is one of the primary anticancer mechanisms of action. An assessment of DNA damage in blood lymphocytes in individuals with obesity before and after the use of metformin (Glucophage, “Merck” company) for 3 months at a daily dose of 850 mg once a day was conducted. The study involved 27 patients with obesity, taking into account inclusion and exclusion criteria. The body mass index assessment was carried out according to the classification of overweight and obesity by the WHO [1]. To study DNA damage, an indirect

immunofluorescence analysis was used to quantitatively determine phosphorylated γ -H2AX in blood lymphocytes on the "AKLIDES" device. According to our study, against the background of metformin intake in obesity, there was a statistically significant decrease in spontaneous foci of double-strand breaks (DSBs) of DNA by the following parameters: average number of breaks per cell ($p=0.000$), percentage of damaged cells ($p=0.017$), nuclei with break foci ($p=0.023$), foci overall ($p<0.000$). The obtained results highlight the positive effect of metformin on the condition of the body in obesity, reducing the risk of genomic instability.

Keywords: metformin, genomic instability, double-strand DNA breaks, γ -H2AX, obesity, AKLIDES.

Актуальность. На современном этапе ожирение представляет собой хроническое рецидивирующее и прогрессирующее заболевание, которое диктует необходимость предпринимать срочные меры по профилактике и контролю этой глобальной эпидемии. Проблема ожирения остро стоит по всему миру и прогнозируется ее дальнейший рост. Процент избыточной массы тела и ожирения неуклонно увеличивается, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признала проблему ожирения как эпидемию XXI века. Метаанализ эпидемиологических исследований показал высокие цифры ожирения во всем мире. К 2030 году согласно предварительным оценкам исследований избыточная масса тела среди взрослого населения составит 86,3% и ожирение 51,1% [1,2,3].

В литературных данных нет единого мнения о взаимосвязи между ожирением и повреждением ДНК. Но имеются единичные исследования, которые доказывают связь генетической нестабильности у людей с избыточной массой тела и ожирением [2,3]. В настоящее время применение молекулярно-генетических методов в донозологической диагностике заболеваний находит широкое применение, в том числе и касательно нестабильности генома на фоне ожирения.

Перекисные радикалы взаимодействуя с молекулами жирных кислот, образуют высокотоксичные гидроперекиси. Данный дисбаланс может вызвать межпочечные цитотоксические перекрестные связи с ДНК и точечные канцерогенные мутации с риском развития онкопроцесса. Актуальным остается вопрос поиска маркеров для раннего выявления повреждений ДНК и возможного риска развития новообразований. Вместе с тем известно, что фосфорилирование остатка Ser-139 гистонового варианта H2AX, является ранним клеточным ответом на индукцию двуниевых разрывов (ДР) ДНК. Обнаружение этого события является высокоспецифичным и чувствительным молекулярным маркером для мониторинга инициации и разрешения повреждения ДНК.

Кроме того, анализ очагов γ H2AX имеет множество других применений в лабораторной диагностике, к примеру исследования рака и старения, количественное определение очагов γ H2AX также применяют в качестве полезного инструмента для оценки эффективности различных лекарственных средств [4,5,6].

Метформин – лекарственное средство класса бигуанидов, относящееся к группе пероральных гипогликемических средств и применяемое в эндокринологии для лечения сахарного диабета 2 типа (СД 2) и ожирения. Применение метформина у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, наряду с гипогликемическим эффектом приводит к снижению уровня холестерина, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов. Это единственный антидиабетический препарат с кардиопротекторными свойствами. Данный препарат принимает участие в ингибировании активных форм кислорода и влияет на повреждение ДНК, что является одним из первостепенных противоопухолевых механизмов действия. Фундаментальные и клинические исследования показали, что метформин обладает противоопухолевым действием и повышает чувствительность к химиотерапии. Канцеропревенция метформина изучена в многочисленных исследованиях [7, 8, 9, 10]. Отмечается положительная корреляция между маркерами окислительного повреждения ДНК и ожирением, что является почвой для дальнейшего изучения влияния метформина на разрывы ДНК при ожирении.

Цель исследования: изучить влияние метформина на частоту спонтанных фокусов двуниевых разрывов (ДР) ДНК по показателям: среднее количество разрывов на одну клетку, процент поврежденных клеток, количество ядер с очагами разрывов, фокусы в целом влияния метформина на двухпочечные разрывы ДНК лимфоцитов крови у лиц с ожирением.

Материалы и методы. Исследовательская работа выполнена в рамках внутривузовского гранта на тему «Молекулярно-генетические аспекты ожирения в казахской популяции» (2019 – 2021 гг.). Регистрационный номер: 0119РКИ0255. Дизайн исследования: интервенционное, проспективное.

Для участия в исследовании подписало информированное согласие 32 пациента с ожирением. Исследование закончили 27 пациентов. 5 пациентов не завершили лечение и не явились на повторный визит по разным обстоятельствам (отказ, плохая переносимость препарата, наступившая беременность, без объяснения причины). Не включались в исследование лица с хроническими декомпенсированными заболеваниями, с вредными привычками (курящие, употребляющие наркотики, алкоголь), ранее принимавшие метформин, беременные, женщины в периоде лактации, пациенты с онкологией в анамнезе. Оценка индексы массы тела (ИМТ) проведена согласно классификации избыточной массы тела и ожирения по ВОЗ: норма – 18,5 –24,9 кг/м²; избыточная масса – 25,0–29,9 кг/м²; ожирение 1 степени – 30,0–34,9 кг/м²; ожирение 2 степени – 35,0–39,9 кг/м²; ожирение 3 степени \geq 40 кг/м². Измерение объема талии и бедер (см) проводили традиционным методом. Данные регистрировали в индивидуальную регистрационную карту. Всем пациентам назначен метформин (Глюкофаж, компания «Мегск») в течение 3-х месяцев в суточной дозе 850 мг независимо от степени ожирения. Работа выполнена в соответствии правил надлежащей клинической практики.

В нашей работе проведена оценка повреждения ДНК лимфоцитов крови у лиц с ожирением до и после применения. Исследования показателей повреждения ДНК лимфоцитов крови проведено на базе Научно-практического центра ЗКМУ имени Марата Оспанова.

Для лабораторных исследований забор крови проводился строго натощак, препараты, способные существенно влиять на результаты исследования, были заранее отменены. Использованы пробирки с ЭДТА, которые используются для общеклинических исследований.

С целью исследования повреждений ДНК использован непрямой иммунофлуоресцентный анализ для определения количественного определения фосфорилированного γ -H2AX в лимфоцитах на аппарате «AKLIDES». Методика исследования подробно представлена в предыдущих публикациях [11,12].

При статистической обработке анализ представлен проверкой нулевой статистической гипотезы о равенствах распределений показателей при повторных измерениях, а также выявлением показателей, для которых нулевая гипотеза отвергается в пользу альтернативной с подтверждением наличия статистически значимых различий между измерениями. Описательная статистика количественных переменных представлена в виде «M ± S» - среднего со стандартным отклонением. В графиках межквартильный размах - прямоугольником, а максимальное и минимальное значения – вертикальными отрезками. С учетом исследования двух временных периодов в нашей работе (до и после применения метформина) анализ проводился с использованием критерия Вилкоксона. Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11

Результаты и обсуждение. При приеме препарата нежелательных проявлений не наблюдалось. В таблице 1 представлены антропометрические показатели пациентов, включенных в исследование.

Таблица 1 - Характеристика обследованных пациентов

Показатели	M ± S	Me [LQ; UQ]	(Min; Max)
Вес, кг	102,63 ± 20,29	102,63 [89,00; 111,00]	(79,00; 150,00)
Талия, см	106,48 ± 10,74	106,48 [98,00; 110,50]	(91,00; 132,00)
ИМТ, кг/м ²	37,17 ± 6,19	37,17 [32,63; 40,01]	(30,00; 58,60)
Бедра, см	118,67 ± 13,09	118,67 [111,00; 126,00]	(102,00; 163,00)
Индекс талия/бедра	0,90 ± 0,07	0,90 [0,85; 0,96]	(0,79; 1,06)
Индекс талия/рост	0,64 ± 0,07	0,64 [0,60; 0,69]	(0,54; 0,83)

Для изучения молекулярных эффектов метформина на повреждение ДНК лимфоцитов крови при ожирении проведен анализ следующих параметров по каналу разрывов (FITC): Nuclei with foci (количество ядер с очагами разрывов(n), Foci overall (фокусы в целом (n), pos.cells (% поврежденных клеток), Foci mean (среднее количество разрывов на одну клетку (n). Динамика данных показателей представлена на рисунках 1-4 и таблице 2.

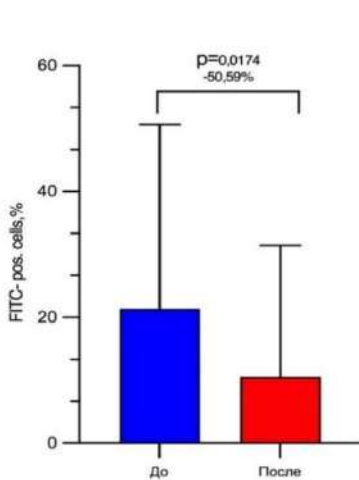


Рисунок 1 –Динамика параметра поврежденных клеток (%)

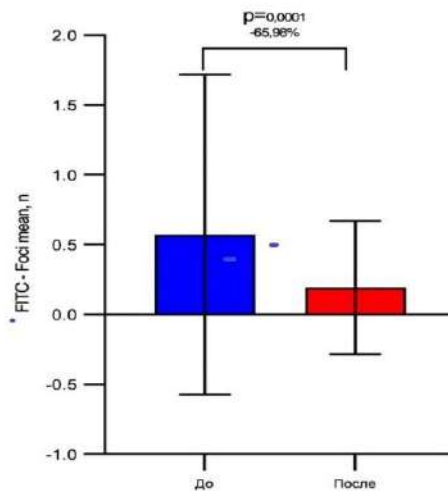


Рисунок 2 – Динамика параметра среднее количество разрывов на одну клетку (n)

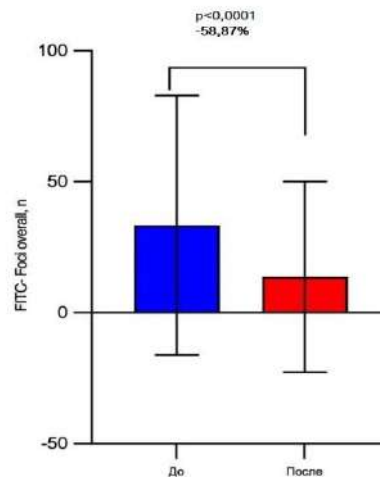
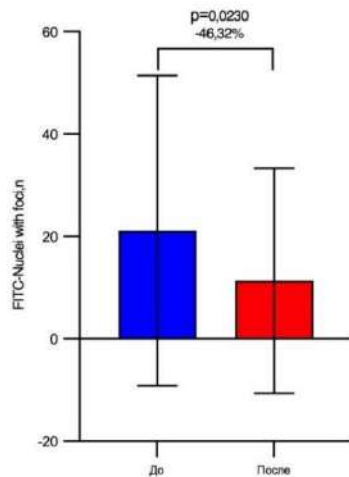


Рисунок 3 – Динамика параметра количество ядер с очагами разрывов (n)

Рисунок 4 – Динамика параметра фокусы в целом (n)

Таблица 2 -Результаты статистического анализа изменения показателей по каналу FITC до и после применения метформина

Показатель	М ± S, До	М ± S, После	Динамика %	Уровень P
Foci mean, n	0,57 ± 1,15	0,19 ± 0,48	-65,98%	0,0001
Nuclei with foci,n	21,11 ± 30,30	11,33 ± 22,07	-46,32%	0,0230
Foci overall, n	33,41 ± 49,54	13,74 ± 36,37	-58,87%	<0,0001
pos. cells,%	21,36 ± 29,28	10,55 ± 20,86	-50,59%	0,0174

При проведении исследования проанализированы антропометрические данные до и после применения метформина. Все показатели (таблица 3) в динамике выявили статистически значимые различия кроме объема бедер.

Таблица 3 - Антропометрические показатели в динамике

Показатель	М ± S, До	М ± S, После	Динамика %	Уровень P
Вес, кг	102,63 ± 0,29	101,81 ± 20,96	-0,79%	0,0077
Талия, см	106,48 ± 10,74	105,22 ± 11,55	-1,18%	0,0077
ИМТ, кг/м ²	37,17 ± 6,19	36,83 ± 6,50	-0,93%	0,0077
Бедра, см	118,67 ± 13,09	118,70 ± 13,08	0,03%	0,7150
Индекс талия / бедра	0,90 ± 0,07	0,89 ± 0,07	-1,31%	0,0077
Индекс талия / рост	0,64 ± 0,07	0,64 ± 0,07	-1,16%	0,0077

Обсуждение. Растет число исследований, доказывающих положительную корреляцию между маркерами окислительного повреждения ДНК и ожирением. При повреждении ДНК, происходит активизация сложного клеточного ответа, включающего: обнаружение поврежденного участка, через каскад протеинкиназ усиление сигнала и активация ряда эффекторов, которые способствуют остановке клеточного цикла, репарации ДНК и активации апоптоза. Ключевым компонентом в восстановлении ДНК служит гистон H2AX. Обнаружена повышенная гипоксия в сочетании с увеличением очагов γ-H2AX [13,14,15].

Метформин пероральный противодиабетический препарат относится к группе бигуанидов, все чаще рассматривается для лечения и профилактики рака, ожирения, а также для продления здоровой продолжительности жизни. Обсуждаемые в настоящее время перспективы использования метформина в качестве потенциальных противоопухолевых препаратов у онкологических больных без диабета привлекают большое внимание. В исследовании Hadad S., Iwamoto T., Jordan L. et al. метформин назначался в дозе от 500 до 1000 мг ежедневно в течение 2–4 недель перед операцией (т.е. неoadъювантным способом) пациентам с раком молочной железы. Это лечение ассоциировалось со снижением среднего митотического индекса и активности сигнальных путей в опухолевых тканях, хотя уровень инсулина в крови не изменялся. Scarpato R., Verola C. et al. изучали

повреждение ядер периферических лимфоцитов на уровне гистона H2AX на фоне избыточной массы тела и ожирения, исследование проводилось среди детей.

Данное исследование включает пациентов с ожирением в возрасте 18-61 лет. По результатам нашей работы метформин оказывает положительное влияние на молекулярном уровне при двухцепочечных разрывах ДНК лимфоцитов крови у лиц с ожирением. Выявлены статистические значимые различия по повреждениям ДНК по следующим показателям: среднее количество разрывов на одну клетку ($p=0,0001$), процент поврежденных клеток ($p=0,0174$), ядра с очагами разрывов ($p=0,0230$), фокусы в целом ($p<0,0001$). Накопленные данные позволяют предположить, что в будущем показания к применению метформина будут расширены.

Ограничения исследования. Проведенное нами исследование имеет некоторые ограничения: во - первых, общее количество участников составило 27, что не дает в полной мере экстраполировать результаты данного исследования на общую популяцию; во - вторых, дизайн нашего исследования не позволяет наблюдать данных пациентов в течение длительного времени; в - третьих, учитывая высокую вариабельность изучаемых показателей, необходимо увеличения выборки. Учитывая, научную новизну нашего исследования, можно считать данное исследование пилотным которое требует дальнейшего проведения с обновленным дизайном.

Выводы: По результатам исследования на фоне приема метформина в суточной дозе 850 мг в течение 3-х месяцев у лиц с ожирением снижаются разрывы ДНК лимфоцитов крови. Таким образом, метформин положительно влияет на состояние организма при ожирении, снижая риск геномной нестабильности. Полученные результаты дополняют сведения о взаимосвязи ожирения и уровня повреждения ДНК, что может представлять собой как полезный инструмент доклинической диагностики предраковых состояний при ожирении. Кроме того, выявлено положительная динамика среди показателей антропометрических данных кроме объема бедер.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 World Obesity Atlas 2022 <https://www.worldobesity.org>
- 2 Abdulaziz Balhareth, Ree Meertens, Stef Kremers, Ester Sleddens. Overweight and obesity among adults in the Gulf States: A systematic literature review of correlates of weight, weight-related behaviours, and interventions. *Obes Rev.* 2019;20(5):763–793.
- 3 Kompella P, Vasquez KM. Obesity and cancer: A mechanistic overview of metabolic changes in obesity that impact genetic instability. *Mol Carcinog.* 2019 Sep;58(9):1531-1550. doi: 10.1002/mc.23048. Epub 2019 Jun 5. PMID: 31168912; PMCID: PMC6692207.
- 4 Ferrand J, Rondinelli B, Polo SE. Histone Variants: Guardians of Genome Integrity. *Cells.* 2020 Nov 5;9(11):2424. doi: 10.3390/cells9112424. PMID: 33167489; PMCID: PMC7694513.
- 5 Amatori S, Tavoraro S, Gambardella S, Fanelli M. The dark side of histones: genomic organization and role of oncohistones in cancer. *Clin Epigenetics.* 2021;13(1):71. DOI: 10.1186/s13148-021-01057-x. PMID: 33827674; PMCID: PMC8025322.
- 6 Redon CE, Nakamura AJ, Zhang YW, Ji JJ, Bonner WM, Kinders RJ, Parchment RE, Doroshow JH, Pommier Y. Histone gammaH2AX and poly(ADP-ribose) as clinical pharmacodynamic biomarkers. *Clin Cancer Res.* 2010;16(18):4532-42. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0523. Epub 2010 Sep 7. PMID: 20823146; PMCID: PMC2940983.
- 7 Cejuela M, Martin-Castillo B, Menendez JA, Pernas S. Metformin and Breast Cancer: Where Are We Now? *Int J Mol Sci.* 2022 Feb 28;23(5):2705. doi: 10.3390/ijms23052705. PMID: 35269852; PMCID: PMC8910543.
- 8 Кузнецов К.О., Сафина Э.Р., Гаймакова Д.В., Фролова Я.С., Оганесян И.Ю., Садертдинова А.Г., Назмиева К.А., Исламгулов А.Х., Каримова А.Р., Галимова А.М., Ризванова Э.В. Метформин и злокачественные новообразования: возможный механизм противоопухолевого действия и перспективы использования в практике. *Проблемы Эндокринологии.* 2022;68(5):45-55. doi: 10.14341/probl13097. PMID: 36337018; PMCID: PMC9762452.
- 9 Cioce M, Pulito C, Strano S, Blandino G, Fazio VM. Metformin: Metabolic Rewiring Faces Tumor Heterogeneity. *Cells.* 2020 Nov 9;9(11):2439. doi: 10.3390/cells9112439. PMID: 33182253; PMCID: PMC7695274.
- 10 Ben Sahra I, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF, Bost F. Metformin in cancer therapy: a new perspective for an old antidiabetic drug? *Mol Cancer Ther.* 2010 May;9(5):1092-9. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-09-1186. Epub 2010 May 4. PMID: 20442309.
- 11 Kudabayeva K, Kosmuratova R, Bazargaliyev Y, Shagatayeva B. [Influence Of Metformin On The Diameter And Number Of DNA Breaks In Blood Lymphocytes In Obesity]. *Georgian Med News.* 2022 Mar;(324):121-126. Russian. PMID: 35417872.
- 12 Kudabayeva K, Bazargaliyev Y, Kosmuratova R. Retraction Note: The relationship of double-stranded DNA breaks in blood lymphocytes and obesity without carbohydrate metabolism disorder. *Mol Cell Biochem.* 2023 Dec;478(12):2925. doi: 10.1007/s11010-023-04852-7. PMID: 37700220.
- 13 Hassan Okati-Aliabad, Alireza Ansari-Moghaddam, Shiva Kargar, Neda Jabbari. Prevalence of Obesity and Overweight among Adults in the Middle East Countries from 2000 to 2020: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J.Obes.* 2022;8074837. Published online 2022 doi: 10.1155/2022/8074837.
- 14 Ayelign Mengesha Kassie, Biruk Beletew Abate, Mesfin Wudu Kassaw. Prevalence of overweight/obesity among the adult population in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *BMJOpen.* 2020;10(8): e039200. doi: 10.1136 / bmjopen-2020-039200.
- 15 Afrin S, Kirschen GW, Borahay MA. Obesity Contributes to Transformation of Myometrial Stem-Cell Niche to Leiomyoma via Inducing Oxidative Stress, DNA Damage, Proliferation, and Extracellular Matrix Deposition. *Genes (Basel).* 2023 Aug 15;14(8):1625. doi: 10.3390/genes14081625. PMID: 37628676; PMCID: PMC10454202.

REFERENCES

- 1 World Obesity Atlas 2022 <https://www.worldobesity.org>
- 2 Abdulaziz Balhareth, Ree Meertens, Stef Kremers, Ester Sleddens. Overweight and obesity among adults in the Gulf States: A systematic literature review of correlates of weight, weight-related behaviours, and interventions. *Obes Rev.* 2019;20(5):763–793.

- 3 Kompella P, Vasquez KM. Obesity and cancer: A mechanistic overview of metabolic changes in obesity that impact genetic instability. *Mol Carcinog.* 2019 Sep;58(9):1531-1550. doi: 10.1002/mc.23048. Epub 2019 Jun 5. PMID: 31168912; PMCID: PMC6692207.
- 4 Ferrand J, Rondinelli B, Polo SE. Histone Variants: Guardians of Genome Integrity. *Cells.* 2020 Nov 5;9(11):2424. doi: 10.3390/cells9112424. PMID: 33167489; PMCID: PMC7694513.
- 5 Amatori S, Tavolaro S, Gambardella S, Fanelli M. The dark side of histones: genomic organization and role of oncohistones in cancer. *Clin Epigenetics.* 2021;13(1):71. DOI: 10.1186/s13148-021-01057-x. PMID: 33827674; PMCID: PMC8025322.
- 6 Redon CE, Nakamura AJ, Zhang YW, Ji JJ, Bonner WM, Kinders RJ, Parchment RE, Doroshov JH, Pommier Y. Histone gammaH2AX and poly(ADP-ribose) as clinical pharmacodynamic biomarkers. *Clin Cancer Res.* 2010;16(18):4532-42. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0523. Epub 2010 Sep 7. PMID: 20823146; PMCID: PMC2940983.
- 7 Cejuela M, Martin-Castillo B, Menendez JA, Pernas S. Metformin and Breast Cancer: Where Are We Now? *Int J Mol Sci.* 2022 Feb 28;23(5):2705. doi: 10.3390/ijms23052705. PMID: 35269852; PMCID: PMC8910543.
- 8 Kuznetsov KO, Safina ER, Gaimakova DV, Frolova YS, Oganessian IY, Sadertdinova AG, Nazmieva KA, Islamgulov AH, Karimova AR, Galimova AM, Rizvanova EV. [Metformin and malignant neoplasms: a possible mechanism of antitumor action and prospects for use in practice]. *Probl Endokrinol (Mosk).* 2022 Jul 14;68(5):45-55. Russian. doi: 10.14341/probl13097. PMID: 36337018; PMCID: PMC9762452.
- 9 Ciocce M, Pulito C, Strano S, Blandino G, Fazio VM. Metformin: Metabolic Rewiring Faces Tumor Heterogeneity. *Cells.* 2020 Nov 9;9(11):2439. doi: 10.3390/cells9112439. PMID: 33182253; PMCID: PMC7695274.
- 10 Ben Sahra I, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF, Bost F. Metformin in cancer therapy: a new perspective for an old antidiabetic drug? *Mol Cancer Ther.* 2010 May;9(5):1092-9. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-09-1186. Epub 2010 May 4. PMID: 20442309.
- 11 Kudabayeva K, Kosmuratova R, Bazargaliyev Y, Shagatayeva B. [Influence Of Metformin On The Diameter And Number Of DNA Breaks In Blood Lymphocytes In Obesity]. *Georgian Med News.* 2022 Mar;(324):121-126. Russian. PMID: 35417872.
- 12 Kudabayeva K, Bazargaliyev Y, Kosmuratova R. Retraction Note: The relationship of double-stranded DNA breaks in blood lymphocytes and obesity without carbohydrate metabolism disorder. *Mol Cell Biochem.* 2023 Dec;478(12):2925. doi: 10.1007/s11010-023-04852-7. PMID: 37700220.
- 13 Hassan Okati-Aliabad, Alireza Ansari-Moghaddam, Shiva Kargar, Neda Jabbari. Prevalence of Obesity and Overweight among Adults in the Middle East Countries from 2000 to 2020: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J.Obes.* 2022;8074837. Published online 2022 doi: 10.1155/2022/8074837.
- 14 Ayelign Mengesha Kassie, Biruk Beletew Abate, Mesfin Wudu Kassaw. Prevalence of overweight/obesity among the adult population in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *BMJOpen.* 2020;10(8): e039200. doi: 10.1136 / bmjopen-2020-039200.
- 15 Afrin S, Kirschen GW, Borahay MA. Obesity Contributes to Transformation of Myometrial Stem-Cell Niche to Leiomyoma via Inducing Oxidative Stress, DNA Damage, Proliferation, and Extracellular Matrix Deposition. *Genes (Basel).* 2023 Aug 15;14(8):1625. doi: 10.3390/genes14081625. PMID: 37628676; PMCID: PMC10454202.

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 "Қазақ халқындағы семіздіктің молекулярлық-генетикалық аспектілері" тақырыбындағы университетшілік грант аясында орындалды (2019 – 2021 жж.). Тіркеу нөмірі: 0119РКИ0255.

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 – исследовательская работа выполнена в рамках внутривузовского гранта на тему «Молекулярно-генетические аспекты ожирения в казахской популяции» (2019 – 2021 гг.). Регистрационный номер: 0119РКИ0255.

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 research work was carried out within the framework of the university grant on the topic "Molecular-genetic aspects of obesity in the Kazakh population" (2019 – 2021). Registration number: 0119RKI0255.

Сведения об авторах:

Кудабаева Хатима Ильясовна - кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 1 ЗКМУ имени Марата Оспанова, Hatima_aktobe@mail.ru, г.Актобе, Казахстан, 8(777)6186451; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5508-916X/print>

Базаргалиев Ерлан Шаймерденович - кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор, руководитель кафедры внутренних болезней № 1 ЗКМУ имени Марата Оспанова, erlan_73@inbox.ru, г.Актобе, Казахстан, 8(702)1447939; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4350-3455>

Космурагова Райкуль Насрединовна – PhD, доцент кафедры внутренних болезней № 1 ЗКМУ имени Марата Оспанова, г. Актобе, Казахстан, Kosmuratova.raikul@mail.ru, 8(707)8910572. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9779-2558>,

Қурманғалиева Саулеш Сейтжановна - кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор, руководитель кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ЗКМУ имени Марата Оспанова, saule_cc@mail.ru, г.Актобе, Казахстан, 8(701)5929850; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9502-1490>

Авторлар туралы ақпарат:

Қудабаева Хатимия Ильясовна - медицина ғылымдарының кандидаты, ассоциацияланған профессор, Марат Оспанов атындағы ЗКМУ-дің ішкі аурулар кафедрасының профессоры, Hatima_aktobe@mail.ru, Ақтөбе қаласы, Қазақстан, 8(777)6186451; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5508-916X/print>

Базарғалиев Ерлан Шаймерденұлы - медицина ғылымдарының кандидаты, ассоциацияланған профессор, Марат Оспанов атындағы ЗКМУ-дің ішкі аурулар кафедрасының басшысы, erlan_73@inbox.ru, Ақтөбе қаласы, Қазақстан, 8(702)1447939; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4350-3455>

Космуратова Райкуль Насрединқызы - PhD, Марат Оспанов атындағы ЗКМУ-дің ішкі аурулар кафедрасының доценті, Ақтөбе қаласы, Қазақстан, Kosmuratova.raikul@mail.ru, 8(707)8910572. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9779-2558>

Қурманғалиева Саулеш Сейтжанқызы - медицина ғылымдарының кандидаты, ассоциацияланған профессор, Марат Оспанов атындағы ЗКМУ-дің микробиология, вирусология және иммунология кафедрасының басшысы, saule_cc@mail.ru, Ақтөбе қаласы, Қазақстан, 8(701)5929850; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9502-1490>

Information about the authors:

Kudabayeva Khatimya Ilyasovna - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Internal Diseases No. 1 of the Marat Ospanov ZKMU, Hatima_aktobe@mail.ru, Aktobe city, Kazakhstan, 8(777)6186451; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5508-916X/print>

Bazargaliyev Yerlan Shaymerdenovich - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Internal Diseases No. 1 of the Marat Ospanov ZKMU, erlan_73@inbox.ru, Aktobe city, Kazakhstan, 8(702)1447939; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4350-3455>

Kosmuratova Raikul Nasredinovna - PhD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases No. 1 of the Marat Ospanov ZKMU, Aktobe city, Kazakhstan, Kosmuratova.raikul@mail.ru, 8(707)8910572. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9779-2558>

Kurmangaliyeva Saulesh Seitzhanovna - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology, and Immunology of the Marat Ospanov ZKMU, saule_cc@mail.ru, Aktobe city, Kazakhstan, 8(701)5929850; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9502-1490>

Получена: 26.03.2024 Принята: 30.05.2024 Опубликовано

УДК 617.542

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.65.10.023](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.65.10.023)

С.Ж. Жанбырбаев¹, **М.К. Кульжанов**², **А.Т. Джумабеков**¹, **М.А. Баймуратова**¹,
Ә. Шертаева¹, **Е.Н. Кибатолдинов**³, **Б.Н. Садыков**⁴, **А.Е. Турсынбекова**⁴, **Г.Ж. Аханов**⁵
¹Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения»,
г. Алматы, Республика Казахстан
²Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова,
г. Алматы, Республика Казахстан
³Медицинский университет Семей, г. Алматы, Республика Казахстан
⁴«Городская клиническая больница №5» г. Алматы, Республика Казахстан
⁵«Городская клиническая больница №7» г. Алматы, Республика Казахстан

РОЛЬ СИМУЛЯЦИОННОГО ЦЕНТРА В ОСВОЕНИИ ПРАКТИЧЕСКИМИ ВРАЧАМИ МАЛОИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ В ТОРАКАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Резюме: Более сложные хирургические процедуры, требуют частого повторения, что как правило затруднено из-за небольшого объема случаев в торакальной хирургии. Применение эндоскопическим навыкам требуют терпения, обучение этим техникам под руководством поможет избежать многих ошибок. Несмотря на высокую стоимость оборудования для симуляционного обучения, методы на основе модерирования являются наиболее эффективными для подготовки хирургов и позволяют уменьшить риск ошибок во время операций и улучшить технические навыки.

Ключевые слова: торакальная хирургия, малоинвазивная хирургия, симуляционные операции, моделирование

S. Zhanbyrbayev¹, **M. Kulzhanov**², **A. Dzhumabekov**¹, **M. Baimuratova**¹,
A. Shertayeva¹, **E. Kibatoldinov**³, **B. Sadykov**⁴, **A. Tursynbekova**⁴, **G. Akhanov**⁵
¹Kazakhstan's Medical University «Kazakhstan School of Public Health», Almaty, the Republic of Kazakhstan
²Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan
³Semey Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan
⁴"City Clinical Hospital No. 5" Almaty, the Republic of Kazakhstan
⁵"City Clinical Hospital No. 7" Almaty, the Republic of Kazakhstan

THE ROLE OF THE SIMULATION CENTER IN THE DEVELOPMENT OF MINIMALLY INVASIVE TREATMENT METHODS IN THORACIC SURGERY BY PRACTITIONERS (LITERATURE REVIEW)

Resume. More complex surgical procedures require frequent repetition, which is usually difficult due to the small volume of cases in thoracic surgery. Learning endoscopic skills requires patience, and learning these techniques with guidance can help avoid many mistakes. Despite the high cost of simulation training equipment, moderation-based methods are the most effective for training surgeons and can reduce the risk of errors during operations and improve technical skills.

Keywords: thoracic surgery, minimally invasive surgery, simulation operations, modeling

С.Ж. Жанбырбаев¹, **М.К. Кульжанов**², **А.Т. Джумабеков**¹, **М.А. Баймуратова**¹, **Ә. Шертаева**¹, **Е.Н. Кибатолдинов**³, **Б.Н. Садыков**⁴, **А.Е. Турсынбекова**⁴, **Г.Ж. Аханов**⁵
¹Қазақстандық медицина университеті «Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі»,
Алматы қ., Қазақстан Республикасы
²С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті., Алматы, Қазақстан Республикасы
³Семей медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы
⁴№5 Қалалық клиникалық ауруханасы, Алматы, Қазақстан Республикасы
⁵«№7 қалалық клиникалық аурухана» Алматы, Қазақстан Республикасы

СИМУЛЯЦИЯЛЫҚ ОРТАЛЫҚТЫҢ ПРАКТИКАЛЫҚ ДӘРІГЕРЛЕРДІҢ КЕУДЕ ХИРУРГИЯСЫНДАҒЫ МИНИМАЛДЫ ИНВАЗИВТІ ТЕРАПИЯНЫ ИГЕРУДЕГІ РӨЛІ (ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ)

Түйін: Неғұрлым күрделі хирургиялық процедуралар жиі қайталауды талап етеді, бұл әдетте кеуде қуысының хирургиясындағы істердің аз көлеміне байланысты қиын. Эндоскопиялық дағдыларды үйрену шыдамдылықты қажет етеді және осы әдістерді басшылықпен үйрену көптеген қателерден аулақ болуға көмектеседі. Модерацияға негізделген әдістер имитациялық оқу жабдықтарының жоғары құнына қарамастан хирургтарды оқыту үшін ең тиімді болып табылады және операциялар кезінде қателер қаупін азайтады және техникалық дағдыларды жақсартады.

Түйінді сөздер: кеуде хирургиясы, аз инвазивті хирургия, симуляциялық операциялар, модельдеу

Введение. Впервые хирургическая манипуляция на грудной клетке, можно сказать, была произведена в момент сотворения человека, когда из ребра Адама была сотворена Ева [1]. Однако, опираясь на факты официальной истории, клиновидный разрез легочной ткани был выполнен в 1499 году в Болонье [2]. На сегодняшний день в данной хирургической отрасли отмечается значительное увеличение рабочей нагрузки, что связано с программами скрининга рака легких [3], широкого распространения вейпинга и связанных с ним осложнений легких, таких как

первичный спонтанный пневмоторакс, необратимое прогрессирующее повреждение легких [4,5], резекцией метастазов легких [6], а также хирургическое лечение последствий, связанные с Covid -19.

В торакальной хирургии смертность составляет около 2%, а заболеваемость около 20%, и считается более высокой относительно других хирургических специальностей [7,8]. В основном смерть наступает в послеоперационном периоде [9], что требует тщательного индивидуального пациент-ориентированного подхода реабилитации, а также внедрения в практику новейших технологий, позволяющих снизить риск осложнений и ускорить период восстановления.

Более сложные хирургические процедуры, требует частого повторения, что как правило затруднено из-за небольшого объема случаев в торакальной хирургии. Обучение эндоскопическим навыкам требуют терпения, обучение этим техникам под руководством поможет избежать многих ошибок. По данным Американского колледжа хирургов (ACS) за период с 2010 по 2012 год малоинвазивные методы использовались в 26% случаях всех лобэктомий.

Чаще всего видеоассистированная лобэктомия выполнялась торакальными хирургами. Причины, ограничивающие применение малоинвазивных процедур – отсутствие оборудования и инструментов, низкая нагрузка на торакальную хирургию, вера в надежность открытой хирургии.

Цель исследования: изучить современные подходы к обучению малоинвазивным техникам в торакальной хирургии.

Стратегия поиска. Были изучены статьи, находящиеся в открытом доступе, с использованием следующих баз данных научных публикаций и специализированных поисковых систем глубиной за последние 10 лет: PubMed, Mendeley, Scopus, Web of Science, Google Scholar. Информационный поиск проведен по ключевым словам: торакальная хирургия, малоинвазивная хирургия, симуляционные операции, моделирование

Критерии включения: Публикации уровня доказательности А, В: систематические обзоры и поперечные исследования.

Критерии исключения: мнение экспертов в виде коротких сообщений, рекламные статьи.

Результаты. По запросу было найдено 73 публикации, критериям включения соответствовали 50 из них. Международная объединенная группа по лобэктомии с помощью малоинвазивных техник предоставила рекомендации относительно технической квалификации для проведения лобэктомии, рекомендуя выполнить 50 случаев, при этом минимум 20 случаев видеоассистированной лобэктомии должно выполняться ежегодно для поддержания компетентности. Учебные центры резидентуры в соответствии с этими руководящими принципами должны быть в состоянии проводить 50 случаев лобэктомии в год [1].

Что касается практикующих сертифицированных хирургов нет специальных руководств или принципов сертификации относительно видеоассистированной лобэктомии. После начальных шагов, упомянутых выше, настоятельно рекомендуется поддерживать квалификацию, предложенное экспертами со всего мира [2]:

- На научно-практических конференциях, проводимых кардиоторакальными хирургами рекомендуется проходить обучение, в том числе обучаться практическим навыкам на манекенах или манипуляторах на пол дня;

- Двух-трехдневные дидактические курсы, курсы по наблюдению за клиническими случаями и практические курсы с использованием манекенов, симуляторов или анимационных лабораторий в учреждениях с большим объемом работы.

- Высокоинтенсивные двухнедельные дидактические занятия, наблюдение за случаями, практические курсы с использованием живых лабораторий в очень крупных международных центрах.

Одной из проблем обучению малоинвазивной хирургии является отсутствие тактильной обратной связи при лапароскопии и полного отсутствия при роботизированной технике. Роль тактильной связи была предметом споров долгое время. Некоторые исследования показали влияние силовой обратной связи на приобретения навыков новичками на ранних этапах обучения. Новые технологии хирургических симуляторов улучшили возможности обучения в симуляционных операциях. Новая технология улучшила возможности захвата, воспроизведения и повышения эффективности тактильных сигналов в симуляционных операциях [3].

Симуляция (моделирование) определяется как: «Техника, которая создает ситуацию или среду, позволяющую людям испытать представление реального события с целью практики, обучения, оценки, тестирования или для понимания систем или человеческих действий» [4].

Первый манекен предназначенный для моделирования остановки сердца был изготовлен производителем игрушек Осмундом С. [5]. За последних несколько десятилетий моделирование стало основой медицинского образования всех специальностей и рекомендовано на уровне генеральных медицинских советов «Содействие совершенствованию: стандарты медицинского образования и подготовки» [6]. Все эти стандарты используются для получения различных навыков с помощью различных методов и возможностей. Точность определяется степенью отражения реальной жизни в моделировании. В хирургии модели с низкой точностью это использование подушечек и поролон или других тканей, лапароскопический бокс, тогда как модели более высокой точности представлены трупами или операциями на животных. Однако большой разницы в исследованиях между методами моделирования не было выявлено [7,8].

В основе теории симуляционного обучения лежит концепция того, что человек обучается через опыт взаимодействия с реальностью, а не путем изучения теории о ней. В основе моделирования согласно этой теории лежит создание среды, приближенной к реальности, с которой учащийся может взаимодействовать. Предполагается, что одного опыта недостаточно для обучения, необходимо размышлять над этим опытом для того, чтобы момент самого обучения был свободен от субъективности или предвзятости [9]. Именно разбор тех или иных моментов обучения необходим для формирования этапов рефлексного обучения [9]. Согласно данным обзора Sawyer Т и соавторов, крайне важен именно разбор в ходе процесса моделирования, а в особенности подведение итогов [10]. Как правило, разбор осуществляется в несколько этапов, чтобы помочь подвести итог либо руководителем, либо самими участниками моделирования. Это позволяет оптимизировать размышления и сделать процесс моделирования максимально эффективным для образования. Элементы разбора разделены на следующие 3

категории: основные элементы, разговорные техники/образовательные стратегии и дополнительные материалы для разбора [10]. Были определены семь элементов процесса, которые считаются важными для эффективного проведения подведения итогов. К ним относятся обеспечение психологической безопасности, наличие собственных позиций при разборе или «базовых предположений», установление правил разбора, установление общей ментальной модели, решение задач обучения, использование открытых вопросов и использование молчания. Первые 3 относятся к действиям, которые можно выполнить до подведения итогов, а последние 4 относятся к действиям, которые выполняются во время самой беседы-подведения итогов.

Психологическая безопасность определяется как способность «вести себя или действовать, не опасаясь негативных оценок. Обучающиеся должны иметь возможность говорить, не чувствуя, что их слова приведут к какому-либо нежелательному итогу. Это достигается путем проведения моделирования и подведения итогов в безопасной учебной среде. Чтобы создать безопасную среду обучения, координатор(ы) по подведению итогов могут провести предварительный брифинг.

Позиция анализа или базовое предположение. Для координатора или учащегося крайне важно иметь заранее определенную мысленную позицию или базовое предположение относительно интересов и способностей команды, участвующей в моделировании и разборе.

Установление правил подведения итогов. Участникам необходимо заранее установить правила подведения итогов, что будет способствовать формированию безопасной среды. Например, объявить, что в подведении итогов должны участвовать все члены команды, а также никакие суждения и предположения не будут подвергаться критике.

Создание общей ментальной модели необходимо сформировать у участников общую мысленную модель событий, которая будет воспроизведена во время моделирования. Это делается до начала моделирования события путем анализа сценария членами команды, при необходимости с привлечением ведущего.

Решение ключевых задач обучения. Необходимо определить четкие цели и задачи процессы, которые должны быть достигнуты в процессе моделирования, которые должны быть включены в сценарий моделирования. Согласно решению поставленных целей и задач должны будут подведены итоги сценария моделирования.

Задавать открытые вопросы. Открытые вопросы помогут облегчить процесс обсуждения. Но здесь необходимо избегать закрытых вопросов, на которые можно ответить «да или нет».

Использование тишины. Тишина возникает после того как ведущий задал вопрос. В этот момент участники концентрируются на вопросе, происходит глубокий мыслительный процесс, критический анализ полученной информации. В этот момент необходимо проявить терпение и эффективно использовать молчание в качестве инструмента.

Доказано, что при подведении итогов происходит максимально эффективное восприятие процесса обучения [11].

Также крайне важным является подбор руководителя. Доказано, что независимо от метода моделирования, ключевую роль имеет все же координатор процесса, восприятие учащимся навыков ведущего по подведению итогов было самым значимым фактором, коррелирующим с восприятием материала. Исследование студентов-медсестер, где сравнивали эффективность обучения экспертами в предметной области и не экспертами, но хорошо владеющими навыками по подведению итогов показало отсутствие эффективности процесса обучения в первом случае [12]. То есть здесь играло роль именно навык подведения итогов, а не владение знаниями по самому предмету, хотя эти данные крайне противоречивы. Некоторые данные подтверждают, что эксперт в данной области крайне важен для разбора симуляций, связанных с областью специализации (торакальная хирургия), поскольку только так обеспечиваются обоснованные знания и достоверность процесса [13]. Хотя в литературе нет единого мнения, вполне возможно, что правильный выбор ведущего зависит от ситуации. В симуляциях, в которых баллы обучения в большей степени основаны на нетехнических навыках, вполне вероятно, что предметная экспертиза ведущего гораздо менее важна по сравнению с теми, которые сосредоточены на обучении техническим навыкам (хирургическим).

В литературе, посвященной хирургическому моделированию, встречается термин «наставник». Многие исследования определяют наставника как старшего члена хирургической бригады или эксперта в конкретной области, который может предоставить экспертное руководство и знания в конкретном моделировании. Наставничество определяется как [14]: «Процесс, при котором опытный, пользующийся большим уважением и сочувствующий человек (наставник) направляет другого человека (подопечного) в развитии и пересмотре его собственных идей, обучении, а также личном и профессиональном развитии. Наставник, который часто, но не обязательно, работает в той же организации или области, что и подопечный, достигает этого, слушая и доверительно разговаривая с подопечным». Наставничество в хирургии хорошо известно, хотя исследований, посвященных моделированию в хирургии очень мало.

Моделирование для подготовки хирургов имеет ряд преимуществ: возможность неоднократно практиковать какие-либо клинические ситуации, создавать редкие и сложные сценарии, отсутствие риска для пациента. Исследования, сравнивающие навыки, полученные в ходе моделирования по сравнению с традиционными подходами, выявили существенное преимущество моделирования и эти обучающиеся лучше справляются с реальными клиническими ситуациями после обучения [15].

Есть и негативные стороны моделирования, это связано с затратами на симуляторы, а также учащиеся могут действовать не так ответственно, из-за отсутствия конкретных последствий в симуляции [16]. Также существуют исследования, демонстрирующие, что обучение, основанное на моделировании способствуют формированию стойкой уверенности в себе учеников, которая часто бывает чрезмерной [17]. Чрезмерная уверенность может привести к самоуверенности, а это форма когнитивной предвзятости, препятствующее принятию адекватного решения. Самоуверенность имеет часто самые негативные последствия для практикующих врачей и приводит к медицинским ошибкам [18]. Необходимы исследования, направленные на изучение проявления самоуверенности после обучения на основе моделирования.

Еще в 2007 году на конференции при спонсорстве Европейской ассоциации кардиоторакальной хирургии (EACTS), Американской ассоциации торакальной хирургии (AATS) и Общества торакальной хирургии (STS) были

установлены три широкие области, которые должны использоваться для моделирования, чтобы как можно больше снизить риск потенциального вреда для пациента:

1. Технические навыки
2. Нетехнические навыки
3. Новые технологии

После конференции моделирование было успешно внедрено в учебную программу торакальных хирургов в некоторых организациях. Конечно особую роль играет обучение хирургическим навыкам на разных уровнях подготовки и это является наиболее распространенной техникой моделирования в хирургии. В истории обучения хирургии во время занятий анатомии или во время вскрытия занятия проводились с использованием трупов. Преимущество работы с трупами - это максимальная реалистичность работы с тканями и правильное анатомическое представление. Однако трупная ткань существенно отличается от живой, поэтому в торакальной хирургии использовались специальные гели, чтобы подготовить труп к процессу обучения, однако это очень дорогостоящий метод и связан с рядом этических проблем. Поэтому широко стали применяться циклы обучения на свиньях. Такие циклы предоставляют максимально реалистичный хирургический опыт, позволяют получить правильное понимание техническим особенностям во время видеоторакоскопической лобэктомии, к сожалению также широко не практикуется из-за высокой стоимости [19].

Также описывается более распространенный вид моделирования — это обучение на трупах животных. В литературе описываются требования провести не менее 25 лобэктомий на трупном материале прежде, чем стажер будет оперировать пациентов. Это позволяет сократить время обучения в реальных условиях и как следствие снизить потенциальный вред для пациента [20]. В исследованиях как стажеры, так и инструкторы отметили высокий уровень удовлетворенности процесса обучения [21].

Также моделирование позволяет сформировать более тяжелые клинические ситуации и отработать навыки, которые в реальной жизни трудно обеспечить, что несомненно более безопасно. Например, обучение навыкам экстренной торакальной хирургии [22]. В исследованиях были опубликованы результаты обучения неотложной помощи на свиньях при проникающих ранениях грудной клетки. В реальной жизни последовательно обучить навыку проведения подобных операций крайне сложно. В результате сделаны выводы, что подобная техника способна эффективно улучшить навыки хирурга и должна использоваться широко для подготовки торакальных хирургов.

Также описаны исследования использования синтетических биоструктур для обучения и оценки хирургических навыков для лобэктомии, а также навыкам экстренной торакальной хирургии, установки дренажа и торакоцентез. Эти методы описаны в том числе в условиях ограниченных ресурсов [22,23].

На сегодняшний день активно внедряются методы моделирования на основе виртуальной реальности. Подобные методы также могут обеспечить максимально приближенные к реалистичным ситуации, а также в данной программе обучения не нужен наставник, так как имеется обеспечение необходимым контролем. Однако для торакальной хирургии не так много данных, опубликованных по этой модели. Небольшие исследования показали удивительные результаты в приобретении навыков этим способом [24], однако по данным недавнего обзора необходима разработка большего количества обучающих модулей [25]. В обзоре подчеркивается, что моделирование на основе виртуальной реальности может крайне полезно для подготовки торакальных хирургов [26-29].

Обучение нетехническим навыкам также имеет большое значение для эффективного ухода за пациентами. Сюда относятся социальные, когнитивные и личностные навыки. Большое значение в хирургии имеет слаженная работа в команде. Успешная хирургическая операция — это всегда работа группы людей, в одиночку хирург, даже самый квалифицированный, не способен оперировать. Поэтому навыки работы в команде, благоприятная рабочая среда имеют большое значение. Не мало важна и работа с пациентом, наличие коммуникативных навыков, обеспечивающих эффективный диалог и работу с пациентами также крайне необходим. Хирургическая специальность сопряжена с тяжелыми стрессами и высоким уровнем нагрузки, как физической, так и психологической. Навык стрессоустойчивости также не менее важен, способность мыслить и принимать решение в экстренных условиях, справляться с конфликтами и неудачами. В литературе отмечено, что только 5% ошибок связано с техническими проблемами, все остальное следствие нетехнических ошибок [30-34].

Bierer J. и соавторы разработали модель, направленную на нетехнические навыки. Была создана модель послеоперационной обструкции дыхательных путей, при этом оценивались навыки принятия решений и взаимодействия наряду с техническими навыками. Было отмечено улучшение результатов после обучения на модели [35-39].

Tsitsias T. и соавторы создали еще одну комбинированную модель для отработки навыков неотложной помощи на дыхательных путях для хирургов и анестезиологов. Они сообщили о высоком уровне удовлетворенности обучающихся. Сделан вывод, что обучение на основе многопрофильной команды может быть эффективным [40-42]. Последняя область симуляционного обучения - это разработка симулятора виртуальной реальности для обучения роботизированной хирургии. Была установлена валидность, приемлемость и осуществимость модуля торакальной лобэктомии симулятора RobotiX Mentor. При дальнейшей работе этот модуль моделирования может помочь сократить начальный этап обучения обучающихся и снизить риск ошибок во время практики [43-47].

Была разработана серия симуляций (SbCST) для выявления возможных осложнений в командной работе во время хирургического вмешательства, эта система позволила протестировать эффективность командной работы, выявить проблемы и отработать навыки слаженной командной работы во время осложнений при роботизированной технике [48-50].

Выводы. Симуляция в торакальной хирургии может решить ряд проблем, связанный с подготовкой хирургов и отработкой навыков, что является и безопасным для пациента и эффективным для хирурга. Для повышения хирургической квалификации необходимо постоянное регулярное выполнение операций, что для торакальной

хирургии не всегда осуществимо. Крайне важно внедрение новых методов моделирования в симуляционные центры, однако высокая стоимость этих разработок осложняет эту задачу. В литературе не описаны модели обучения послеоперационному ведению пациентов, тогда как для данной хирургической отрасли это крайне актуально. Больше количество осложнений возникает не во время операции, а в послеоперационном периоде. Необходима разработка алгоритмов и моделей для подготовки медицинского персонала уходу за пациентами, перенесшими хирургическое вмешательство на грудной клетке. Несмотря на высокую стоимость оборудования для симуляционного обучения, методы на основе модерирования являются наиболее эффективными для подготовки хирургов и позволяют уменьшить риск ошибок во время операций и улучшить технические навыки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Chu D, Vaporciyan AA, Iannettoni MD, Ikonomidis JS, Odell DD, Shemin RJ, Starnes SL, Stein W, Badhwar V. Are There Gaps in Current Thoracic Surgery Residency Training Programs? *Ann Thorac Surg.* 2016 Jun; 101(6):2350-5. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.01.038. Epub 2016 Apr 13. PMID: 27085196.
- 2 Yan TD, Cao C, D'Amico TA, Demmy TL, He J, Hansen H, Swanson SJ, Walker WS; International VATS Lobectomy Consensus Group. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy at 20 years: a consensus statement. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014 Apr;45(4):633-9. doi: 10.1093/ejcts/ezt463. Epub 2013 Oct 14. PMID: 24130372.
- 3 Pinzon D, Byrns S, Zheng B. Prevailing Trends in Haptic Feedback Simulation for Minimally Invasive Surgery. *Surg Innov.* 2016 Aug; 23(4):415-21. doi: 10.1177/1553350616628680. Epub 2016 Feb 2. PMID: 26839212
- 4 Walji HD, Ellis SA, Martin-Ucar AE and Hernandez L (2023) Simulation in thoracic surgery—A mini review of a vital educational tool to maximize peri-operative care and minimize complications. *Front. Surg.* 10:1146716. doi: 10.3389/fsurg.2023.1146716
- 5 Tjomsland N, Baskett P, Asmund S, Laerdal. *Resuscitation.* 2002 May; 53(2):115-9. doi: 10.1016/s0300-9572(02)00033-3. PMID: 12009214
- 6 General Medical Council. Promoting Excellence: Standards for medical education and training [Research Report] [Cited 2022 Nov 21] (2015) p. 14 and 34
- 7 Pu D, Ni J, Song D, Zhang W, Wang Y, Wu L, Wang X, Wang Y. Influence of critical thinking disposition on the learning efficiency of problem-based learning in undergraduate medical students. *BMC Med Educ.* 2019 Jan 3; 19(1):1. doi: 10.1186/s12909-018-1418-5. PMID: 30606170; PMCID: PMC6318932.
- 8 Osborne C., Brown C. W., Mostafa A. Effectiveness of high and low-fidelity simulation-based medical education in teaching cardiac auscultation: a systematic review and meta-analysis //International Journal of Healthcare Simulation. – 2022.
- 9 Poore J. A., Cullen D. L., Schaar G. L. Simulation-based interprofessional education guided by Kolb's experiential learning theory //Clinical Simulation in Nursing. – 2014. – Т. 10. – №. 5. – С. e241-e247.
- 10 Sawyer T, Eppich W, Brett-Fleegler M, Grant V, Cheng A. More Than One Way to Debrief: A Critical Review of Healthcare Simulation Debriefing Methods. *Simul Healthc.* 2016 Jun;11(3):209-17. doi: 10.1097/SIH.000000000000148. PMID: 27254527
- 11 Shinnick M. A. et al. Debriefing: The most important component in simulation? //Clinical simulation in Nursing. – 2011. – Т. 7. – №. 3. – С. e105-e111.
- 12 Díaz D. A. et al. Implications of subject matter expertise as a requirement for debriefing: A randomized control trial //Simulation & Gaming. – 2020. – Т. 51. – №. 6. – С. 770-784.
- 13 Salik I., Paige J. T. Debriefing the interprofessional team in medical simulation. – 2020.
- 14 Standing Committee on Postgraduate Medical and Dental Education. Supporting doctors and dentists at work: an enquiry into mentoring. London, UK: SCOPME (1998)
- 15 Langhan TS, Rigby IJ, Walker IW, Howes D, Donnon T, Lord JA. Simulation-based training in critical resuscitation procedures improves residents' competence. *CJEM.* 2009 Nov;11(6):535-9. doi: 10.1017/s1481803500011805. PMID: 19922713.
- 16 Krishnan D. G., Keloth A. V., Ubedulla S. Pros and cons of simulation in medical education: A review //Education. – 2017. – Т. 3. – №. 6. – С. 84-87.
- 17 Battaglia F, Ivankovic V, Merlano M, Patel V, Sayed C, Wang H, McConnell M, Rastogi N. A pre-clerkship simulation-based procedural skills curriculum: decreasing anxiety and improving confidence of procedural skill performance. *Can Med Educ J.* 2021 Nov 1; 12(5):34-39. doi: 10.36834/cmej.71483. PMID: 34804286; PMCID: PMC8603885.
- 18 Yu JH, Chang HJ, Kim SS, Park JE, Chung WY, Lee SK, Kim M, Lee JH, Jung YJ. Effects of high-fidelity simulation education on medical students' anxiety and confidence. *PLoS One.* 2021 May 13; 16(5):e0251078. doi: 10.1371/journal.pone.0251078. PMID: 33983983; PMCID: PMC8118241.
- 19 Cassam Q. Diagnostic error, overconfidence and self-knowledge //Palgrave Communications. – 2017. – Т. 3. – №. 1. – С. 1-8.
- 20 Tedde ML, Brito Filho F, Belmonte Ede A, Pinto Filho DR, Pereira ST, Okumura EM, Melani AG, Gossot D. Video-assisted thoracoscopic surgery in swine: an animal model for thoracoscopic lobectomy training. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015 Aug; 21(2):224-30. doi: 10.1093/icvts/ivv138. Epub 2015 May 25. PMID: 26015506
- 21 Jimenez M, Gomez-Hernandez MT. Teaching video-assisted thoracic surgery lobectomy-using an ex vivo simulation model. *J Vis Surg.* 2017 Mar 17; 3:34. doi: 10.21037/jovs.2017.02.04. PMID: 29078597; PMCID: PMC5638392.
- 22 Vázquez-Minero J. C. et al. The simulation with a biological model, as a tool in the process of teaching of the residence of thoracic surgery in Mexico //NCT Neumología y Cirugía de Tórax. – 2019. – Т. 78. – №. 1. – С. 20-24.
- 23 Du WQ, Zhong X, Jiang RQ, Zong ZW, Jia YJ, Ye Z, Zhou XL. Animal model-based simulation training for three emergent and urgent operations of penetrating thoracic injuries. *Chin J Traumatol.* 2023 Jan; 26(1):41-47. doi: 10.1016/j.cjtee.2022.07.004. Epub 2022 Aug 2. PMID: 36008213; PMCID: PMC9912295.
- 24 Ntaganda E, Ssebuufu R, Bacon DR, Daniel TM. Teaching Thoracic Surgery in a Low-Resource Setting: Creation of a Simulation Curriculum in Rwanda. *Thorac Surg Clin.* 2022 Aug;32(3):279-287. doi: 10.1016/j.thorsurg.2022.05.001. PMID: 35961736.

- 25 Bedetti B. et al. Virtual simulation and learning new skills in video-assisted thoracic surgery //Video-Assist Thorac Surg. – 2018. – Т. 3. – №. 35. – С. 10.21037
- 26 Haidari T., Konge L., Petersen R. H. Simulation for the video-assisted thoracic surgery surgeon //Video-assist ThoracSurg. – 2019. – Т. 4. – С. 12
- 27 Agha R. A., Fowler A. J., Sevdalis N. The role of non-technical skills in surgery //Annals of medicine and surgery. – 2015. – Т. 4. – №. 4. – С. 422-427.
- 28 Bierer J, Memu E, Leeper WR, Fortin D, Fréchette E, Inculet R, Malthaner R. Development of an In Situ Thoracic Surgery Crisis Simulation Focused on Nontechnical Skill Training. *Ann Thorac Surg.* 2018 Jul; 106(1):287-292. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.01.058. Epub 2018 Feb 27. PMID: 29499178
- 29 Tsitsias T. et al. 214SIMULATION OF CRISIS MANAGEMENT IN THORACIC EMERGENCIES //Interactive Cardiovascular & Thoracic Surgery. – 2013. – Т. 17.
- 30 Whittaker G, Aydin A, Raveendran S, Dar F, Dasgupta P, Ahmed K. Validity assessment of a simulation module for robot-assisted thoracic lobectomy. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2019 Jan;27(1):23-29. doi: 10.1177/0218492318813457. Epub 2018 Nov 11. PMID: 30417680.
- 31 Mun M, Nakao M, Matsuura Y, Ichinose J, Nakagawa K, Okumura S. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy for non-small cell lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;66(11):626-631. [PubMed]
- 32 Nakamura H Taniguchi Y. Robot-assisted thoracoscopic surgery: current status and prospects. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;61(3):127-132. [PubMed]
- 33 Nakamura H. Systematic review of published studies on safety and efficacy of thoracoscopic and robot-assisted lobectomy for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;20(2):93-98. [PubMed]
- 34 Suda T. Transition from video-assisted thoracic surgery to robotic pulmonary surgery. *J Vis Surg.* 2017;3:55. [PMC free article] [PubMed]
- 35 Feczko AF, Wang H, Nishimura K, et al. Proficiency of robotic lobectomy based on prior surgical technique in The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Database. *Ann Thorac Surg.* 2019;108(4):1013-1020. [PubMed]
- 36 Gonzalez-Rivas D. Uniportal thoracoscopic surgery: from medical thoracoscopy to non-intubated uniportal video-assisted major pulmonary resections. *Ann Cardiothorac Surg.* 2016;5(2):85-91. [PMC free article] [PubMed]
- 37 Sato M, Omasa M, Chen F, et al. Use of virtual assisted lung mapping (VAL-MAP), a bronchoscopic multi-spot dyemarking technique using virtual images, for precise navigation of thoracoscopic sublobar lung resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(6):1813-1819. [PubMed]
- 38 Gill RR, Zheng Y, Barlow JS, et al. Image-guided video assisted thoracoscopic surgery (iVATS) – phase I-II clinical trial. *J Surg Oncol.* 2015;112(1):18-25. [PMC free article] [PubMed]
- 39 Kasai Y, Tarumi S, Chang SS, et al. Clinical trial of new methods for identifying lung intersegmental borders using infrared thoracoscopy with indocyanine green: comparative analysis of 2- and 1-wavelength methods. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;44(6):1103-1107. [PubMed]
- 40 Sekine Y, Itoh T, Toyoda T, et al. Precise anatomical sublobar resection using a 3D medical image analyzer and fluorescence-guided surgery with transbronchial instillation of indocyanine green. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;31(3):595-602. [PubMed]
- 41 Anayama T, Qiu J, Chan H, et al. Localization of pulmonary nodules using navigation bronchoscope and a near-infrared fluorescence thoracoscope. *Ann Thorac Surg.* 2015;99(1):224-230. [PubMed]
- 42 Hemminger BM, Molina PL, Egan TM, et al. Assessment of real-time 3D visualization for cardiothoracic diagnostic evaluation and surgery planning. *J Digit Imaging.* 2005;18(2):145-153. [PMC free article] [PubMed]
- 43 Umakoshi H, Iwano S, Inoue T, Li Y, Nakamura K, Naganawa S. Quantitative follow-up assessment of patients with interstitial lung disease by 3D-curved high-resolution CT imaging parallel to the chest wall. *Nagoya J Med Sci.* 2019;81(1):41-53. [PMC free article] [PubMed]
- 44 Ikeda N, Yoshimura A, Hagiwara M, Akata S, Saji H. Three dimensional computed tomography lung modeling is useful in simulation and navigation of lung cancer surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;19(1):1-5. [PubMed]
- 45 Chen-Yoshikawa TF, Date H. Update on three-dimensional image reconstruction for preoperative simulation in thoracic surgery. *J Thorac Dis.* 2016;8(Suppl 3):S295-301. [PMC free article] [PubMed]
- 46 Mochizuki K, Takatsuki M, Soyama A, et al. The usefulness of a high-speed 3D-image analysis system in pediatric living donor liver transplantation. *Ann Transplant.* 2012;17(1):31-34. [PubMed]
- 47 Hagiwara M, Shimada Y, Kato Y, et al. High-quality 3-dimensional image simulation for pulmonary lobectomy and segmentectomy: results of preoperative assessment of pulmonary vessels and short-term surgical outcomes in consecutive patients undergoing video-assisted thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;46(6):e120-126. [PubMed]
- 48 Chen-Yoshikawa TF, Date H. Three-dimensional image in lung transplantation. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;66(1):19-26. [PubMed]
- 49 Tokuno J, Chen-Yoshikawa TF, Nakao M, Matsuda T, Date H. Resection process map: a novel dynamic simulation system for pulmonary resection [published online ahead of print September 13, 2019]. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;159(3):1130-1138. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.07.136. [PubMed] [CrossRef]
- 50 Nakao M, Taura K, Matsuda T. Deformable resection process map for intraoperative cutting guides. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2016;2016:2554-2557. [PubMed]

REFERENCES

- 1 Chu D, Vaporciyan AA, Iannettoni MD, Ikonomidis JS, Odell DD, Shemin RJ, Starnes SL, Stein W, Badhwar V. Are There Gaps in Current Thoracic Surgery Residency Training Programs? *Ann Thorac Surg.* 2016 Jun; 101(6):2350-5. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.01.038. Epub 2016 Apr 13. PMID: 27085196.

- 2 Yan TD, Cao C, D'Amico TA, Demmy TL, He J, Hansen H, Swanson SJ, Walker WS; International VATS Lobectomy Consensus Group. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy at 20 years: a consensus statement. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014 Apr;45(4):633-9. doi: 10.1093/ejcts/ezt463. Epub 2013 Oct 14. PMID: 24130372.
- 3 Pinzon D, Byrns S, Zheng B. Prevailing Trends in Haptic Feedback Simulation for Minimally Invasive Surgery. *Surg Innov.* 2016 Aug; 23(4):415-21. doi: 10.1177/1553350616628680. Epub 2016 Feb 2. PMID: 26839212
- 4 Walji HD, Ellis SA, Martin-Ucar AE and Hernandez L (2023) Simulation in thoracic surgery—A mini review of a vital educational tool to maximize peri-operative care and minimize complications. *Front. Surg.* 10:1146716. doi: 10.3389/fsurg.2023.1146716
- 5 Tjomslund N, Baskett P, Asmund S, Laerdal. *Resuscitation.* 2002 May; 53(2):115-9. doi: 10.1016/s0300-9572(02)00033-3. PMID: 12009214
- 6 General Medical Council. Promoting Excellence: Standards for medical education and training [Research Report] [Cited 2022 Nov 21] (2015) p. 14 and 34
- 7 Pu D, Ni J, Song D, Zhang W, Wang Y, Wu L, Wang X, Wang Y. Influence of critical thinking disposition on the learning efficiency of problem-based learning in undergraduate medical students. *BMC Med Educ.* 2019 Jan 3; 19(1):1. doi: 10.1186/s12909-018-1418-5. PMID: 30606170; PMCID: PMC6318932.
- 8 Osborne C., Brown C. W., Mostafa A. Effectiveness of high and low-fidelity simulation-based medical education in teaching cardiac auscultation: a systematic review and meta-analysis // *International Journal of Healthcare Simulation.* – 2022.
- 9 Poore J. A., Cullen D. L., Schaar G. L. Simulation-based interprofessional education guided by Kolb's experiential learning theory // *Clinical Simulation in Nursing.* – 2014. – Т. 10. – №. 5. – С. e241-e247.
- 10 Sawyer T, Eppich W, Brett-Fleegler M, Grant V, Cheng A. More Than One Way to Debrief: A Critical Review of Healthcare Simulation Debriefing Methods. *Simul Healthc.* 2016 Jun;11(3):209-17. doi: 10.1097/SIH.000000000000148. PMID: 27254527
- 11 Shinnick M. A. et al. Debriefing: The most important component in simulation? // *Clinical simulation in Nursing.* – 2011. – Т. 7. – №. 3. – С. e105-e111.
- 12 Díaz D. A. et al. Implications of subject matter expertise as a requirement for debriefing: A randomized control trial // *Simulation & Gaming.* – 2020. – Т. 51. – №. 6. – С. 770-784.
- 13 Salik I., Paige J. T. Debriefing the interprofessional team in medical simulation. – 2020.
- 14 Standing Committee on Postgraduate Medical and Dental Education. Supporting doctors and dentists at work: an enquiry into mentoring. London, UK: SCOPME (1998)
- 15 Langan TS, Rigby IJ, Walker IW, Howes D, Donnon T, Lord JA. Simulation-based training in critical resuscitation procedures improves residents' competence. *CJEM.* 2009 Nov;11(6):535-9. doi: 10.1017/s1481803500011805. PMID: 19922713.
- 16 Krishnan D. G., Keloth A. V., Ubedulla S. Pros and cons of simulation in medical education: A review // *Education.* – 2017. – Т. 3. – №. 6. – С. 84-87.
- 17 Battaglia F, Ivankovic V, Merlano M, Patel V, Sayed C, Wang H, McConnell M, Rastogi N. A pre-clerkship simulation-based procedural skills curriculum: decreasing anxiety and improving confidence of procedural skill performance. *Can Med Educ J.* 2021 Nov 1; 12(5):34-39. doi: 10.36834/cmej.71483. PMID: 34804286; PMCID: PMC8603885.
- 18 Yu JH, Chang HJ, Kim SS, Park JE, Chung WY, Lee SK, Kim M, Lee JH, Jung YJ. Effects of high-fidelity simulation education on medical students' anxiety and confidence. *PLoS One.* 2021 May 13; 16(5):e0251078. doi: 10.1371/journal.pone.0251078. PMID: 33983983; PMCID: PMC8118241.
- 19 Cassam Q. Diagnostic error, overconfidence and self-knowledge // *Palgrave Communications.* – 2017. – Т. 3. – №. 1. – С. 1-8.
- 20 Tedde ML, Brito Filho F, Belmonte Ede A, Pinto Filho DR, Pereira ST, Okumura EM, Melani AG, Gossot D. Video-assisted thoracoscopic surgery in swine: an animal model for thoracoscopic lobectomy training. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015 Aug; 21(2):224-30. doi: 10.1093/icvts/ivv138. Epub 2015 May 25. PMID: 26015506
- 21 Jimenez M, Gomez-Hernandez MT. Teaching video-assisted thoracic surgery lobectomy-using an ex vivo simulation model. *J Vis Surg.* 2017 Mar 17; 3:34. doi: 10.21037/jovs.2017.02.04. PMID: 29078597; PMCID: PMC5638392.
- 22 Vázquez-Minero J. C. et al. The simulation with a biological model, as a tool in the process of teaching of the residence of thoracic surgery in Mexico // *NCT Neumología y Cirugía de Tórax.* – 2019. – Т. 78. – №. 1. – С. 20-24.
- 23 Du WQ, Zhong X, Jiang RQ, Zong ZW, Jia YJ, Ye Z, Zhou XL. Animal model-based simulation training for three emergent and urgent operations of penetrating thoracic injuries. *Chin J Traumatol.* 2023 Jan; 26(1):41-47. doi: 10.1016/j.cjtee.2022.07.004. Epub 2022 Aug 2. PMID: 36008213; PMCID: PMC9912295.
- 24 Ntaganda E, Ssebuufu R, Bacon DR, Daniel TM. Teaching Thoracic Surgery in a Low-Resource Setting: Creation of a Simulation Curriculum in Rwanda. *Thorac Surg Clin.* 2022 Aug;32(3):279-287. doi: 10.1016/j.thorsurg.2022.05.001. PMID: 35961736.
- 25 Bedetti B. et al. Virtual simulation and learning new skills in video-assisted thoracic surgery // *Video-Assist Thorac Surg.* – 2018. – Т. 3. – №. 35. – С. 10.21037
- 26 Haidari T., Konge L., Petersen R. H. Simulation for the video-assisted thoracic surgery surgeon // *Video-assist ThoracSurg.* – 2019. – Т. 4. – С. 12
- 27 Agha R. A., Fowler A. J., Sevdalis N. The role of non-technical skills in surgery // *Annals of medicine and surgery.* – 2015. – Т. 4. – №. 4. – С. 422-427.
- 28 Bierer J, Memu E, Leeper WR, Fortin D, Fréchette E, Inculet R, Malthaner R. Development of an In Situ Thoracic Surgery Crisis Simulation Focused on Nontechnical Skill Training. *Ann Thorac Surg.* 2018 Jul; 106(1):287-292. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.01.058. Epub 2018 Feb 27. PMID: 29499178
- 29 Tsitsias T. et al. 214SIMULATION OF CRISIS MANAGEMENT IN THORACIC EMERGENCIES // *Interactive Cardiovascular & Thoracic Surgery.* – 2013. – Т. 17.

- 30 Whittaker G, Aydin A, Raveendran S, Dar F, Dasgupta P, Ahmed K. Validity assessment of a simulation module for robot-assisted thoracic lobectomy. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2019 Jan;27(1):23-29. doi: 10.1177/0218492318813457. Epub 2018 Nov 11. PMID: 30417680.
- 31 Mun M, Nakao M, Matsuura Y, Ichinose J, Nakagawa K, Okumura S. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy for non-small cell lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;66(11):626–631. [PubMed]
- 32 Nakamura H, Taniguchi Y. Robot-assisted thoracoscopic surgery: current status and prospects. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;61(3):127–132. [PubMed]
- 33 Nakamura H. Systematic review of published studies on safety and efficacy of thoracoscopic and robot-assisted lobectomy for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;20(2):93–98. [PubMed]
- 34 Suda T. Transition from video-assisted thoracic surgery to robotic pulmonary surgery. *J Vis Surg.* 2017;3:55. [PMC free article] [PubMed]
- 35 Feczko AF, Wang H, Nishimura K, et al. Proficiency of robotic lobectomy based on prior surgical technique in The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Database. *Ann Thorac Surg.* 2019;108(4):1013–1020. [PubMed]
- 36 Gonzalez-Rivas D. Uniportal thoracoscopic surgery: from medical thoracoscopy to non-intubated uniportal video-assisted major pulmonary resections. *Ann Cardiothorac Surg.* 2016;5(2):85–91. [PMC free article] [PubMed]
- 37 Sato M, Omasa M, Chen F, et al. Use of virtual assisted lung mapping (VAL-MAP), a bronchoscopic multi-spot dyemarking technique using virtual images, for precise navigation of thoracoscopic sublobar lung resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(6):1813–1819. [PubMed]
- 38 Gill RR, Zheng Y, Barlow JS, et al. Image-guided video assisted thoracoscopic surgery (iVATS) – phase I-II clinical trial. *J Surg Oncol.* 2015;112(1):18–25. [PMC free article] [PubMed]
- 39 Kasai Y, Tarumi S, Chang SS, et al. Clinical trial of new methods for identifying lung intersegmental borders using infrared thoracoscopy with indocyanine green: comparative analysis of 2- and 1-wavelength methods. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;44(6):1103–1107. [PubMed]
- 40 Sekine Y, Itoh T, Toyoda T, et al. Precise anatomical sublobar resection using a 3D medical image analyzer and fluorescence-guided surgery with transbronchial instillation of indocyanine green. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;31(3):595–602. [PubMed]
- 41 Anayama T, Qiu J, Chan H, et al. Localization of pulmonary nodules using navigation bronchoscope and a near-infrared fluorescence thoracoscope. *Ann Thorac Surg.* 2015;99(1):224–230. [PubMed]
- 42 Hemminger BM, Molina PL, Egan TM, et al. Assessment of real-time 3D visualization for cardiothoracic diagnostic evaluation and surgery planning. *J Digit Imaging.* 2005;18(2):145–153. [PMC free article] [PubMed]
- 43 Umakoshi H, Iwano S, Inoue T, Li Y, Nakamura K, Naganawa S. Quantitative follow-up assessment of patients with interstitial lung disease by 3D-curved high-resolution CT imaging parallel to the chest wall. *Nagoya J Med Sci.* 2019;81(1):41–53. [PMC free article] [PubMed]
- 44 Ikeda N, Yoshimura A, Hagiwara M, Akata S, Saji H. Three dimensional computed tomography lung modeling is useful in simulation and navigation of lung cancer surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;19(1):1–5. [PubMed]
- 45 Chen-Yoshikawa TF, Date H. Update on three-dimensional image reconstruction for preoperative simulation in thoracic surgery. *J Thorac Dis.* 2016;8(Suppl 3):S295–301. [PMC free article] [PubMed]
- 46 Mochizuki K, Takatsuki M, Soyama A, et al. The usefulness of a high-speed 3D-image analysis system in pediatric living donor liver transplantation. *Ann Transplant.* 2012;17(1):31–34. [PubMed]
- 47 Hagiwara M, Shimada Y, Kato Y, et al. High-quality 3-dimensional image simulation for pulmonary lobectomy and segmentectomy: results of preoperative assessment of pulmonary vessels and short-term surgical outcomes in consecutive patients undergoing video-assisted thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;46(6):e120–126. [PubMed]
- 48 Chen-Yoshikawa TF, Date H. Three-dimensional image in lung transplantation. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;66(1):19–26. [PubMed]
- 49 Tokuno J, Chen-Yoshikawa TF, Nakao M, Matsuda T, Date H. Resection process map: a novel dynamic simulation system for pulmonary resection [published online ahead of print September 13, 2019]. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;159(3):1130–1138. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.07.136. [PubMed] [CrossRef]
- 50 Nakao M, Taura K, Matsuda T. Deformable resection process map for intraoperative cutting guides. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2016;2016:2554–2557. [PubMed]

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 медицинскими представительствами. Финансирование – не проводилась.

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:

Жанбырбаев Султан Жанбырбаевич - PhD докторант 2-го года обучения, ассистент кафедры хирургии КМУ «ВШОЗ», Алматы, Казахстан e-mail: sultan_zhan1974@mail.ru, тел: +7 705 247 15 74,

Кульжанов Максут Каримович - доктор медицинских наук, профессор НАО КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова, кафедры «Политика и менеджмент здравоохранения» Алматы, Казахстан e-mail: kulzhanov@ksph.kz, тел: : +7 777-277-76-82

Джумабеков Ауезхан Толегенович - проректор по клинической деятельности КМУ «ВШОЗ», д.м.н., профессор, Алматы, Казахстан e-mail: jumabekov@mail.kz, тел: +7 701 741 44 37

Баймуратова Майраш Аушатовна - кандидат медицинских наук, профессор кафедры «Общественное здоровье и социальные науки» КМУ «ВШОЗ» Алматы, Казахстан e-mail: jumabekov@mail.kz, тел: +7 705 830 10 07

Шертаева Әйгерім - магистрант 2 года обучения по образовательной программе «Медицина» КМУ «ВШОЗ»

Кибатолдинов Ерлик Нурланович - резидент, Медицинский университет Семей, г. Семей, Казахстан e-mail: kibbatoldinov.e@mail.ru, тел: +7 776 411 11 31

Садыков Болат Нурмырзаевич - доктор медицинских наук, главный врач «Городская клиническая больница №5» г. Алматы, e-mail: dr.tursynbekova@gmail.com, тел: +7 777 270 07 64

Турсынбекова Анар Ериковна - PhD, «Городская клиническая больница №5» г. Алматы заместитель главного врача по контролю качества медицинских услуг, e-mail: dr.tursynbekova@gmail.com, тел: +7 708 930 13 50

Аханов Гани Жайшылыкович - PhD, доцент, КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова, e-mail: ahanovgj@gmail.com, тел: +7 707 703 14 10

Авторлар туралы ақпарат:

Жанбырбаев Султан Жанбырбаевич - 2 курс PhD докторанты, «ҚДСЖМ» ҚМУ хирургия кафедрасының ассистенті, Алматы, Қазақстан e-mail: sultan_zhan1974@mail.ru, телефон: +7 705 247 15 74,

Кульжанов Максут Каримович - медицина ғылымдарының докторы, С.Д. атындағы ҚазҰМУ ҰАО профессоры. Асфендиярова, «Денсаулық сақтау саясаты және менеджменті» кафедрасы Алматы, Қазақстан e-mail: kulzhanov@ksph.kz, телефон: +7 777-277-76-82

Джумабеков Ауезхан Толегенович - «ҚДСЖМ» ҚМУ клиникалық қызмет жөніндегі проректоры, м.ғ.д., профессор, Алматы, Қазақстан e-mail: jumabekov@mail.kz, телефон: +7 701 741 44 37

Баймуратова Майраш Аушатовна - медицина ғылымдарының кандидаты, «ҚДСЖМ» ҚМУ «Қоғамдық денсаулық сақтау және әлеуметтік ғылымдар» кафедрасының профессоры, Алматы, Қазақстан e-mail: jumabekov@mail.kz, телефон: +7 705 830 10 07

Шертаева Әйгерім - «ҚДСЖМ» ҚМУ «Медицина» білім беру бағдарламасының 2 курс магистранты

Кибатолдинов Ерлик Нурланович - резидент, Семей медицина университеті, Семей қ., Қазақстан. e-mail: kibbatoldinov.e@mail.ru, тел: +7 776 411 11 31

Садыков Болат Нурмырзаевич - медицина ғылымының докторы, №5 Қалалық клиникалық ауруханасының бас дәрігері, e-mail: dr.tursynbekova@gmail.com, тел: +7 777 270 07 64

Турсынбекова Анар Ериковна - PhD, №5 Қалалық клиникалық ауруханасының орынбасары, e-mail: dr.tursynbekova@gmail.com, тел: +7 708 930 13 50

Аханов Гани Жайшылыкович - PhD, доцент, С.Д. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ, e-mail: ahanovgj@gmail.com, тел: +7 707 703 14 10

Information about the authors:

Zhanbyrbaev Sultan Zhanbyrbaevich - PhD student of the 2nd year of study, assistant of the department of surgery of KMU "KSPH", Almaty, Kazakhstan e-mail: sultan_zhan1974@mail.ru, phone: +7 705 247 15 74,

Kulzhanov Maksut Karimovich - doctor of medical sciences, professor of NAO KazNMU named after S.D. Asfendiyarova, Department of "Health Policy and Management" Almaty, Kazakhstan e-mail: kulzhanov@ksph.kz, phone: +7 777-277-76-82

Jumabekov Auezkhan Tolegenovich - vice-rector for clinical activity of KMU "KSPH", MD, professor, Almaty, Kazakhstan e-mail: jumabekov@mail.kz, phone: +7 701 741 44 37

Baymuratova Mayrash Aushatovna - candidate of medical sciences, professor of the department "Public health and social sciences" KMU "KSPH" Almaty, Kazakhstan e-mail: jumabekov@mail.kz, phone: +7 705 830 10 07

Shertaeva Aygerim - 2nd year master's student in the educational program "Medicine" KMU "KSPH"

Kibatoldinov Erlik Nurlanovich - resident, Semey Medical University, Semey, Kazakhstan e-mail: kibbatoldinov.e@mail.ru, tel: +7 776 411 11 31

Sadykov Bolat Nurmyrzaevich - Doctor of Medical Sciences, Chief Physician of the City Clinical Hospital No. 5, Almaty, e-mail: dr.tursynbekova@gmail.com, tel: +7 777 270 07 64

Anar Erikovna Tursynbekova - PhD, "City Clinical Hospital No. 5", Almaty, Deputy Chief Physician for Quality Control of Medical Services, e-mail: dr.tursynbekova@gmail.com, tel: +7 708 930 13 50

Akhanov Gani Zhaishylykovich - PhD, Associate Professor, S.D. Asfendiyarov atyndagy KazUMU, e-mail: ahanovgj@gmail.com, tel: + 707 703 14 10

Получена: 26.03.2024 Принята: 30.05.2024 Опубликовано

УДК 616.34-008.314.4

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.39.14.024](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.39.14.024)

Г.Н. Кылышбекова¹, Г.М. Калменова¹, Ж.Ж. Бекмуратова², Б. А. Усханова³

*Международный Казахско-Турецкий Университет имени Ходжи Ахмеда Ясави, Туркестанская область, г. Шымкент
Областная детская больница, Туркестанская область, г. Шымкент*

Международный Казахско-Турецкий Университет имени Ходжи Ахмеда Ясави, резидент 1-года обучения по специальности «Педиатрия»

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ВРОЖДЕННОЙ ЭНТЕРОПАТИИ, ВЫЗВАННОЙ МУТАЦИЯМИ В ГЕНЕ *NEUROG3*

Резюме: Врожденные энтеропатии — это группа наследственных энтеропатий, проявляющих себя в первые недели жизни тяжелой, опасной для жизни диареей с нарушением всасывания питательных веществ. Одной из редких причин, приводящих к развитию врожденных энтеропатий, является нарушение дифференцировки и функционирования энтероэндокринных клеток (ЭЭК). Важную роль в дифференцировке энтероэндокринных клеток (ЭЭК) играет недавно открытый ген *NEUROG3*. Мутации в этом гене приводят к недостаточности ЭЭК в кишечнике и поджелудочной железе, что клинически проявляется врожденной диареей и/или сахарным диабетом. Первые 3 клинические случая *NEUROG3*-ассоциированной кишечной эндокринопатии были описаны авторами Ван Дж., Кортина Г., Ву С.В. и др. в 2006 г. В последующем было описано еще 8 случаев данной патологии. Все случаи были представлены в англоязычных литературных источниках. В медицинской литературе постсоветского пространства случаи врожденной энтеропатии, вызванной мутациями гена *NEUROG3* не описаны.

Цель: представить впервые подтвержденный генетически случай *NEUROG3* - ассоциированной кишечной эндокринопатии у 3 - месячного ребенка. Обратит внимание специалистов: неонатологов, врачей – педиатров, детских инфекционистов, детских реаниматологов на своевременность и сложность диагностики данной патологии у детей.

Материалы и методы. Расширенное клиническое обследование, лечение и наблюдение за пациентом, страдающим тяжелой диареей, с момента рождения до смерти. Обычная терапия диареи новорожденных эффекта не давала. Проведенные обследования: гистологическое исследование биопсийного материала тонкого кишечника: иммуно - гистохимическая реакция с антителом к CD10; тандемная масс-спектрометрия, исследование иммунного статуса больного позволили исключить ряд заболеваний, но не помогли в его уточнении. Диагноз был верифицирован посмертно по результатам проведенного молекулярно-генетического исследования, выявившего мутацию гена *NEUROG3* у данного пациента.

Выводы. Данный клинический случай демонстрирует сложность диагностики тяжелых врожденных диарей у детей раннего возраста и необходимость проведение широкого комплекса обследований, включающего и молекулярно-генетическое исследования.

Ключевые слова: врожденные диарейные расстройства, *NEUROG3*, кишечный анэндокриноз, энтероэндокринные клетки, врожденные энтеропатии.

G.N. Kylyshbekova¹, G.M. Kalmenova¹, J.J. Bekmuratova², B.A. Uskhanova³

¹Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Turkestan region, Shymkent

²Regional children's hospital, Turkestan region, Shymkent

³Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, resident of the 1st year of study in the specialty "Pediatrics"

A RARE CASE OF CONGENITAL ENTEROPATHY CAUSED BY MUTATIONS IN THE *NEUROG3* GENE

Resume. Congenital enteropathies are a group of hereditary enteropathies that present in the first weeks of life with severe, life-threatening diarrhea with malabsorption of nutrients. One of the rare causes leading to the development of congenital enteropathies is a violation of the differentiation and functioning of enteroendocrine cells (EEC). The recently discovered *NEUROG3* gene plays an important role in the differentiation of enteroendocrine cells (EECs). Mutations in this gene lead to EEC deficiency in the intestines and pancreas, which is clinically manifested by congenital diarrhea and/or diabetes mellitus. The first 3 clinical cases of *NEUROG3*-associated intestinal endocrinopathy were described by the authors Wang J., Cortina G., Wu S.V. and others in 2006. Subsequently, 8 more cases of this pathology were described. All cases were presented in English-language literary sources. In the medical literature of the post-Soviet space, cases of congenital enteropathy caused by mutations of the *NEUROG3* gene have not been described.

Goal: to present for the first time a genetically confirmed case of *NEUROG3* - associated intestinal endocrinopathy in a 3-month-old child. Draw the attention of specialists: neonatologists, pediatricians, pediatric infectious disease specialists, pediatric resuscitators to the timeliness and complexity of diagnosing this pathology in children.

Materials and methods. Extended clinical evaluation, treatment and follow-up of a patient suffering from severe diarrhea from birth to death. Conventional therapy for neonatal diarrhea had no effect. Examinations performed: histological examination of biopsy material of the small intestine: immunohistochemical reaction with antibody to CD10; tandem mass spectrometry and study of the patient's immune status made it possible to exclude a number of diseases, but did not help in clarifying it. The diagnosis was verified posthumously based on the results of a molecular genetic study, which revealed a mutation in the *NEUROG3* gene in this patient.

Conclusions. This clinical case demonstrates the difficulty of diagnosing severe congenital diarrhea in young children and the need for a wide range of examinations, including molecular genetic studies.

Key words: congenital diarrheal disorders, NEUROG3, intestinal anendocrinosis, enteroendocrine cells, congenital enteropathies.

Г.Н. Қылышбекова¹, Г.М. Қалменова¹, Ж.Ж. Бекмұратова², Ұсханова Б.А.³

¹Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Түркістан облысы, Шымкент қ.

²Облыстық балалар ауруханасы, Түркістан облысы, Шымкент қаласы

³Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, «Педиатрия» мамандығының 1 курс резидент.

NEUROG3 ГЕНІНІҢ МУТАЦИЯСЫНАН ТУЫНДАҒАН ТУА БІТКЕН ЭНТЕРОПАТИЯНЫҢ СИРЕК ЖАҒДАЙЫ

Түйін: Туа біткен энтеропатиялар — бұл өмірдің алғашқы апталарында қоректік заттардың сіңуі бұзылған ауыр, өмірге қауіп төндіретін диареямен көрінетін тұқым қуалайтын энтеропатиялар тобы. Туа біткен энтеропатиялардың дамуына әкелетін сирек себептердің бірі-энтероэндокриндік жасушалардың (ЭЭК) дифференциациясы мен жұмысының бұзылуы. Жаңадан ашылған neurog3 гені энтероэндокриндік жасушалардың (ЭЭК) дифференциациясында маңызды рөл атқарады. Бұл гендегі мутациялар ішек пен ұйқы безінде ээ жеткіліксіздігіне әкеледі, бұл клиникалық түрде туа біткен диарея және/немесе қант диабетімен көрінеді. NEUROG3-пен байланысты ішек эндокринопатиясының алғашқы 3 клиникалық жағдайын авторлар Ван Дж., Кортина г., Ву С. В. және басқалар. 2006 жылы кейіннен осы патологияның тағы 8 жағдайы сипатталды. Барлық жағдайлар ағылшын тіліндегі әдеби дереккөздерде ұсынылды. Посткеңестік кеңістіктегі медициналық әдебиеттерде NEUROG3 генінің мутациясынан туындаған туа біткен энтеропатия жағдайлары сипатталмаған.

Мақсаты: 3 айлық балада neurog3-пен байланысты ішек эндокринопатиясының алғаш рет генетикалық расталған жағдайын ұсыну. Мамандардың назарын аударыңыз: неонатологтар, педиатр – дәрігерлер, балалар инфекционистері, балалар реаниматологтары балалардағы осы патологияны диагностикалаудың уақтылығы мен күрделілігіне.

Материалдар мен әдістер: Туылғаннан қайтыс болғанға дейін ауыр диареямен ауыратын науқасты кеңейтілген клиникалық тексеру, емдеу және бақылау. Жаңа туылған нәрестелердің диареясының әдеттегі терапиясы әсер етпеді. Жүргізілген зерттеулер: аш ішектің биопсиялық материалын гистологиялық зерттеу: cd10 антиденесімен иммундық - гистохимиялық реакция; тандемдік масс-спектрометрия, науқастың иммундық мәртебесін зерттеу бірқатар ауруларды жоққа шығаруға мүмкіндік берді, бірақ оны нақтылауға көмектеспеді. Диагноз белгілі бір науқаста NEUROG3 генінің мутациясын анықтаған молекулалық-генетикалық зерттеудің нәтижелері бойынша қайтыс болғаннан кейін тексерілді.

Қорытындылар: Бұл клиникалық жағдай жас балалардағы ауыр туа біткен диареяны диагностикалаудың күрделілігін және молекулалық-генетикалық зерттеулерді қамтитын кең ауқымды зерттеулер жүргізу қажеттілігін көрсетеді.

Түйінді сөздер: туа біткен диареялық бұзылулар, NEUROG3, ішек анендокринозы, энтероэндокриндік жасушалар, туа біткен энтеропатиялар.

Введение. Врожденные энтеропатии — это группа наследственных энтеропатий, для которых характерна тяжелая, трудно излечимая диарея с нарушением всасывания питательных веществ, проявляющая себя в первые дни жизни. Причинами врожденных энтеропатий могут быть:

дефекты абсорбции и транспорта питательных веществ и электролитов;

нарушение функции пищеварительных ферментов;

нарушение дифференцировки и поляризации энтероцитов;

иммунная дисрегуляция;

дефекты дифференцировки и функции энтероэндокринных клеток (ЭЭК) [1,2].

Крайне редкая форма врожденной энтеропатии, называемая «энтеральным (кишечным) анэндокринозом», вызвана нарушением дифференцировки энтероэндокринных клеток (ЭЭК) из-за мутации в гене нейрогенин-3 (NEUROG3).

Мы представляем случай пациента мужского пола с тяжелой диареей с рождения, у которого в возрасте 3 месяцев была обнаружена гомозиготная мутация NEUROG3.

Клинический случай. Ребенок от 1 доношенной, 41 неделя, беременности, протекавшей с ОРВИ на 18 неделе (беременная лечилась Тамифлю), роды – кесарево сечение. Рост при рождении 55 см, вес при рождении – 4020 гр. Мама состоит на «Д» учете с диагнозом «Бронхиальная астма». В анамнезе у ребенка с рождения частый жидкий стул до 8-20 раз, желто-зеленого цвета. Амбулаторно получал бифидум-бактерин, эспумизан, но эффекта не было. С рождения ребенок на смешанном вскармливании, в роддоме получал Нутрилон – Оптипро. После выписки из роддома мама пыталась кормить только грудью, но у ребенка сохранялась диарея, вновь дали Нутрилон. В связи с нарастанием водно-электролитных нарушений на фоне диареи ребенок госпитализируется в возрасте 27 дней в городскую детскую больницу по месту жительства с диагнозом «Септицемия неуточненная, ДВС. ОПН. ГИЭ. Анемия, Неинфекционный гастроэнтерит». В стационаре предпринимались попытки подбора соответствующей смеси, в частности ребенок получал: Хумана HN - 1,5 сутки; Нутрилон безлактозный - 3-4 дня; Хумана SL 3-4 дня, Нутрилон - Пептигастро 1,5 сутки. На фоне этих смесей диарея сохранялась, стул был в пределах 10-15 раз в сутки. Получал антибактериальную, заместительную терапию, эр взвесь №2, Альбумин №1. Из-за отсутствия эффекта от проводимой терапии через 4 дня ребенок переводится в отделение неонатологии областной детской больницы, где находится с диагнозом «Септический энтероколит». Проводимая комбинированная антибактериальная терапия, биопрепараты, заместительная ферментотерапия, энтеральное питание эффекта не дали. После консультации со специалистами Республиканского Научного центра Педиатрии и Детской хирургии ребенок для дальнейшего обследования и лечения переводится в НЦП и ДХ. Общее состояние при поступлении ребенка тяжелое за счет, общей

интоксикации, тяжелого нарушения питания, метаболических нарушений и сохраняющейся диареи. Т-36°C, рост 55см, вес 3375 г (дефицит массы тела более 30%). Сознание ясное. Самочувствие страдает за счет основной патологии. Кожа и видимые слизистые бледные, чистые от сыпи, сухие. На осмотр реагирует плачем. Периферические лимфоузлы не увеличены. Тurgор тканей снижен. Подкожно-жировой слой резко истончен. Зев спокоен. Костно-суставная система без патологических изменений. Периферических отеков нет. Перкуторно над легкими легочной звук. В легких аускультативно дыхание пуэрильное, чдд 38 в мин. Границы сердца не расширены. Тоны сердца приглушены, ритмичные, чсс 125 в 1 мин. Живот не вздут, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Стул до 10 раз в сутки, водянистый желто-зеленого цвета. Мочиспускание адекватное, безболезненное. Половые органы сформированы по мужскому типу.

Выявленные патологические изменения при лабораторных исследованиях:
 В ОАК: лейкоцитоз, моноцитоз (Лейк. - $16,59 \times 10^9$ /л; Нейтр - 48,0%; Лимф. - 31,8%; Моноц. - 15,3%); анемия (Эр. - $3,69 \times 10^{12}$ /л; Нв - 103 г/л; Нт - 32,0%); ускоренное СОЭ - 26 мм/час;

В биохимии крови: гипопро테인емия (Общ. белок - 58,4 г/л); гиперхлоремия (Cl - 116,0 ммоль/л); гипертрансаминаземия (АЛаТ - 178,0 Ед/л; АСаТ - 78,00 Ед/л; ЛДГ - 522,00 Ед/л), высокий уровень СРБ - 38,4 мг/л; остальные показатели (натрий, кальций, калий, билирубин и др. в пределах нормы). Уровень иммуноглобулинов Ig E, Ig A, Ig M, Ig G в пределах нормы

В период госпитализации у пациента сохранялись гипопро테인емия, гипертрансаминаземия. Из электролитных нарушений стойко сохранялась гиперхлоремия: Cl - 112 ммоль/л, 108 ммоль/л, 116 ммоль /л. Отмечался эпизод декомпенсированного метаболического ацидоза: pH - 7,237; PCO2 - 32,9 mmHg; pO2 - 38 mmHg; ctHb - 106 g/l; sO2 - 62,4 % cK+ - 3,9 mmol/l; cNa+ - 143 mmol/l; cCA2+ - 1,48 mmol/l; cCl- - 119 mmol/l; cGlu - 4,9 mmol/l; cLac - 3,0 mmol/l; cBase(Ecf),c - - 12,4 mmHg; cHCO3-(P,st),c - 14,2 mmol/l.

Сохраняющиеся патологические изменения объяснялись не купируемым тяжелым диарейным синдромом.

Для уточнения диагноза были проведены следующие лабораторно-инструментальные исследования:

Потовый тест (для исключения муковисцидоза): Хлориды пота - 60 ммоль/л.

Бак посев из зева на пат. флору: Кандида тропиканс III степени. Резистентны ко всем препаратам. Ацинобактер III степени. Стафилококк сапрофитикус IV степень. Чувствительны к кларитромицину, ванкомицину, неомицину.

Бак посев кала на пат флору - патологическая флора не обнаружена.

Копрограмма: Форма - неоформленный; Цвет - желтый; Запах - обычный; Консистенция - кашицеобразный; Мышечные волокна переваренные - отсутствует в п/зр; Мышечные волокна непереваренные - отсутствует в п/зр; Нейтральный жир - +++ в п/зр; Жирные кислоты - отсутствует в п/зр; Мыла - отсутствует в п/зр; Непереваримая клетчатка - отсутствует в п/зр; Переваримая клетчатка - отсутствует в п/зр; Крахмал (клеточный) - отсутствует в п/зр; Крахмал (внеклеточный) - отсутствует в п/зр; Бактерии - +++ в п/зр; Йодофильные бактерии - отсутствует в п/зр; Слизь - ++ в п/зр; Лейкоциты - отсутствует в п/зр; Эритроциты - отсутствует в п/зр; Эпителий - отсутствует в п/зр; Простейшие - отсутствует; Яйца гельминтов - отсутствует; Дрожжевые грибки (кал) - отсутствует; Остатки непереваренной пищи - отсутствует в п/зр.

Цитогенетическое исследование клеток периферической крови (кариотип): Заключение - 46, XY. Хромосомной патологии не обнаружено.

ПЦР цитомегаловируса, ПЦР вирус простого герпеса 1 и 2 типов отр.

Результат диагностики орфанных заболеваний методом tandemной масс-спектрометрии - отклонений в исследуемых метаболитах не выявлено.

ЭКГ. Заключение: Ритм синусовый, синусовая тахикардия, ЭОС отклонена вправо. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса повышение электрической активности миокарда правого желудочка. Нарушение процесса реполяризации миокарда.

УЗИ комплексная (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почек). Заключение: Выраженные реактивные изменения в паренхиме печени. Холестаз. ВПР взаимоотношение сращения нижними полюсами (подковообразная почка).

Нейросонография. Заключение: Субэпендимальные кисты слева. Снижение тонуса ПМА, БА.

ЭхоКГ. Заключение: 000 2,2мм. Систолическая функция миокарда ЛЖ в норме. ФВ 65%. В перикарде выпота нет.

Видеоэзофагогастродуоденоскопия. Заключение: Поверхностный дуоденоеюнит без обострения. Очаговых теней в легких не выявлено.

Взята биопсия слизистой тощей кишки на гистологическое исследование из 2-х точек.

Гистологическое исследование биопсионного материала:

Номер препарата: 335-336/22. Откуда и что взято: слизистая оболочка тощей кишки без подслизистой основы.

Покровный эпителий: высокий цилиндрический. Щеточная каёмка: местами расплывчатая. Ворсинки: укорочены.

Крипты: умеренно углублены. Количество бокаловидных клеток (БК): не увеличено. Фигуры митоза: единичные.

Клетки Панета: с большим количеством гранул в концевых отделах крипт, единичные клетки в средней части. В строме: лимфоплазмощитарная инфильтрация. Межэпителиальные лимфоциты (МЭЛ) CD8- позитивные Т-лимфоциты 3 на 100 эпителиоцитов.

Заключение: Хронический еюнит с явлениями атрофии и гиперрегенерации.

Морфологическая картина не исключает непереносимость пищевого белка.

Дополнительно проведена ИГХ-реакция с антителом к CD10, яркая реакция на щёточной каёмке исключает болезнь цитоплазматических включений микроворсинок (Microvillus inclusion disease).

Уролог: Заключение: Аномалия развития мочевыводящей системы. Подковообразная почка.

Проведенные обследования исключили такие причины врожденных диарей как, тафтинг - энтеропатию, болезнь микровиллезных включений, наследственные болезни обмена веществ, но не позволили верифицировать точный диагноз.

Для уточнения типа заболевания, прогноза и тактики лечения пациент нуждался в молекулярно-генетическом

исследовании, что на тот момент было затруднительно, так как данный вид исследования на территории РК не проводится и является дорогостоящим.

На основании проведенных исследований ребенку был выставлен диагноз: «Врожденная энтеропатия неясной этиологии. Сопутствующие заболевания: 1. Анемия I степени. 2. Белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени, постнатальная, дефицит 38%. 3. ВПР МВС: Подковообразная почка. 4. Перинатальное поражение ЦНС. Гипоксический ишемического генеза. Синдром мышечной дистонии. Темповая задержка моторного развития. Соматогенный нанизм».

В отделении ребенок получал аминокислотную детскую смесь «Неокейт ЛСР», парентеральное питание (Нумета G16E по 100 мл в/в. 7 д.; Аминовен Инфант по 50мл + Глюкоза 10% 50 мл+ Калия хлорид 7.5% 3,0 мл, + Рингер 50мл, в/в кап. 1 р/д. 8 д.). Преднизолон (5 мг, Таблетки) (5мгОрально) (1 р/д. 8 д.). Лопирамид 2 мг по 1 мг X 2 раза внутрь 3 дня. Эр. массу 0(I), Rh (-) - 35 мл. Раствор Рингера внутрь.

На фоне проводимой терапии явного эффекта отмечено не было, ребенок потерял в весе 300 грамм, так как у него сохранялся диарейный синдром (жидкий стул до 10-12 раз), неизменно приводящий к нарушениям водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса, развитию анемии, и соответственно требующих постоянной коррекции и возмещения потерь. Ребенок был выписан на лечение по месту жительства. Рекомендовано решить вопрос об установке порта для длительного парентерального питания. Через несколько дней после выписки из НЦП и ДХ, ребенок по тяжести состояния в возрасте 2,5 месяцев госпитализируется в областную детскую больницу, где через 10 дней в результате присоединившегося септического процесса и имеющихся тяжелых дистрофических и метаболических нарушений умирает. В этот период госпитализации по инициативе родителей у ребенка был взят анализ крови для проведения полногеномного секвенирования экзома, который был отправлен в лабораторию молекулярной патологии ООО «Геномед» (Россия, г. Москва). Результат был готов через 4 месяца после забора крови пациента. **Заключение:** обнаружен вариант chr10:69572712G>C, гомозиготный, ген NEUROG3, транскрипт ENST00000242462, кДНК с.332 C>G, АК замена p.Pro111Ar g, глубина прочтения 281. Заболевания, ассоциированные с геном: Заболевания, ассоциированные с геном: Diarrhea 4, malabsorptive, congenital (610370), AR.

Таким образом, проведенное молекулярно-генетическое исследование выявило мутация гена NEUROG3 у пациента, что послужило причиной тяжелой врожденной диареи и поставило точку в уточнении диагноза.

Обсуждение. Нейрогенин-3 (NEUROG3) представляет собой основной фактор транскрипции спираль-петля-спираль, расположенный на хромосоме 10q21-22, который экспрессируется в эндокринных клетках-предшественниках и управляет дифференцировкой эндокринных клеток в кишечнике и поджелудочной железе. Гомозиготные мутации в гене NEUROG3 нарушают пути клеточной дифференцировки кишечных стволовых клеток и островков поджелудочной железы, вызывая значительное снижение или полное отсутствие эндокринных клеток в кишечнике и поджелудочной железе, приводящее к развитию тяжелой диареи и/или сахарного диабета. [3,4]. Диарея при этом состоянии носит осмотический характер. Грудное молоко, безлактозные, аминокислотные смеси, пероральный регидратационный раствор на основе глюкозы приводит к диарее, приводящей к тяжелым водно-электролитным и метаболическим нарушениям, в частности гиперхлоремии, гипернатриемии и метаболическому ацидозу. Оптимальным лечением таких младенцев может быть пожизненное парентеральное питание и ограниченное энтеральное питание. Особенностью гистологической картины биопсийного материала при кишечном анэндокринозе является тяжелая дисгенезия энтероэндокринных клеток, выявленную при ИГХ - окрашивании хромогранина А, тогда как в остальном слизистая оболочка нормальна, с нормальной структурой ворсинок и осью крипта-ворсинка без патологической воспалительной клеточной инфильтрации. [3].

Хотя нарушения ЭЭК редки, они представляют собой важную причину врожденных энтеропатий. Патология, возникающая в результате мутаций, связанных с ЭЭК в кишечнике, подчеркивает роль этих клеток в пищеварении, всасывании и гомеостазе глюкозы. В частности, ген NEUROG3, кодирующий транскрипционный фактор NEUROG3, играет важную роль в развитии ЭЭК и β -клеток поджелудочной железы, а его мутации приводят к врожденной энтеропатии и инсулинозависимому сахарному диабету. [3]. Причем сроки развития сахарного диабета варьирует от периода новорожденности до 4-10 лет.

Первое описание кишечного анэндокриноза с определением мутации гена Neurog3 появилось не так давно, в 2006 году. Wang J, Cortina G, Wu SV описали 3 клинических случая врожденной энтеропатий, с последующим развитием у этих детей сахарного диабета. [4]. За период с 2006 по до 2022 в англоязычной литературе описано 11 детей с кишечным анэндокринозом. Во всех случаях у детей с первых дней жизни отмечалась тяжелая водянистая диарея, требующая парентерального питания. В двух случаях наряду с диареей у детей диагностировали неонатальный диабет [5]. В остальных случаях диабет диагностирован в более поздние сроки, или же не диагностирован вообще из-за смерти больных на фоне различных осложнений. Самый ранний диагноз кишечного анэндокриноза был выставлен в возрасте 1 месяца благодаря методу экзомного геномного секвенирования. [6].

Выводы. Кишечный анэндокриноз — редкое желудочно-кишечное заболевание, которое проявляется хронической водянистой опасной для жизни диареей, вызванной мутациями гена NEUROG3. Симптомы появляются уже в первые несколько часов жизни, и пациентам обычно требуется длительное внутривенное парентеральное питание. Учет этого заболевания при дифференциальной диагностике любого ребенка с необъяснимой, тяжелой, трудноизлечимой диареей имеет важное значение для обеспечения своевременного диагностического исследования.

Данный клинический случай демонстрирует пример наиболее сложной диагностики врожденных энтеропатий, требующих дорогостоящих исследований. Пациенту был проведен широкий спектр диагностических процедур: гистологическое исследование биопсийного материала, тандемная масс-спектрометрия, исследование иммунного статуса, ИГХ-реакция с антителом к CD10. Но диагноз был верифицирован посмертно только после проведенного молекулярно-генетического обследования. Отсутствие данного вида исследования в Казахстане затрудняет диагностику сложных врожденных и наследственных патологий у детей, что необходимо для определения тактики ведения и прогноза заболевания у пациента и генетической консультации родителей.

В отсутствии молекулярно-генетического исследования для диагностики кишечного анэндокриноза возможно внедрение метода ИГХ-окрашивания биопсийного материала кишечника на хромогранин-А и GLP-1. [7].

Также затронута проблема организации парентерального питания (ПП) у данной категории детей. Обзор литературных источников показал, что при правильной организации ПП, продолжительность жизни у этих пациентов достигает несколько лет.

Статья представляет интерес для работников практического здравоохранения: неонатологов, педиатров, гастроэнтерологов при проведении дифференциальной диагностики тяжелых трудноизлечимых диарей у детей раннего возраста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Goulet O, Pigneur B, Charbit-Henrion F. Congenital enteropathies involving defects in enterocyte structure or differentiation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2022 Feb-Mar;56-57:101784
- Caralli M, Roman C, Coste ME, Roquelaure B, Buffat C, Bourgeois P, Badens C, Fabre A. Genetic Enteropathies Linked to Epithelial Structural Abnormalities and Enteroendocrine Deficiency: A Systematic Review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021 Jun 1;72(6):826-832. doi: 10.1097
- Babcock SJ, Flores-Marin D, Thiagarajah JR. The genetics of monogenic intestinal epithelial disorders. *Hum Genet*. 2023 May;142(5):613-654.
- Wang J, Cortina G, Wu SV, et al. Mutant neurogenin-3 in congenital malabsorptive diarrhea. *N Engl J Med*. 2006;355: 270–280.
- Francis KL, Verma A, Pacheco M., et al. *Neurogenin-3* Enteric Endocrinopathy: A Rare Case of Pediatric Congenital Diarrhea and Diabetes Mellitus. *JPGN Reports*. 2022;3(1):173
- Azab B, Dardas Z, Rabab'h O, Srour L, Telfah H, Hatmal MM, Mustafa L, Rashdan L, Altamimi E. Enteric anendocrinosis attributable to a novel Neurogenin-3 variant. *European Journal of Medical Genetics*. Volume 63 Issue 9 September 2020 103981.
- Martin BA, Kerner JA, Hazard FK, Longacre TA. Evaluation of intestinal biopsies for pediatric enteropathy: a proposed immunohistochemical panel approach. *Am J Surg Pathol*. 2014 Oct;38(10):1387-95.

REFERENCES

- Goulet O, Pigneur B, Charbit-Henrion F. Congenital enteropathies involving defects in enterocyte structure or differentiation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2022 Feb-Mar;56-57:101784
- Caralli M, Roman C, Coste ME, Roquelaure B, Buffat C, Bourgeois P, Badens C, Fabre A. Genetic Enteropathies Linked to Epithelial Structural Abnormalities and Enteroendocrine Deficiency: A Systematic Review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021 Jun 1;72(6):826-832. doi: 10.1097
- Babcock SJ, Flores-Marin D, Thiagarajah JR. The genetics of monogenic intestinal epithelial disorders. *Hum Genet*. 2023 May;142(5):613-654.
- Wang J, Cortina G, Wu SV, et al. Mutant neurogenin-3 in congenital malabsorptive diarrhea. *N Engl J Med*. 2006;355: 270–280.
- Francis KL, Verma A, Pacheco M., et al. *Neurogenin-3* Enteric Endocrinopathy: A Rare Case of Pediatric Congenital Diarrhea and Diabetes Mellitus. *JPGN Reports*. 2022;3(1):173
- Azab B, Dardas Z, Rabab'h O, Srour L, Telfah H, Hatmal MM, Mustafa L, Rashdan L, Altamimi E. Enteric anendocrinosis attributable to a novel Neurogenin-3 variant. *European Journal of Medical Genetics*. Volume 63 Issue 9 September 2020 103981.
- Martin BA, Kerner JA, Hazard FK, Longacre TA. Evaluation of intestinal biopsies for pediatric enteropathy: a proposed immunohistochemical panel approach. *Am J Surg Pathol*. 2014 Oct;38(10):1387-95.

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

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами. Финансирование – не проводилось.

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

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

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

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

No conflicts of interest have been declared.

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

Сведения об авторах:

Кылышбекова Гулжамал Нуриевна: <https://orcid.org/0000-0001-8425-8575>; преподаватель кафедры Педиатрии Международного казахско-турецкого университета им. Ходжи Ахмеда Ясави; Туркестанская область, г. Шымкент; эл. почта: gulzhamal.kylyshbekova@mail.ru; сот. +77784188831.

Калменова Гулзейнеп Мирзашовна: <https://orcid.org/0000-0003-0936-8621>; преподаватель кафедры Педиатрии Международного казахско-турецкого университета им. Ходжи Ахмеда Ясави; Туркестанская область, г. Шымкент; эл. почта: gulzina.kalmenova@mail.ru; сот. +77754322824.

Бекмуратова Жанна Жаксыбаевна: врач-неонатолог, Областная детская больница; Туркестанская область, г. Шымкент; эл. почта: bekmuratova0814@mail.ru; сот. +77019546463.

Усханова Балсая Айтбекқызы, резидент 1 года обучения по специальности «Педиатрия» Международного казахско-турецкого университета им. Ходжи Ахмеда Ясави; Туркестанская область, г. Шымкент; эл. почта: balsaya_03@mail.ru; сот. +77773619049

Авторлар туралы мәліметтер:

Қылышбекова Гүлжамал Нүриевна: : <https://orcid.org/0000-0001-8425-8575>; Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Педиатрия кафедрасының оқытушысы; Түркістан облысы, Шымкент қаласы; электрондық пошта: gulzhamal.kylyshbekova@mail.ru; ұялы тел. +77784188831

Қалменова Гулзейнеп Мирзашовна: <https://orcid.org/0000-0003-0936-8621>; Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Педиатрия кафедрасының оқытушысы; Түркістан облысы, Шымкент қаласы; электрондық пошта: gulzina.kalmenova@mail.ru; ұялы тел.+77754322824

Бекмуратова Жанна Жаксыбековна: Облыстық балалар ауруханасының неонатолог-дәрігері; Түркістан облысы, Шымкент қаласы; электрондық пошта: bekmuratova0814@mail.ru; ұялы тел. +77019546463.

Ұсханова Балсая Айтбекқызы: Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Педиатрия мамандағы бойынша 1 курстың резидент; Түркістан облысы, Шымкент қаласы; электрондық пошта: balsaya_03@mail.ru; сот. +77773619049

Information about authors:

Kylyshbekova Gulzhamal Nurievna: <https://orcid.org/0000-0001-8425-8575>; Lecturer at the Department of Pediatrics, Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University; Turkestan region, Shymkent; e-mail: gulzhamal.kylyshbekova@mail.ru; mobile + 77784188831

Kalmenova Gulzeynep Mirzashovna: <https://orcid.org/0000-0003-0936-8621>; Lecturer at the Department of Pediatrics, Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University; Turkestan region, Shymkent; e-mail: gulzina.kalmenova@mail.ru; mobile: +77754322824

Bekmuratova Zhanna Zhaksybaevna: neonatologist, Regional Children's Hospital; Turkestan region, Shymkent; e-mail: bekmuratova0814@mail.ru; mobile: +77019546463

Uskhanova Balsaya Aitbekkyzy resident of the 1st year of study in the specialty "Pediatrics" of the Akhmet Yassawi International Kazakh - Turkish University; Turkestan region, Shymkent; email: balsaya_03@mail.ru; cell +77773619049

Получена: 10.05.2024 Принята: 31.05.2024 Опубликовано online: 29.06.2024

УДК:616.24-008.47-036.12

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.91.91.025](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.91.91.025)

Г.У. Есетова, Л.Р. Идрисова, С.С. Салимова, Г. Калдыбаева

*¹Кафедра пульмонологии Казахского Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова
Алматы, Казахстан*

ШКАЛЫ-ОПРОСНИКИ САТ И ММРС ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ
(ХОБЛ)

Резюме:

Актуальность: Европейское респираторное общество обозначило раннюю доклиническую диагностику и профилактику хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) как одну из важнейших задач (GOLD, 2019).

Цель и задачи: Провести информационно-разъяснительную работу пациентам, выявить положительные и отрицательные отзывы влияющие на прогрессирование заболевания органов дыхания и распространенность курения путем использования анкетирования, доказать эффективность опросников САТ и МмРС.

Материалы и методы исследования: По вопросам ранней диагностики и профилактики ХОБЛ, Дорожной карты пульмонологической помощи в РК на 2017-2019 годы», была проведена информационно-разъяснительная беседа в виде лекции и раздаточных материалов, с последующим анкетированием 30-ти пациентам терапевтического отделения Областной больницы г. Алматы. Из них мужчин-30. Их возраст составляет от 35 до 68 лет, в среднем - 42,8.

Результаты и обсуждение: В результате проведенной беседы и анкетирование выявлено три категории пациентов. 1. Курящие и не имеющие представления о заболевании ХОБЛ-6 пациентов. (от 35-42 лет) баллы по САТ тесту посчитали до 10-ти. 2. Курящие и не имеющие представления о развивающихся признаков обструктивной болезни легких, но не имеющие клинических признаков -11 пациентов. (от 42-55 лет) баллы до 20-ти 3. Выявлены явные признаки заболевания респираторной системы, но при этом не имеющие желание бросить курить – у 13 пациентов. (их возраст составляет от 55-68 лет) баллы по САТ тесту показали до 30-ти. У всех последних 2-х групп людей, то есть 24 пациентов были признаки хронической обструктивной болезни легких.

Выводы: 1. Широко использовать опросники врачами первичного звена здравоохранения для максимального снижения нагрузки на узких специалистов, учитывая высокую распространенность респираторных симптомов в популяции. 2. Использовать опросники, предназначенные для анкетирования пациента, а не для самостоятельного заполнения.

Ключевые слова: САТ, МмРС, шкала-опросник, ХОБЛ

G.U. Yesetova, L.R. Idrisova, S.S. Salimova, G. Kaldybaeva

*¹Pulmonology Department
Asfendiyarov Kazakh National Medical University
Almaty, Kazakhstan*

CAT AND MRC QUESTIONNAIRE SCALES FOR THE IDENTIFICATION OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE DISEASE
(COPD)

Resume:

Relevance: The European Respiratory Society has identified early preclinical diagnosis and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as a priority (GOLD, 2019).

Goal and objectives: Conduct outreach to patients, identify positive and negative reviews that affect the progression of respiratory diseases and the prevalence of smoking through the use of questionnaires, prove the effectiveness of the CAT and MmRC questionnaires.

Materials and methods of research: On the issues of early diagnosis and prevention of COPD, the Road Map of Pulmonary Care in the Republic of Kazakhstan for 2017-2019,” an educational conversation was held in the form of a lecture and handouts, followed by a questionnaire to 30 patients of the therapeutic department of the Regional Hospital Almaty city. Of these, 30 are men. Their age ranges from 35 to 68 years, with an average of 42.8.

Results: As a result of the conversation and questionnaire, three categories of patients were identified. 1. Patients who smoke and have no idea about COPD-6 disease. (from 35-42 years old) CAT test scores were calculated up to 10. 2. Smoking and unaware of the developing signs of obstructive pulmonary disease, but without clinical signs - 11 patients. (from 42-55 years old) points up to 20 3. Clear signs of respiratory system disease were identified, but at the same time they did not have the desire to quit smoking – in 13 patients. (their age ranges from 55-68 years) the CAT test scores showed up to 30. All of the last 2 groups of people, that is, 24 patients, had signs of chronic obstructive pulmonary disease.

Conclusions: 1. Widely use questionnaires by primary care physicians to minimize the burden on specialists, given the high prevalence of respiratory symptoms in the population. 2. Use questionnaires intended for questioning the patient, and not for self-completion.

Keywords: CAT, MmRC, questionnaire scale, COPD

Г. У. Есетова, Л. Р. Ыдырысова, С. С. Салимова, Г. Қалдыбаева

*¹ С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті
Пульмонология кафедрасы*

Алматы, Қазақстан

СОЗЫЛМАЛЫ ОБСТРУКТИВТІ АУРУЫ (COPD) БАР НАУҚАСТАРДЫ АНЫҚТАУҒА АРНАЛҒАН САТ ЖӘНЕ MRC САУАЛНАМА ШКАЛАЛАРЫ

Түйін:

Өзектілігі: Еуропалық респираторлық қоғам созылмалы обструктивті өкпе ауруының (COPD) ерте клиникаға дейінгі диагностикасы мен алдын алуды басымдық ретінде анықтады (GOLD, 2019).

Мақсаты мен міндеттері: Пациенттермен түсіндіру жұмыстарын жүргізу, сауалнаманы қолдану арқылы респираторлық аурулардың өршуіне және темекі шегудің таралуына әсер ететін оң және теріс пікірлерді анықтау, САТ және MmRC сауалнамаларының тиімділігін дәлелдеу.

Зерттеу материалдары мен әдістері: ӨСОА-ны ерте диагностикалау және алдын алу мәселелері туралы, Қазақстан Республикасындағы өкпе ауруларының 2017-2019 жылдарға арналған жол картасы» тақырыбында дәріс және үлестірме материалдар түрінде тәрбиелік әңгіме өтті, одан әрі Алматы қаласы облыстық ауруханасының терапевтік бөлімшесінің 30 науқасына сауалнама. Оның 30-ы ер адамдар. Олардың жасы 35 пен 68 жас аралығында, орта есеппен 42,8.

Қорытынды: 1. Халық арасында респираторлық симптомдардың жоғары таралуын ескере отырып, мамандарға түсетін салмақты азайту үшін БМСК дәрігерлерінің сауалнамасын кеңінен қолдану. 2. Өздігінен толтыру үшін емес, науқасты сұрауға арналған сауалнаманы пайдаланыңыз.

Түйінді сөздер: САТ, MmRC, сауалнама шкаласы, COPD

Актуальность: ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь легких) остается наиболее важной проблемой респираторной медицины. Многие больные годами не зная о болезни продолжают подвергать себя воздействию неблагоприятных фактов, таких как курение табака. Согласно стандарту международных экспертов, стандарт GOLD, при ранней диагностике ХОБЛ можно избежать формирования тяжелой необратимой эмфиземы легких. Европейское респираторное общество обозначило раннюю доклиническую диагностику и профилактику хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) как одну из важнейших задач (GOLD, 2019) [1]. В настоящее время для ранней диагностики ХОБЛ используются как анамнестические опросники с возможностью комбинирования ряд инструментальных и лабораторных обследований. Значимое же изменение функции внешнего дыхания будет соответствовать уже необратимым изменениям. Именно поэтому для оценки активности воспаления у людей из групп риска и пациентов с ХОБЛ очень важно заранее определить с помощью опросника. По стандарту применяются несколько шкал, в т.ч. MmRC и САТ. Ниже представлены оригинальные шкалы-опросники, как рекомендовано в Британии и одобрено панелью экспертов GOLD.

MODIFIED MRC DYSPNEA SCALE ^a		
PLEASE TICK IN THE BOX THAT APPLIES TO YOU ONE BOX ONLY Grades 0 - 4		
mMRC Grade 0.	I only get breathless with strenuous exercise.	<input type="checkbox"/>
mMRC Grade 1.	I get short of breath when hurrying on the level or walking up a slight hill.	<input type="checkbox"/>
mMRC Grade 2.	I walk slower than people of the same age on the level because of breathlessness, or I have to stop for breath when walking on my own pace on the level.	<input type="checkbox"/>
mMRC Grade 3.	I stop for breath after walking about 100 meters or after a few minutes on the level.	<input type="checkbox"/>
mMRC Grade 4.	I am too breathless to leave the house or I am breathless when dressing or undressing.	<input type="checkbox"/>

^a Fletcher CM. BMJ 1960; 2: 1662.

Рисунок 1а - Британская шкала MmRC (GOLD 2022)

Шкала на рисунке 1а опрашивает о наличие нехватки воздуха при интенсивной нагрузке, или при преодолении уклона, предлагает сравнить с толерантностью нагрузки среди лиц своего возраста, спрашивает задыхается ли человек после 100-метровой прогулки или нескольких минут подъема по лестнице, а также задыхается ли человек дома, при одевании и раздевании, уходе за собой.

Вторая шкала (рисунок 16) спрашивает о наличии кашля, наличии мокроты, чувства стеснения в груди, задыхается ли опрашиваемый при подъеме по лестнице, преодолении вертикального уклона, как человек справляется с нагрузкой по дому, храпит или нет, не чувствует ли упадок сил.

CAT™ ASSESSMENT		
For each item below, place a mark (x) in the box that best describes you currently. Be sure to only select one response for each question.		
EXAMPLE: I am very happy	0 <input checked="" type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	I am very sad
I never cough	0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	I cough all the time
I have no phlegm (mucus) in my chest at all	0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	My chest is completely full of phlegm (mucus)
My chest does not feel tight at all	0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	My chest feels very tight
When I walk up a hill or one flight of stairs I am not breathless	0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	When I walk up a hill or one flight of stairs I am very breathless
I am not limited doing any activities at home	0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	I am very limited doing activities at home
I am confident leaving my home despite my lung condition	0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	I am not at all confident leaving my home because of my lung condition
I sleep soundly	0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	I don't sleep soundly because of my lung condition
I have lots of energy	0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	I have no energy at all
Reference: Jones et al. ERJ 2009; 34 (3); 648-54.	TOTAL SCORE: <input type="text"/>	

Рисунок 16 - Британская шкала CAT (GOLD 2022)

В принципе обе шкалы схожи, они оценивают степень одышки, шкала MmRC оценивает толерантность к физической нагрузке, поэтому применима в кардиологии. Вторая шкала (CAT) учитывает наличие кашля, коррелируя их с настроением и активностью больного, а также опрашивает о наличии признаков беспокойного сна, в том числе издает ли больной звуки во сне, что есть аналог обычного храпа, а также косвенно говорит об обструкции. Обе шкалы указывают на описание утомляемости (англ. *fatigue* или франц. *malaise*).

Цель и задачи: Провести информационно-разъяснительную работу пациентам, выявить положительные и отрицательные отзывы влияющие на прогрессирования заболевания органов дыхания и распространенность курения путем использования анкетирования, доказать эффективность опросника CAT [2].

Материалы и методы исследования: По вопросам ранней диагностики и профилактики ХОБЛ, Дорожной карты пульмонологической помощи в РК на 2017-2019 годы», была проведена информационно-разъяснительная беседа в виде лекции и раздаточных материалов, с последующим анкетированием 30-ти пациентам терапевтического отделения Областной больницы г. Алматы. Из них мужчин -30, женщин среди опрошенных не было. Их возраст составляет от 35 до 68 лет, в среднем - 42,8 года.

Результаты и обсуждения: В результате проведенной беседы и анкетирования выявлено три категории пациентов. Проанализировав 30 случаев, мы выявили что все 100% больных были курильщики. У всех не было поставлено диагноза ХОБЛ.

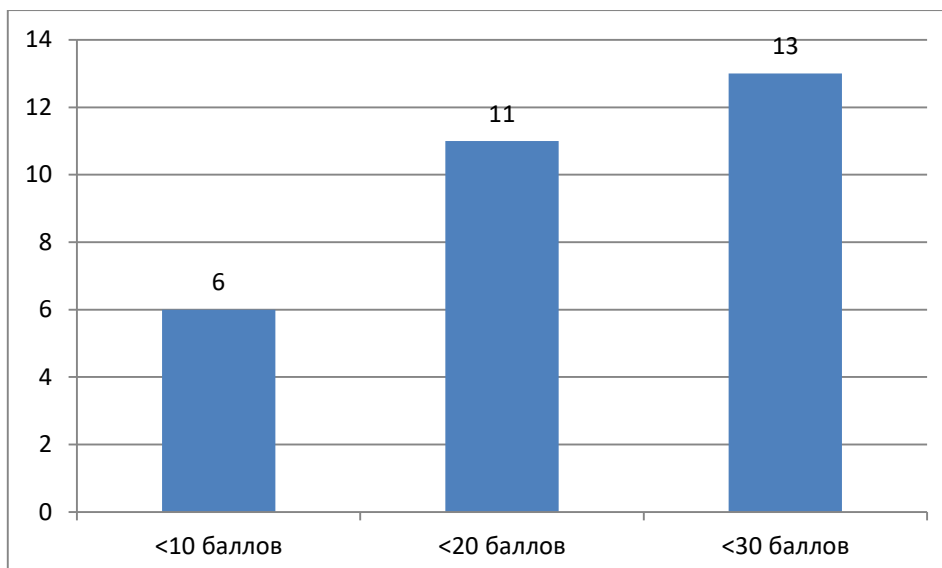


Рисунок 2 - Оценка больных по шкале САТ

На рисунке 2 результаты по шкале САТ, было выявлено, что 6 больных набрали до 10 баллов, 11 пациентов набрали меньше 20 баллов, а 13 больных меньше 30 баллов.

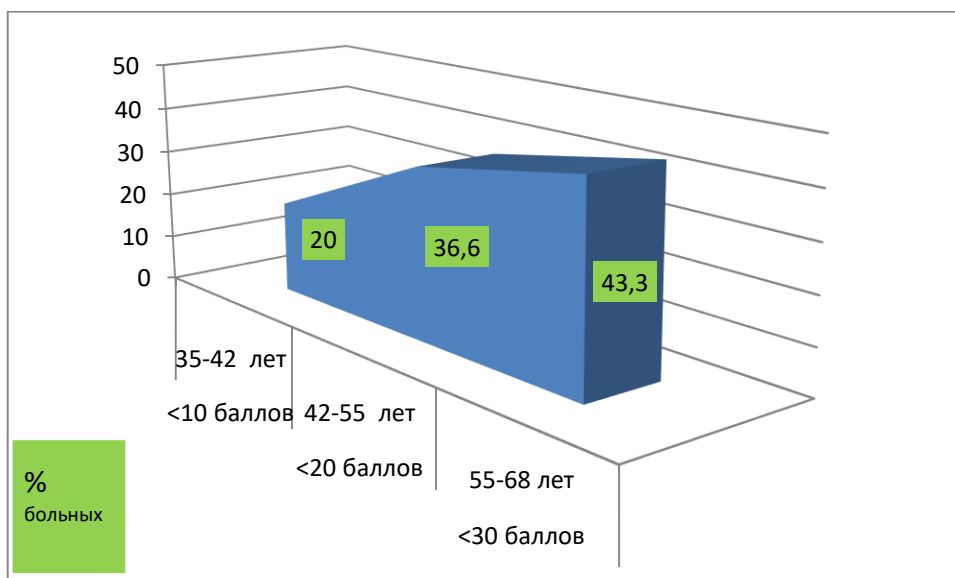


Рисунок 3 - Сравнение возрастной категории с результатами в баллах по шкале САТ

На рисунке 3 показано результаты шкалы САТ, возрастной категории, и процент выявленных случаев.

1. Курящие и не имеющие представления о заболевании ХОБЛ - 6 пациентов (20%). (от 35-42 лет) баллы по САТ тесту посчитали до 10-ти.

2. Курящие и не имеющие представления о развивающихся признаков обструктивной болезни легких, но не имеющие клинических признаков -11 пациентов (36,6%), (от 42-55 лет) баллы до 20-ти

3. Выявлены явные признаки заболевания респираторной системы, но при этом не имеющие желание бросить курить –у 13 пациентов (43,3%). (их возраст составляет от 55-68 лет) баллы по САТ тесту показали до 30-ти.

У всех последних 2-х групп людей, то есть 24 пациентов были признаки хронической обструктивной болезни легких. Обсуждение результатов. Нами было проведено пилотное горизонтальное исследование методом случайной выборки. Проведя несложное анкетирование, мы сразу выявили больных, которые имеют очень высокий риск наличия обструкции с эмфиземой. Потом мы стратифицировали их по возрастам, а также приняли во внимание факт курения. Интересно, что среди пациентов не было некурящих. Мы планируем расширить контингент, добавив в опрос некурящих.

Мы предприняли попытки уговорить пациентов бросить курить, объяснив им, что курение табака имеет отрицательное воздействие. Все больные восприняли рекомендации негативно. Это навело нас на мысль, а недостаточности одних анкет и важности включения в программы амбулаторного мониторинга ХОБЛ специализированных мер по контролю курения. Прямой императив о запрете курения вызывает у больных резко негативное отношение к разъяснениям медицинских работников. Потому надо учить больных уменьшать число выкуренных сигарет, переходя на электронные сигареты, а также замену сигарет на никотин-содержащие

жевательные резинки, никотиновые пластыри. Кстати, опыт Европейских стран показал, что социальные методы, в том числе увеличение стоимости табачных изделий, ограничения курения в общественных местах, включая рестораны, кафетерии, учебные заведения и, примечательно, больницы и поликлиники, привело к резкому снижению числа курящих в Европейском Союзе [4]. Аналогичные результаты имеются даже в такой «курящей стране», как Бразилия [5].

Выводы: Положительными сторонами таких опросников являются простота использования, дешевизна, минимизация временных затрат, возможность применения при противопоказаниях к проведению спирометрии. Все они содержат вопросы о респираторных симптомах и их характеристиках и направлены на выявление возможной обструкции дыхательных путей [3].

Заключение:

1. Использовать опросники врачами первичного звена здравоохранения в группах риска по ХОБЛ
2. Использовать опросники, предназначенные для анкетирования пациента, а не для самостоятельного заполнения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 А.Г.Чучалин, Пульмонология: Национальное руководство. РФ, 2019 GEOTAR-медиа. Стр. 304-305.
- 2 Овакимян К.В., Кузнецова О.Ю., Похазникова М.А. Роль опросников для выявления респираторных симптомов в ранней диагностике хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы Текст научной статьи по специальности «Клиническая медицина»
- 3 В.И. Шевцова, А.А. Зуйкова, Ю.А. Котова. Анкетирование как доступный метод оценки влияния пассивного табакокурения на организм. Приоритетные научные направления: от теории к практике. – 2016. – № 33. – С. 39-44.
- 4 Roberto Bertollini, Sofia Ribeiro, Kristina Mauer-Stender, Gauden Galea Tobacco control in Europe: a policy review/European Respiratory Review 2016, 25: 15157; DOI: 10.1183/16000617.0021-2016
- 5 Silva LC, Araújo AJ, Queiroz AM, Sales MD, Castellano MV; Comissão de Tabagismo da SBPT. Smoking control: challenges and achievements. J Bras Pneumol. 2016 Jul-Aug;42(4):290-298. doi: 10.1590/S1806-37562016000000145. PMID: 27832238; PMCID: PMC5063447.

REFERENCES

- 1 A.G.Chuchalin, Pul'monologija: Nacional'noe rukovodstvo. RF, 2019 GEOTAR-media. Str. 304-305.
- 2 Ovakimjan K.V., Kuznecova O.Ju., Pohaznikova M.A. Rol' oprosnikov dlja vyjavlenija respiratornyh simptomov v rannej diagnostike hronicheskoi obstruktivnoj bolezni legkih i bronhial'noj astmy Tekst nauchnoj stat'i po special'nosti «Klinicheskaja medicina»
- 3 V.I. Shevcova, A.A. Zujkova, Ju.A. Kotova. Anketirovanie kak dostupnyj metod ocenki vlijaniya passivnogo tabakokurenija na organizm. Prioritetnye nauchnye napravlenija: ot teorii k praktike. – 2016. – № 33. – S. 39-44.
- 4 Roberto Bertollini, Sofia Ribeiro, Kristina Mauer-Stender, Gauden Galea Tobacco control in Europe: a policy review/European Respiratory Review 2016, 25: 15157; DOI: 10.1183/16000617.0021-2016
- 5 Silva LC, Araújo AJ, Queiroz AM, Sales MD, Castellano MV; Comissão de Tabagismo da SBPT. Smoking control: challenges and achievements. J Bras Pneumol. 2016 Jul-Aug;42(4):290-298. doi: 10.1590/S1806-37562016000000145. PMID: 27832238; PMCID: PMC5063447.

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:

Г.У. Есетова, заведующая кафедрой пульмонологии КазНМУ, lung.center@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5562-8853>

Л.Р. Идрисова, доцент кафедры пульмонологии КазНМУ, leila.idrisova@kaznmu.kz, lidrika@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9949-3009>

Салимова Суымбике Салимовна, доцент кафедры пульмонологии КазНМУ, salimova-1950@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7360-9314>

Калдыбаева Гульнур, резидент кафедры пульмонологии КазНМУ, lung.center@mail.ru

Information about authors:

G.U. Esetova, Head of the Department of Pulmonology, Asfendiyarov KazNMU, lung.center@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5562-8853>

L.R. Idrisova, Associate Professor, Department of Pulmonology, Asfendiyarov KazNMU, leila.idrisova@kaznmu.kz, lidrika@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9949-3009>

Salimova Suyumbike Salimovna, Associate Professor, Department of Pulmonology, Asfendiyarov KazNMU, salimova-1950@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7360-9314>

Kaldybaeva Gulnur, resident of the Department of Pulmonology, Asfendiyarov KazNMU, lung.center@mail.ru

Авторлар туралы мәліметтер:

Г.У. Есетова, С.Д. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ пульмонология кафедрасының меңгерушісі, lung.center@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5562-8853>

Л.Р. Идрисова, С.Д. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ пульмонология кафедрасының доценті, leila.idrisova@kaznmu.kz, lidrika@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9949-3009>

Салимова Суюмбике Салимовна, С.Д. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ пульмонология кафедрасының доценті, salimova-1950@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7360-9314>

Қалдыбаева Гүлнұр, С.Д. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ пульмонология кафедрасының ординаторы, lung.center@mail.ru

Received: 30.05.2024 Accepted: 10.06.2024 Published online: 29.06.2024

УДК 614.2.978

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.21.43.026](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.21.43.026)A.Smagulov¹, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5799-4179>K.Kurakbaev¹, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8117-6846>A.N.Baymakhanov², ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2826-7594>A.N.Nurbakyt^{2,1}, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4854-6809>¹Kazakhstan Medical University School of Public Health²Asfendiyarov Kazakh National Medical University
Almaty, KazakhstanPROSPECTS FOR THE DEVELOPMENT OF PUBLIC-PRIVATE PARTNERSHIPS
IN THE HEALTHCARE SYSTEM OF KAZAKHSTAN**Resume:**

Introduction: The ongoing progress of medical services market in Kazakhstan allows considering various combination of public-private partnership (PPP) to solve the burden problems, such as lack of human resources, inefficient institutional structure, inadequate quality and efficiency due to lack of competition, especially in remote and rural areas. The imbalance between the needs of population and the amount of existing funding resulted in increased the personal costs of citizens for medical services and reduced the availability of medical care. One of the solutions to the current situation could be the active involvement of the private sector in the management of public medical organizations with the simultaneous attraction of private capital.

The purpose of this work was a comparative analysis of international models for attracting small and medium-sized businesses to the medical services market in order to determine the prospects in the healthcare system.

Methods. A review of publications reported the experience of involving the private sector in the provision of medical services and comparing the effectiveness of population satisfaction.

Results. A review of studies on evaluating the effectiveness of PPP activities for various types of medical services involved 42 publications, identified by the keywords: public-private partnership, medical services, medical service providers. It has been established that the partnership for the provision of primary health care services is shown in 11 publications, for the provision of educational services for medical workers - 7, for strengthening managerial and financial regulation - 9, for the implementation and maintenance of hospital information systems - 11, for health education programs - 4.

Conclusion. The review showed that the practice of PPP is more effective than the separate functioning of the public and private sectors in health care. The flexible nature of PPPs provides a framework for developing and adapting existing structures to meet the specific needs of each project.

Keywords: small and medium business, public-private partnership, efficiency, medical services, economic model

A.Смагулов¹, К.Курақбаев¹, А.Н.Баймаханов², А.Н.Нурбақыт^{2,1}¹«ҚДСЖМ» Қазақстандық медицина университеті²С.Д.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті

Алматы, Қазақстан

ҚАЗАҚСТАННЫҢ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ ЖҮЙЕСІНДЕГІ МЕМЛЕКЕТТІК-ЖЕКЕШЕЛІК ӘРІПТЕСТІКТІ ДАМУ ТУ
ПЕРСПЕКТИВАЛАРЫ**Түйін:**

Кіріспе. Қазақстанда медициналық қызметтер нарығының үздіксіз дамуы нақты және әлеуетті проблемаларды шешу үшін мемлекеттік жеке әріптестіктің әртүрлі нұсқаларын, әсіресе шалғай және ауылдық жерлерде бәсекелестіктің болмауына байланысты адам ресурстарының жетіспеушілігі, тиімсіз институционалдық құрылым, сапа мен тиімділіктің жеткіліксіздігі ретінде қарастыруға мүмкіндік береді. Медициналық ұйымдардың қажеттіліктері мен қолданыстағы қаржыландыру көлемі арасындағы теңгерімсіздік, бұл азаматтардың медициналық қызметтерге жеке шығындарын және медициналық көмектің қолжетімділігін арттырды. Қалыптасқан жағдайдың шешімдерінің бірі жеке капиталды бір мезгілде тарта отырып, жеке сектордың мемлекеттік медициналық ұйымдарды басқаруға белсенді кірісу болып табылады.

Жұмыстың мақсаты денсаулық сақтау жүйесіндегі перспективаларды анықтау үшін медициналық қызметтер нарығына шағын және орта бизнесті тартудың халықаралық модельдерін салыстырмалы талдау болды.

Әдістері. Медициналық қызмет көрсетуге жеке секторды тарту тәжірибесін және халықтың қанағаттануы бойынша тиімділікті салыстыруды қамтитын жарияланымдарға шолу жасалды.

Нәтижелер. Медициналық қызмет көрсетудің әртүрлі түрлері бойынша мемлекеттік-жекешелік әріптестікті қызметінің тиімділігін бағалау бойынша зерттеулерге шолу жүргізілді, түйінді сөздер бойынша анықталған 42 басылым зерттелді: мемлекеттік-жекешелік әріптестік, медициналық қызметтер, медициналық қызмет провайдерлері. Алғашқы медициналық-санитарлық көмек қызметтерін көрсету бойынша серіктестік 11 басылымда, медицина қызметкерлеріне білім беру қызметтерін көрсету бойынша – 7, басқарушылық және қаржылық реттеуді күшейту бойынша – 9, Ақпараттық госпитальдық жүйелерді енгізу және қызмет көрсету бойынша – 11, санитарлық ағарту бағдарламалары бойынша – 4 көрсетілгені анықталды.

Қорытынды. Шолу мемлекеттік-жекешелік әріптестік тәжірибесінің денсаулық сақтаудағы мемлекеттік және жеке сектордың бөлек жұмыс істеуіне қарағанда тиімділігі жоғары екенін көрсетті. Мемлекеттік-жекешелік әріптестіктің икемді сипаты әр жобаның нақты қажеттіліктерін қанағаттандыру үшін қолданыстағы құрылымдарды әзірлеуге және бейімдеуге негіз берді.

Түйінді сөздер: шағын және орта бизнес, мемлекеттік-жекеменшік әріптестік, тиімділік, медициналық қызмет көрсету, экономикалық үлгі.

А.Смагулов¹, К.Куракбаев¹, А.Н.Баймаханов², А.Н.Нурбақыт^{2,1}

¹Казахстанский медицинский университет ВШОЗ

²Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова
Алматы, Казахстан

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ГОСУДАРСТВЕННО-ЧАСТНОГО ПАРТНЕРСТВА
В СИСТЕМЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КАЗАХСТАНА

Резюме:

Введение. Продолжающееся развитие рынка медицинских услуг в Казахстане позволяет рассматривать различные варианты государственного частного партнерства для решения реальных и потенциальных проблем, как нехватка человеческих ресурсов, неэффективная институциональная структура, неадекватное качество и эффективность из-за отсутствия конкуренции, особенно в отдаленных и сельских районах. Дисбаланс между потребностями МО и объемом существующего финансирования, что увеличило личные затраты граждан на медицинские услуги и снижение доступности медицинской помощи. Одним из решений создавшейся ситуации может стать активное вхождение частного сектора в управление государственными МО с одновременным привлечением частных капиталов. **Целью** данной работы явился сравнительный анализ международных моделей привлечения малого и среднего бизнеса на рынок медицинских услуг для определения перспектив в системе здравоохранения. **Методы.** Проведен обзор публикаций, освещающих опыт привлечения частного сектора на оказание медицинских услуг и сравнение эффективности по удовлетворенности населения. **Результаты.** Проведен обзор исследований по оценке эффективности деятельности ГЧП по различным видам оказания медицинских услуг, изучено 42 публикации, идентифицированных, по ключевым словам: государственно-частное партнерство, медицинские услуги, провайдеры медицинских услуг. Установлено, что партнерство по оказанию услуг ПМСП, показано в 11 публикациях, по оказанию образовательных услуг для медицинских работников – 7, по усилению управленческого и финансового регулирования – 9, по внедрению и обслуживанию информационных госпитальных систем – 11, по программам санитарного просвещения – 4. **Выводы.** Обзор показал, что практика ГЧП имеет большую эффективность чем раздельное функционирование государственного и частного сектора в здравоохранении. Гибкий характер ГЧП обеспечивает основу для разработки и адаптации существующих структур для удовлетворения конкретных потребностей каждого проекта.

Ключевые слова: малый и средний бизнес, государственно-частное партнерство, эффективность, медицинские услуги, экономическая модель

Introduction. The profit-orientees of business reveals the expectations from the partnership are the introduction of new economic methods of managing a medical organization (MO), the development of mechanisms to improve the level of qualification of specialists working in MO, and the effectiveness of the processes of providing medical services. The private sector manifests itself as a market participant, understands the conditions of competition, the rules for attracting and retaining consumers of medical services, and creating a successful brand [1].

There are two typical approaches for private sector investment in health care, such as privatization and public-private partnership. In turn, privatization implies the ownership or transfer of property of the MO, while all responsibility is also shifted to private owners. Such a model does not comply the principles of maintaining the public good, which represented by health. The privatization model does not meet the demand for the accessibility of health services, which is guaranteed to all citizens. Another model, like PPP, is a long-term contractual agreement between a government agency and a small and medium-sized business, where each participant shares responsibility for resources, processes and results. At the same time, structures that do not have a medical focus can act as partners in the healthcare system. Thus, financial organizations provide services for the management and financial support of medical organizations themselves, companies in the field of information technology - for the solution and development of hospital information systems. Private capital attracted to the provision of medical care through PPPs can expand the source of funding, improve the efficiency of medical institutions [2], strengthen their own competitiveness in the market and gain opportunities for future investment. International experience shows varying degrees of effectiveness of PPPs to improve the quality of medical infrastructure [3].

The development of the PPP mechanism makes it possible to overcome certain public benefit effects that hinder the promotion of business structures in the social sector, transforming healthcare into a manufacturing sector instead of a costly part of the economy. At the same time, an increase in the share of the private sector in health care should take place taking into account the peculiarities of the processes taking place in medicine. As mentioned, uncertainty in medicine has one of the highest indicators compared to other industries. Direct adherence to market laws can lead to a loss or decrease in the quality of services, which will immediately affect the well-being of the entire society. The promotion of private services should take place under the control of the state, in the form of a PPP, which will reduce the negative risks for the quality of services provided, and stimulate financial investments from the state, as the main participant in relations.

Overall, the adopted healthcare development strategy provides significant opportunities for further promotion of small and medium-sized businesses in the medical services market. The production of health as a public good requires a differentiated approach at all levels, which is not always possible in large institutions. Small businesses have the advantage of being more

mobile and adaptive to changing patient preferences. **The purpose** of this work was a comparative analysis of international models for attracting small and medium-sized businesses to the medical services market in order to determine the prospects in the healthcare system.

Results. The international experience shows private medical organizations are actively involved in the provision of outpatient services, where the above problems are most acute. We reviewed studies on evaluating the effectiveness of PPP activities in various types of medical services, studied 42 publications identified by the keywords: public-private partnership, medical services, and medical service providers. It was established that the partnership in the provision of primary health care services is shown in 11 publications [4],[5], [6] in the provision of educational services for medical workers - 7 [7], [8], in strengthening managerial and financial regulation - 9 [9],[10], in the implementation and maintenance of hospital information systems - 11 [11],[12], in health education programs - 4 [14], [15] (picture 1).

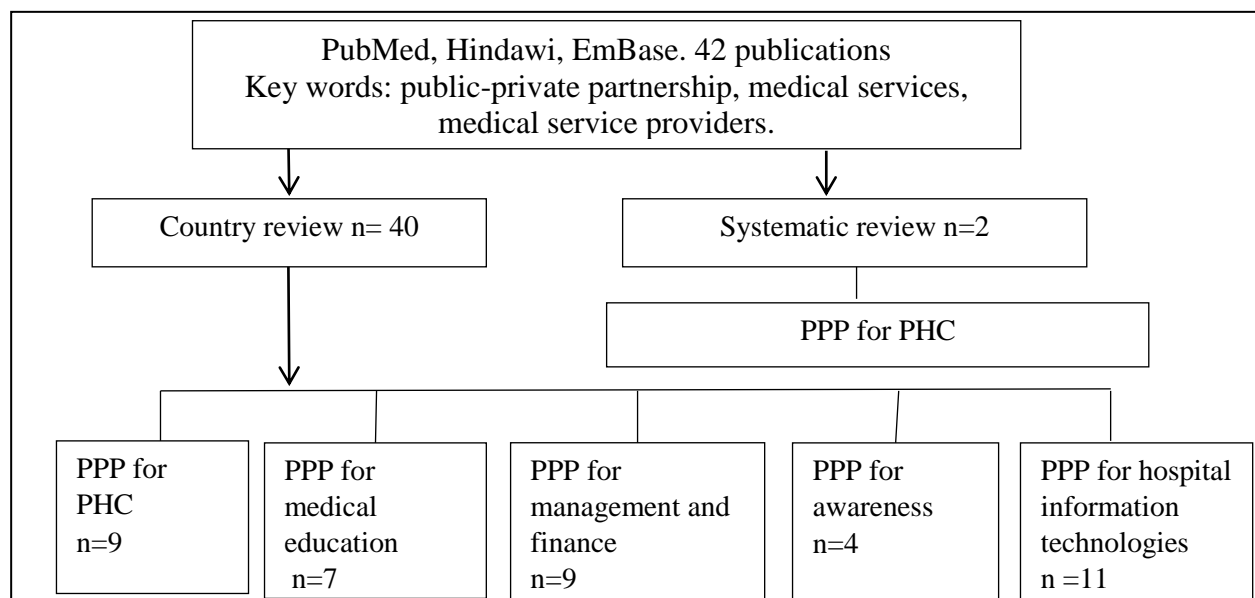


Figure 1 - Study selection

The review showed that PPP prevails in the countries such as India, Iran, Indonesia; in South America - Argentina, Brazil, Peru; African countries - Tunisia, South Africa, Sierra Leone. There are also publications on the experience of PPP in Russia. Thus, experience with PPPs is taking place in countries with low and middle income per capita, which is explained by limited local budget. This explains also the desires and desires to take additional investments. Early publications date relates to 2010 [16], which indicates the recent development of PPPs in these countries.

The authors note that private sector has better reaction for adaptation for the individuality of the project. Joint activity involves not only the sharing of risks and transactions, but also resources and benefits. Most publications have identified the activity of PPP as positive in the industry; however, there is a negative experience in the presentation of patients with a particularly sensitive disease – tuberculosis [17], [18].

Since PPPs are a sustainable financial system, the necessary resources are to build up the customer base. PPP continues with reforms to expand advanced and reform management in the public and private sectors; achieving windfall in the growth of the private health sector; control costs and improve public health; promotion of socio-economic development; improving the coverage, quality and confidentiality of primary health services (PHC); as well as an increase in demand for medical services [4], [11], [17].

To date, PHC is the main strategy of countries for maintaining and maintaining the health of the population. Studies show that, despite a significant contribution to the reduction of hospitalization, the PHC organization cannot realize its full potential. Reforms are also being carried out to improve management; environmental services of primary health care exclusively through the share of the public sector have their own boundaries[18] [19].

So far, countries have been using different approaches to solving health system problems, by bilateral partnership and win-win policy, uses the opportunities of both public and private parties to achieve goals [5],[7]. In general, PPP is a mechanism through which the public sector (government and other public institutions) for the provision of infrastructure services (water and wastewater, transport, health, education, etc.) uses the potential of the private sector, like companies, charitable organizations and non-governmental organizations (NGOs), including knowledge, experience and financial resources. Under a PPP between the public and private sectors, there will be a contract to share risks, responsibilities and benefits, and to synchronize the resources and experience of both sectors in the provision of infrastructure services. In PPP, the role of the state changes from the investor, implementer and recipient of infrastructure projects to the decision maker, regulator and oversight of the quality and quantity of services provided.

Research in the field of PPP activities in PHC organizations points to the experience of creating Trusts that organize the work of a network of centers for primary surgical services. Functioning until 2012, the trusts represented the lowest level of the health services pyramid and were designed to create conditions for equal and equal access to PHC services, while maintaining the principle of fair distribution [20]. The purpose of the Trusts was to share responsibilities with government clinics in fulfilling their government mandate.

Authors note the success of the Trusts in raising the additional capital needed to invest in new PHC operations and provide non-clinical services [21]. It often requires the purchase of equipment, which, in turn, goes through a complex bureaucratic process. It is indicated that the main reason for the stagnation in the financial development of the PHC service was connected precisely with the slowing down processes of public tenders. In this partnership, the Trusts have assumed the function of procuring the necessary funds in a procedure facilitated for private entities. This included both the purchase of equipment and the services of third-party organizations to ensure its maintenance and repair. This ensured competitive conditions and the choice of the best suppliers, avoiding bureaucratic obstacles. Trusts were more flexible in providing advanced training for medical personnel, and reducing the cost of services through qualitative and quantitative revision, and recalculation of procedures. According to O Mudyarabikwa, Andhra Pradesh Trusts' activities to improve the skills of medical staff reduced infant mortality from 77.5 to 23.6 per 1,000 live births between 1998 and 2006 [22]. However, the Trusts scheme has been criticized because business prioritization could reduce efficiency or omit quality control of healthcare delivery [23]. The reason may be precisely the business orientation of private structures in the face of increasing competition and diversity in the provision of PHC services. The authors note the lack of consensus in matters of control and monitoring of the activities of Trusts in order to ensure both financial stability and ensure the proper quality of services for the population [24]. The experience of the Trusts also showed that PPPs remained limited in the development and growth of their enterprises, and over time the private sector function in the Trust was transferred to local agencies. The authors also note that despite the independence in the purchase of equipment and its subsequent service, business structures have shown themselves to be more profit-oriented than interested in meeting the needs of patients. Thus, having overcome the barrier in the form of bureaucratic procedures, PPPs have increased the risks regarding the quality of service provision.

One of the expectations from PPP, according to the authors, is to reduce the cost of medical services through the flexible use of evidence-based best practices and rapid adaptation to changes in demand for services among patients. This meant focusing on the specialization of the Trusts, as primary surgical care [25], [26]. This expectation was little justified due to a misunderstanding of the pricing policy of PPP business managers, like calculation of the cost of treatment outcomes. In general, it is difficult to single out how and why PPP business participants fail in these projects. Their unconditional contribution to the development of new modern skills is noted, which, however, are difficult to adapt against the background of conservative foundations in traditional healthcare, which ensure the quality of the treatment provided.

Studies on information systems implementation reveal difficulties in the process of reforming the sustainability of hospitals, which requires major structural and financial adjustments. It relates to the development of appropriate legislation, the decentralization of hospital management to autonomous hospital boards, and the granting of legal, managerial and financial autonomy to hospitals. The effect of the transfer of PPP systems to the hospital database facilitated the work on reports, as well as planning and forecasting, however, the conditions for the functioning of PPP did not allow updating and / or improving existing processes, since the MO, as the property of the state, was subject to a unified algorithm. The authors note that the practice of privatizing objects for the functioning of PPP remains insufficiently studied, and retains a lot of uncertainty. The transfer of the main property into private hands will mean a decrease in social capital for the production of the public good, and will significantly increase the risks to the availability, achievability and acceptable quality of medical services [7], [19]. The involvement of PPPs at the PHC level, especially in rural areas, has been more successful through efficient management of underutilized health facilities and rapid adaptation to the demand for health services. Again, the negative aspects here were the lack of preventive measures, which are the main task of PHC. Prevention of diseases requires significant investment, however, reduces the number of consumers of expensive medical services, which attracts little business participants.

Studies on the effectiveness of PPP in the field of health education consider the experience of timely and competently informing target groups about the existing problem, ways to solve them with a detailed description of locations and contacts. We reviewed the work on oral hygiene coverage, where the target audience was schools, kindergartens, schoolchildren's parents, and the presentation of information took place in the form of active lectures, seminars, with detailed and systematic monitoring of the results. There is evidence of the work of PPP in the detection and treatment of socially significant diseases (tuberculosis, malaria and HIV / AIDS), where the work of the PPP was to correctly convey information to the population through IT services and an established telephone line [27]. As already mentioned, prevention is considered an unprofitable occupation among entrepreneurs, nevertheless, the authors note the positive effect of PPP activities in the form of competent management of the process of delivering knowledge to the target audience.

Publications on the activities of PPPs in providing educational services for medical professionals show various forms of interaction between public and private partners in the rational use of public clinical facilities and private teachers, or the involvement of professionals from public research centers on the basis of state or combined clinics.

Thus, our review showed that the practice of PPP is more effective than the separate functioning of the public and private sectors in health care. We reviewed the existing forms of partnership between the public and private sectors (Table 1).

Table 1 - The models of PPP

Model	Description	Expectations
Contract model	Profit / non-for-profit entity for deliver and/or management of medical services	The agreement allows the private partner to expand the volume of a certain type of service, and the competitive environment will create conditions for improving the skills of medical workers and improving equipment
Concession model	The private partner pays out a fixed / certain percentage amount periodically. It receives exclusive rights to manage, maintain the MO, and make investments for a period	The state retains the right to own the MO, while internal and external management is carried out entirely by the private partner

	specified by the contract.	
--	----------------------------	--

The effectiveness of PPP contract model presented as the transfer of management, control and production of services to NGO, and reaches from 21 to 41% for the provision of medical services in a single hospital and a network of clinics, respectively. () There is also evidence of a direct correlation between contracting and increased vitamin intake A and C by 19%. Concessions are represented by the transfer of the state order to a network of private clinics for the renewal of public medical organizations with the right to use their resources. The main challenges for the state from PPP activities remain an unclear monitoring system and reporting mechanism on the coverage and quality of services provided, and there are also doubts regarding the observance of patients' rights when the private sector offers them their services along with the state ones. Overall, we reviewed the world experience of PPP functioning in the field of basic PHC services, health education and promotion programs, as well as services for infectious diseases. Most PPP projects have contributed to education and health promotion initiatives and have been used to expand access and facilitate the delivery of prevention and treatment services to specific target groups. Table 2 shows the main barriers, which can be both at the initial stages and at the stages of project implementation, and are grouped by us into the following groups: education, management, human resources, financial resources and information systems.

Table 2 - Barriers and solutions for PPP activity

Barriers	Reasons	Solutions
Education	Lack of qualifications of private sector players in matters of diagnosis and treatment, as well as the level of uncertainty that accompanies the processes in healthcare. Lack of understanding of moral hazards in the production of health as a public good.	Improvement of trainings and seminars for representatives of the private sector on processes in healthcare, as well as private doctors on the application of the latest protocols and guidelines. Retraining based on the results and analysis of the needs of the organization.
Management	Lack of interaction between the public and private sectors in decision-making. Lack of a clear vision of the ultimate goal, and a clearly articulated strategic direction for PPP forms by the government. Lack of accountability and oversight mechanism, difficulties in coordinating sectors in the early stages, weak leadership.	Strong ensured coordination between partners in accordance with the mission of MO. Organization of regular meetings to support communication, strengthening and coordination of plans Building stronger bonds between partners Improving the regulatory framework for the activities of each form of PPP. Define clear delegation of responsibilities and create process indicators to initiate and maintain partnerships with private partners Determination of a joint strategy, strict management and effective management to achieve goals
Human resources	Lack of trust within PPPs, disagreements in power sharing within PPPs, limited private sector access to the healthcare market, lack of ability for private providers to accept non-clinical activities as management of the treatment process, reporting and statistical activities. Lack of perception of property by partners, clear disrespect and distrust of the public sector in relation to the private sector, and vice versa.	Creating good communications between PPP members Taking the problems of all members seriously Promoting positive attitudes between PPPs, especially at the initial stage Creating a mindset of change within a partnership Involving strong third parties in partnership Promoting respectful relationships in PPPs. Recognition of relationships and performance within a PPP. Supporting transparency across sectors to build trust
Finances	Lack of trust within PPPs, disagreements in power sharing within PPPs, limited private sector access to the healthcare market, lack of ability for private providers to accept non-clinical activities as management of the treatment process, reporting and statistical activities. Lack of perception of property by partners, clear disrespect and distrust of the public sector in relation to the private sector, and vice versa.	Introducing financial initiatives to motivate the private sector Ensuring the availability of sufficient funds Taking a Serious Approach to Sustainable PPP Financing Identification of alternative financial sources. Establish procedural requirements for the timely release of funds for a grant/reimbursement to a private partner [53] ▪ Creation of a payment financial system [27, 32, 46, 69]
Information technologies	Weak private sector skills in entering documentation of services rendered, lack of consistent communication between the public and private sectors due to	Adoption of certain information systems compatible with other MIs (public, private, PPP). Definition and adoption of operational strategy and processes, and their adaptation in IS

	differences in systems. As a result, it is difficult to provide reports on the work carried out and the results. Absence or lack of information exchange with other MOs, difficulty in planning and forecasting. Absence or insufficiency of indicators for PPP evaluation.	Using digitalization in operational processes and also in ensuring the continuity of compliance with protocols Ensuring continuity of care for patients through the strength of provider networks and defining policy and program actions.
Others	Low efficiency of the private sector in providing services to the vulnerable.	Ensuring the flexibility of the PPP model to adapt to changing circumstances. Incentives by political and public support.

Conclusion. Overall, the international experience of PPP reflects the visible benefits for improving the system of medical care and overcoming the limitations associated with financial, technical and personnel aspects. The flexible nature of PPPs provides a framework for developing and adapting existing structures to meet the specific needs of each project [14]. Examples demonstrate the creation of a sustainable financial system; capacity building and governance reforms in the public and private sectors; preventing windfalls in the growth of the private health sector; cost control and public health improvement; promotion of socio-economic development; improving the coverage, quality and infrastructure of PHC services; as well as an increase in demand for medical services [15].

REFERENCES

- 1 Czypionka T, Kraus M, Mayer S, Röhring G. Efficiency, ownership, and financing of hospitals: the case of Austria. *Health Care Manag Sci.* 2014;17(4):331-347.
- 2 Kalaiselvan V, Shukla S, Arora S, Shrivastava TP, Raghuvanshi RS. Public-private partnership (3Ps) in ensuring safe use of medicines: An Indian experience. *Front Public Health.* 2022 Aug 11;10:930696
- 3 Etemadi G, Rezayatmand R, Shaarbafchizadeh N. J Public-private partnership in Iranian hospitals: Challenges and opportunities. *Educ Health Promot.* 2022 Apr 28;11:145. doi: 10.4103/jehp.jehp_1646_20. eCollection 2022.
- 4 Ganapathy K, Das S, Reddy S, Thaploo V, Nazneen A, Kosuru A, Shankar Nag U. Digital Health Care in Public Private Partnership Mode. *Telemed J E Health.* 2021 Dec;27(12):1363-1371.
- 5 Ferdiana A, Cintyamina U, Azizatunnisa' L, Sunandar E, Probandari A. J Finding the right balance: implementation of public-private partnership in artemisinin-based combination therapy provision in Manokwari, Indonesia. *Pharm Policy Pract.* 2021 Nov 16;14(Suppl 1):90
- 6 Singer ME, Hack DC, Hanley DF Jr. The power of public-private partnership in medical technology innovation: Lessons from the development of FDA-cleared medical devices for assessment of concussion. *J Clin Transl Sci.* 2022 Mar 10;6(1):e42.
- 7 Aseete P, Barkley A, Katungi E, Ugen MA, Birachi E. Public-private partnership generates economic benefits to smallholder bean growers in Uganda. *Food Secur.* 2022 Aug 17:1-18.
- 8 Fanzo J, Shawar YR, Shyam T, Das S, Shiffman J. Challenges to Establish Effective Public-Private Partnerships to Address Malnutrition in All Its Forms. *Int J Health Policy Manag.* 2021 Dec 1;10(12):934-945
- 9 Patil S, Patil V, Tekkalaki B, Chate S, Patil NM. Public-Private Partnership (PPP) Model of Psychiatry Day Care Center in India: Its Challenges and Opportunities-A 2-Year Experience. *J Neurosci Rural Pract.* 2022 Aug 7;13(3):510-514
- 10 Sheeba . Agarwal A K, Rai S, Upreti M C, Srivastava A K. Day care as an innovative approach in psychiatry: analysis of Lucknow experience. *Indian J Psychiatry.* 2015;57(02):162-164
- 11 Killaspy H. Contemporary mental health rehabilitation. *East Asian Arch Psychiatry.* 2014;24(03):89-94
- 12 Kumar K. A public-private partnership based model for regulating out-of-pocket expenditures to strengthen primary care system. *Int J Health Plann Manage.* 2022 Sep;37(5):2964-2991
- 13 Kobashi Y, Shimazu Y, Sonoda Y, Saito H, Yoshida M, Tsubokura M. Maturing of public-private-people partnership (4P): Lessons from 4P for triple disaster and subsequently COVID-19 pandemic in Fukushima. *J Glob Health.* 2022 Jul 8;12:03028
- 14 Bose M, Dutta A. Health financing strategies to reduce out-of-pocket burden in India: a comparative study of three states. *BMC Health Serv Res.* 2018 Nov 3;18(1):830
- 15 Sajadi HS, Majdzadeh R. From primary health care to universal health coverage in the Islamic Republic of Iran: a journey of four decades. *Archives Iran Med.* 2019;22(5):262-268
- 16 Sutton BS. Evaluation of the public-private mix: how economics can contribute to tuberculosis control. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010 May;8(5):489-91
- 17 Asmri M, Almalki MJ, Fitzgerald G, Clark M. The public health care system and primary care services in Saudi Arabia: a system in transition. *East Mediterr Health J.* 2020;26(4):468-476
- 18 Manda J, Azzarri C, Feleke S, Kotu B, Claessens L, Bekunda M. Welfare impacts of smallholder farmers' participation in multiple output markets: Empirical evidence from Tanzania. *PLoS One.* 2021 May 6;16(5):e0250848
- 19 Kampfrath T, Cotten SW. The new collaborative path in medical device development: the medical device innovation consortium. *Clin Biochem.* 2013 Oct;46(15):1320-2
- 20 Demotes-Mainard J, Canet E, Segard L. Public-private partnership models in France and in Europe. *Therapie.* 2006 Jul-Aug;61(4):325-34, 313-23
- A. Milburn, The future of public-private partnerships. Birmingham. Speech to the Public Private Partnership (PPP) Forum Conference, pp. 15-16, 2004.
- 21 Oliver Mudyarabikwa et al., Public-private partnerships to improve primary healthcare surgeries: clarifying assumptions about the role of private provider activities. *Primary Health Care Research & Development*, т. 17, № 4, pp. 555-568, 2017.
- 22 J. Perrot, Bulletin of the World Health Organisation Different approaches to contracting in health systems. pp 859-866, 2016.

- 23 Yang J, Song L, Yao X, Cheng Q, Cheng Z, Xu K. Evaluating the Intention and Behaviour of Private Sector Participation in Healthcare Service Delivery via Public-Private Partnership: Evidence from China. *J Healthc Eng.* 2020 Jan 16;2020:5834532
- 24 Feng G, Hao S, Li X. Relationship Orientation, Justice Perception, and Opportunistic Behavior in PPP Projects: An Empirical Study From China. *Front Psychol.* 2021 Apr 1;12:635447
- 25 Piri L., Ghezavati V., Hafezalkotob A. Developing a new model for simultaneous scheduling of two grand projects based on game theory and solving the model with Benders decomposition. *Front. Eng. Manag.* 2020;9:18
- 26 Cui C.Y., Liu Y., Hope A., Wang J.P. Review of studies on the public private partnerships (PPP) for infrastructure projects. *Int. J. Proj. Manag.* 2018;36:773–794.

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.

Информация об авторах:

Смагулов Алибек Мухамеджанович Докторант Казахстанский медицинский университет ВШОЗ +7701112310 Alimuha88@mail.ru

Куракбаев Курал Куракбаевич Заведующий кафедры «Экономика здравоохранения и страховой медицины» Казахстанский медицинский университет ВШОЗ +77012126956 kurakbaev@ksph.kz

Баймаханов Абылай Ниятович Декан факультета постдипломного образования, КазНМУ имени С.Д.Асфендиярова +77017594017 baimakhanov.a@kaznmu.kz

Нурбақыт Ардақ Нурбақытқызы Профессор кафедры общественного здравоохранения, КазНМУ имени С.Д.Асфендиярова +77773938557 a.nurbakyt@kaznmu.kz

Авторлар туралы мәліметтер:

Смағұлов Әлібек Мұхамеджанұлы Докторант Қазақстан медициналық университеті ЖМДБ +7701112310 Alimuha88@mail.ru

Құрақбаев құрал Құрақбайұлы "Денсаулық сақтау және сақтандыру медицинасы экономикасы" кафедрасының меңгерушісі Қазақстан медициналық университеті ЖМЖМ + 77012126956 kurakbaev@ksph.kz

Баймаханов Абылай Ниятұлы дипломнан кейінгі білім беру факультетінің деканы, С. Д. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ +77017594017 baimakhanov.a@kaznmu.kz

Нұрбақыт Ардақ Нұрбақытқызы Қоғамдық денсаулық сақтау кафедрасының профессоры, С. Д. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ +77773938557 a.nurbakyt@kaznmu.kz

Information about authors:

Smagulov Alibek Mukhamedzhanovich Doctoral student Kazakhstan Medical University Higher School of Economics +7701112310 Alimuha88@mail.ru

Kurakbayev Kural Kurakbayevich Head of the Department of Economics of Healthcare and Insurance Medicine, Kazakhstan Medical University Higher School of Economics +77012126956 kurakbaev@ksph.kz

Baimakhanov Ablay Niyatovich Dean of the Faculty of Postgraduate Education, KazNMU named after S.D.Asfendiyarov +77017594017 baimakhanov.a@kaznmu.kz

Nurbakyt Ardak Nurbakytkyzy Professor of the Department of Public Health, KazNMU named after S.D.Asfendiyarov +77773938557 a.nurbakyt@kaznmu.kz

Получена: 03.01.2024 Принята: 15.05.2024 Опубликовано online: 29.06.2024

УДК 615.451.16:582.28

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.58.79.027](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.58.79.027)

К.Т. Раганина¹, М.И. Тлеубаева¹, М.А.Жандабаева¹, А.Е.Кусниева¹, Э.Н. Капсалямова¹, Г.Б. Курмангалиева¹, М.В. Смагулова, Ш.Т. Амергалиева¹

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

ВЛИЯНИЕ МЕТОДОВ ЭКСТРАГИРОВАНИЯ ГРИБА ЧАГА (INONOTUS OBLIQUUS) НА ПОЛУЧЕНИЕ ЭКСТРАКТОВ С БОЛЕЕ ВЫСОКИМ СОДЕРЖАНИЕМ БАВ

Резюме: В статье показано получение экстрактов из лекарственного растительного сырья - гриб чага (Inonotus obliquus) разными методами: CO₂ на условиях до критической экстракции и ультразвуковой метод. Перечислены преимущества обоих методов экстракции. Методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием определён компонентный состав полученных экстрактов гриба чага (Inonotus obliquus): у экстракта, полученного ультразвуковым методом выявлено 66 соединений, у CO₂ экстракта - 45 наименования. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии определен в УЗ экстракте Чаги (Inonotus obliquus) содержание Quercetin и Rutin. Концентрация Rutin в экстракте составляет 0,438 мг/л. Концентрация Quercetin в экстракте составляет 0,779 мг/л.

Ключевые слова: растительное сырье, гриб чага, экстракт, CO₂ экстракция, ультразвуковая экстракция, газовая хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография, БАВ.

К.Т. Раганина¹, М.И. Тлеубаева¹, М.А.Жандабаева¹, А.Е.Кусниева¹, Э.Н. Капсалямова¹, Г.Б. Курмангалиева¹, М.В. Смагулова, Ш.Т. Амергалиева¹

¹С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы

ББЗ ҚҰРАМЫ ЖОҒАРЫ СЫҒЫНДЫСЫН АЛУ ҮШІН ЧАГА САҢЫРАУҚҰЛАҒЫН (Inonotus obliquus) ЭКСТРАГИРЛЕУ ӘДІСТЕРІ

Түйін: Мақалада дәрілік өсімдік шикізатынан, чага саңырауқұлағынан (Inonotus obliquus), әртүрлі әдістермен сығындыларды алу тәсілдері көрсетілген: CO₂ сынға дейінгі шарттарда және ультрадыбыстық әдіс. Екі экстракция әдісінің артықшылықтары келтірілген. Масс-спектрометриялық детекторы бар газ хроматографиясы әдісімен алынған чага саңырауқұлағы сығындыларының компоненттік құрамы анықталды (Inonotus obliquus): ультрадыбыстық әдіспен алынған сығындыда 66 қосылыс, CO₂ сығындысында 45 қосылыс анықталды. Жоғары тиімді сұйық хроматография әдісімен чага сығындысында (Inonotus obliquus) Quercetin және Rutin концентрациясы анықталды. Рутиннің концентрациясы 0,438 мг / л құрайды. Quercetin концентрациясы 0,779 мг/л құрайды.

Түйінді сөздер: өсімдік шикізаты, чага саңырауқұлағы, сығынды, CO₂ экстракциясы, ультрадыбыстық экстракция, газ хроматографиясы, жоғары тиімді сұйық хроматография, ББЗ.

К.Т. Raganina¹, M.I. Tleubayeva¹, M.A. Zhandabayeva¹, A.E. Kusnieva¹, E.N. Kapsalyamova¹, G.B. Kurmangalieva¹, M. V. Smagulova, Sh.T. Amergaliyeva¹

¹ Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

CHAGA MUSHROOM (Inonotus obliquus) EXTRACTION METHODS FOR OBTAINING AN EXTRACT WITH A HIGH CONTENT OF BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCES

Resume: The article shows the production of extracts from medicinal plant raw material - chaga mushroom (Inonotus obliquus) by different methods: CO₂ on conditions up to critical extraction and ultrasound method. The advantages of both extraction methods are listed. The component composition of the obtained extracts of chaga mushroom (Inonotus obliquus) was determined by gas chromatography with mass spectrometric detection: 66 compounds were detected in the extract obtained by ultrasound, 45 names in the CO₂ extract. The content of Quercetin and Rutin in the ultrasonic extract of Chaga (Inonotus obliquus) was determined by high-performance liquid chromatography. The concentration of Rutin in the extract is 0.438 mg/l. The concentration of Quercetin in the extract is 0.779 mg/l.

Keywords: plant raw materials, chaga mushroom, extract, CO₂ extraction, ultrasonic extraction, gas chromatography, high-performance liquid chromatography, BAS.

Введение. Растения являются богатым источником биологически активных веществ (БАВ), которые оказывают мягкое специфическое действие даже в малых количествах за счет содержания синергичных растительных комплексов при сохранении неизменной нативной структуры. С этой точки зрения лекарственные растения представляют интерес для получения препаратов растительного происхождения лечебно-профилактического направления [1].

Гриб Чага (Inonotus obliquus) - это небольшой гриб, который растет на березах и других деревьях в северных регионах Европы, Азии и Северной Америки. Этот гриб, также известный как "Чаговик", давно используется в народной медицине и имеет репутацию "гриба-целителя". Этот необычный на вид гриб имеет черный, похожий на древесный уголь внешний вид и используется в традиционной народной медицине. В народной медицине экстракты чаги (Inonotus obliquus) использовались для лечения рака, а также заболеваний желудка и печени [2].

Чага выпускается в различных формах, включая чаи, экстракты и пищевые добавки. Исследования экстрактов чаги (*Inonotus obliquus*) из различных регионов мира показали, что они состоят из биологически активных соединений, таких как терпеноиды, флавоноиды, полисахариды, жирные кислоты и др [3], что определяет широкий спектр фармакологических эффектов таких, как антиоксидантный, противовирусный, противодиабетический, противопаразитарный, антинейровоспалительный, анантиконцерогенный, противоартритный и противовоспалительный [4,5,6,7,8]. Кверцетин, растительный флавонол, обладает многими физиологическими активностями, такими как антиоксидант и поглотитель свободных радикалов [9], ингибитор iNOS-синтазы [10], ингибитор ксантиноксидазы [11, 12], снижение имобилизации лейкоцитов [13] и модуляция экспрессии генов [14, 15]. Многочисленные исследования показали, что кверцетин используется для лечения различных заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца [16], диабет [17] и рак [18, 19].

Для получения экстракта с высоким содержанием БАВ могут быть использованы различные методы экстракции. Выбор методов экстракции гриба чаги (*Inonotus obliquus*) может варьироваться в зависимости от таких факторов, как предполагаемое использование, выход БАВ.

Извлечение горячей водой один из самых традиционных методов экстракции гриба чаги (*Inonotus obliquus*). Горячая вода используется для извлечения водорастворимых соединений, в том числе полисахаридов [20]. Для извлечения из сырья биологически активных соединений, таких как тритерпеноиды в качестве экстрагента используется этанол. Метанол же может быть использован для извлечения широкого спектра биологически активных соединений, включая фенольные соединения [21].

Большинство исследований по изучению компонентного состава экстрактов чаги (*Inonotus obliquus*) фракционировали БАВ из биомассы с использованием таких растворителей, как петролейный эфир, дихлорметан или метанол. Данные растворители являются эффективными по извлечению веществ из растительного сырья, однако требуют обязательной отгонки, так как они токсичны и появляется все больше данных по поводу воздействия использования и утилизации органических растворителей на окружающую среду [22,23]. Поэтому существует очевидная потребность в экологически чистых технологиях извлечения БАВ из растительного сырья [24].

Экстракция с помощью ультразвука является известным методом, который использует высокочастотные звуковые волны для разрушения клеточных стенок и высвобождения соединений из сырья. При этом создаются кавитационные пузырьки в экстракционном растворителе, что помогает разрушать клеточные стенки и усиливать высвобождение биологически активных соединений. Ультразвуковая экстракция известна своей способностью эффективно высвобождать биологически активные соединения из сырья, что делает ее ценным методом получения экстрактов для различных применений [25].

В последние годы все больший интерес вызывают устойчивые методы переработки растительного сырья. Сверхкритическая жидкостная экстракция, использующая относительно безвредные растворители в их сверхкритическом состоянии, уже широко применяется для извлечения различных компонентов из растительного сырья [26]. В частности, высокая селективность, инертность, низкая токсичность и настраиваемые свойства сверх- и докритического диоксида углерода позволяют извлекать целевые соединения из материала образца без изменения его структуры или образования отходов растворителя. Тритерпеноиды относятся к числу компонентов, которые могут быть извлечены с помощью CO₂ экстракции из различных образцов матрицы. Они были извлечены из съедобных растений [27], лекарственных растений [28], грибов [29] и древесины [30]. CO₂ - это состояние диоксида углерода, которое сочетает в себе свойства как газа, так и жидкости и часто используется в процессах экстракции, поскольку является безопасным и эффективным растворителем. Сверхкритическая CO₂-экстракция известна своей способностью избирательно извлекать определенные соединения из гриба чаги (*Inonotus obliquus*), сохраняя при этом их биологическую активность. CO₂ экстракция считается безопасным и экологически чистым методом экстракции [31,32].

Учитывая сказанное, целью настоящего исследования явилось выбор оптимального метода экстрагирования для извлечения максимального БАВ из исследуемого объекта.

Материалы и методы. В качестве исследуемого материала взяты высушенный гриб чага (*Inonotus obliquus*) в измельченном состоянии, в виде порошка, который зарегистрирован на территории Казахстан под номером KZ.16.01.78.003.E.005018.09.15 регистрационного удостоверения и является биологически активной добавкой к пище.

Для выбора оптимального метода экстрагирования, способного обеспечить максимальный выход биологически активных веществ, использованы методы CO₂ и ультразвуковой экстракции.

Экстракт был получен докритической CO₂-экстракцией в ТОО «Производитель лекарственных препаратов «Жанарфарм» на установке УУПЭ-5л. В качестве экстрагента использовалась жидкая углекислота по ГОСТ 8050-85. Увеличение площади контакта экстрагируемого сырья с экстрагентом, жидким CO₂, осуществлялось путем дополнительного дробления.

Были установлены следующие параметры:

Экстракционная масса составляла – 2000,0;

рабочее давление 57-65 кгс/см², температура экстракции – 18-23°С,

время экстракции 1 загрузка 8 часов,

Выход чистого экстракта составил 5,0г. или 0,25% в соотношении к массе загруженного сырья.

Экстракт чаги методом ультразвуковой экстракции получали в ТОО «ПФК «Элеас» на Ультразвуковом очистителе ВТХ-600. Экстрагентом был определен – раствор этанола в концентрации 60%. Сырье взяли в соотношении 1:10. Ультразвуковую экстракцию гриба чага (*Inonotus obliquus*) проводили в течение 15 минут при 20 градусов по Цельсию. Выход составил 100,0.

Полученные извлечения непосредственно использовали для хроматографирования. Методом исследования явился метод хромато-масс-спектрометрии (7890А/5975С) на базе КазНУ им. Аль-Фараби в центре физико-химических методов исследования и анализа. Условия хроматографирования:

Колонка капиллярная кварцевая, размером 30 m L × 0,25 mm ID × 0,25 μm (SLB-5MS);

Скорость газа-носителя (гелий) – 1,0 мл/мин;

Температура колонки от +40 С° (изотерма 0 мин) до 280 С° (изотерма 5 мин), со скоростью подъема температуры 5 град/мин;

Температура испарителя + 280 С°;

Температура ионного источника + 200 С°;

Температура интерфейса + 250 С°;

Напряжение на детекторе – 0,88кВ;

Поток эмиссии – 60 μА;

Объем пробы – 0,5 μл;

Диапазон сканирования от m/z 34 – 850 Da, (скорость сканирования 1666/0,3 сек).

Время анализа 53 минут.

Идентификацию компонентов проводили путём сравнения масс-спектров с таковыми, имеющимися в распоряжении электронной библиотеки Wiley 7th edition и NIST 02.

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.

Экстракт полученный методом ультразвуковой экстракции на содержание флавоноидов исследовали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на жидкостном хроматографе (Shimadzu LC-40) на базе ТОО «Научно-исследовательского института природных продуктов и технологий». Условия хроматографирования были следующими:

Колонка хроматографическая типа C18 размером L × 25 см, ID × 4,6 мм и толщиной пленки 5 мкм

Скорость ацетонитрила и 1% уксусной кислоты в воде в соотношениях 1 мл/мин. в разных соотношениях.

Температура ввода пробы - 280°С.

Объем образца - 10 мкл,

Разделение осуществлялось с использованием

Для управления системой жидкостной хроматографии, а также для регистрации и обработки полученных результатов и данных использовалось программное обеспечение Shimadzu LabSolutions. Обработка данных включала определение времени удерживания и площадей пиков.

Результаты и обсуждение. Хроматограммы, полученные при хроматографировании образцов представлены на рисунках 1-2. На рисунке 1, хроматограмма СО₂ экстракта чаги (*Inonotus obliquus*), полученного в докритических условиях идентифицировано 45 соединений - это жирные кислоты, терпены и другие. По пикам видно, что доминирует 2 основных компонента, со временем удерживания 42 мин. и 52 мин., найденные вещества являются 9-Октадеценовая кислота и гамма-лактон.

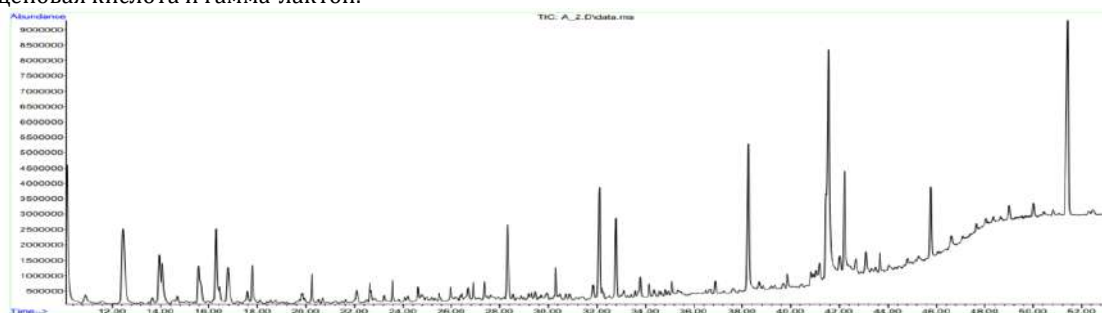


Рисунок 1 – Хроматограмма анализа экстракта Чага (*Inonotus obliquus*), полученный СО₂ экстракцией на аппарате УУПЭ-5л

Процентное содержание составляет 17,32% 9-октадеценовой кислоты, также называемой олеиновой кислотой, и 11,74% γ-лактон-сложный эфир. Стоит отметить, что среди терпенов в СО₂ экстракте, определены сквален в минимальной дозе, 0,61%, туйон – 0,66%, карвон – 0,74 (органическое соединение, которое представляет собой монотерпен и естественный ароматический компонент), цис-вербенол – 2,10%, фитол – 0,53% и другие. А также с показателем 2,29% - нигрозин, краситель черного цвета, что дает, соответственно, черный цвет самому грибу. Суммарно терпеноиды составили в экстракте 14,81%.

На хроматограмме экстракта чаги (*Inonotus obliquus*), полученного ультразвуковым методом, выявлено 66 наименований БАВ и наблюдается большее количество органических веществ (рисунок 2).

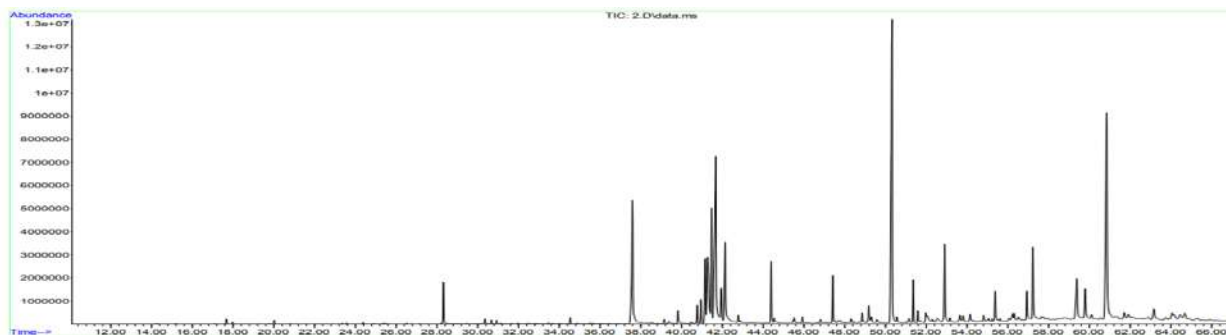


Рисунок 2 – Хроматограмма экстракта Чага (*Inonotus obliquus*), полученный методом ультразвука на аппарате ВТХ-600

В области от 1 до 40 минут у ультразвукового экстракта чаги (*Inonotus obliquus*) определены в основном терпены, карбоновые кислоты. От 40 минуты выявлены ненасыщенные жиры и их производные, этиловые эфиры, алканы, фитостерины, спирты и токоферолы. На 50,32 минуте было идентифицирован Нонакозан с показателем 17,87%. С показателем 14,24% на 60,85 минуте был обнаружен α -ситостерол, что является фитостерином, а также показывая процентное содержание в 12,95 единиц был найден 9,12-октадикадиеновая кислота (ненасыщенная жирная кислота).

В данной же пробе, среди терпенов определены следующие наименования: туйон – 0,26%, карвон – 0,05%, фитол – 0,53%, сквален – 1,32% и другие, что в сумме составило не более 5%. Среди алканов были идентифицированы: нонакозан – 17,87%, гексакозан – 2,44%, гептакозан – 1,61%, тетратетраконтан – 1,21% и другие. Хотелось бы добавить, что именно в ультразвуковом экстракте идентифицировались α -токоферол – 0,37%, α -токоферолхинон – 1,23%, витамин Е – 3,02%, которые являются антиоксидантами. Фитостерины: α -ситостерол – 14,24%, кампестерол – 2,93%, стигмастерол – 1,84%. Необходимо отметить, что при CO₂ экстракции не были обнаружены алканы, в то время, как в УЗ экстракте - выявилось 22%.

Несмотря на разность методов получения экстрактов, имеются биологические активные вещества, которые были идентифицированы в обоих пробах. В таблице 1 представлены вещества, идентифицированные в обоих экстрактах.

Таблица 1 - Содержание БАВ, идентифицированные в обоих экстрактах гриба чаги (*Inonotus obliquus*)

№	Соединение	CO ₂ экстракт		Ультразвуковой экстракт	
		Вероятность идентификации, %	Процентное содержание, %	Вероятность идентификации, %	Процентное содержание, %
	Thujone	72	0,66	92	0,26
	Carvone	86	0,74	77	0,05
	Ethyl 9,12,15-octadecatrienoate	89	1,03	84	2,01
	Phytol	85	0,53	90	0,53
	Squalene	72	0,61	95	1,32
	9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-	92	17,32	93	12,95
	9,12,15-Octadecatrienoic acid, (Z,Z,Z)-	80	1,44	93	4,66

Идентифицированные химические соединения имеют несколько общих черт:

большинство идентифицированных соединения связаны с жирными кислотами или являются производными жирных кислот;

некоторые из этих соединений обладают ароматическими свойствами.

Многие вещества, выделенные из гриба чага (*Inonotus obliquus*) имеют потенциал антиканцерогенной активности, например, каратиноиды (Squalene), стеролы и ненасыщенные жирные кислоты, такие как 9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)- и 9,12,15-Octadecatrienoic acid, (Z,Z,Z)-, которые были предметом исследований механизма подавления роста раковых клеток [33].

На рисунке 3 представлена хроматограмма УЗ экстракта Чаги (*Inonotus obliquus*) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с использованием ацетонитрила-1% уксусной кислоты в качестве жидкого носителя и стандартов Quercetin и Rutin.

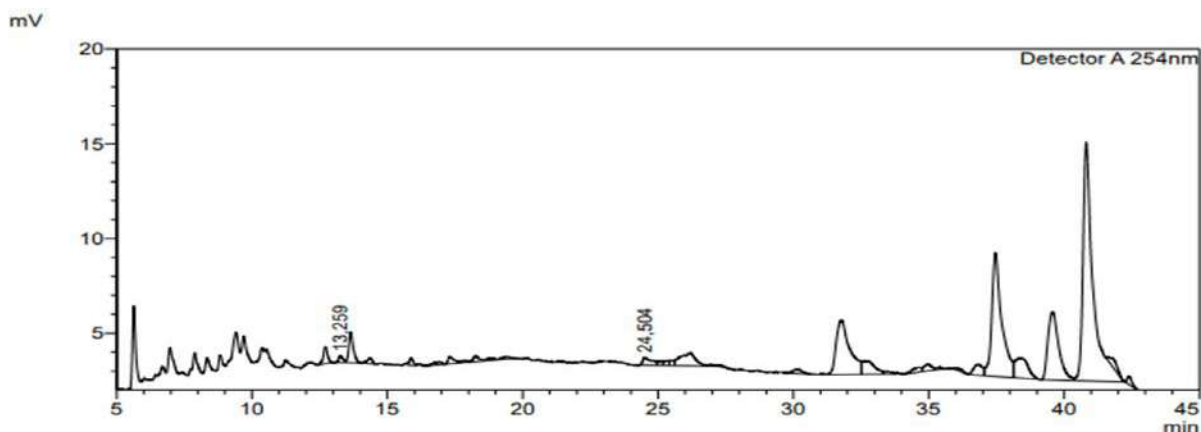


Рисунок 3 – Хроматограмма ВЭЖХ экстракта Чага (*Inonotus obliquus*), полученный методом ультразвука на аппарате ВТХ-600

Результаты анализа показывают, что в экстракте Чага растения содержится Quercetin и Rutin. Концентрация Rutin в экстракте составляет 0,438 мг/л. Концентрация Quercetin в экстракте составляет 0,779 мг/л.

Заключение

Сопоставление ультразвуковой и до критичной CO₂ экстракций определило, что ультразвуковая экстракция более перспективна, так как при воздействии ультразвуком на чагу (*Inonotus obliquus*) в течение 15 мин получено большее количество соединений (66 соединений) по сравнению с восьмичасовой докритической CO₂ экстракцией (45 веществ). Выход экстракта при ультразвуковом методе экстрагирования выше (100, 0), чем у докритической CO₂ экстракции (5,0 г.).

В исследуемых экстрактах гриба чаги (*Inonotus obliquus*) установлен компонентный состав (каротиноиды, токоферолы, жирные кислоты, стерины, терпеноиды). Эксперимент показал, что ультразвуковой экстракт чаги (*Inonotus obliquus*) содержит наибольшее количество Нонакозана с показателем 17,87%, антиоксидантов - 4,62%. В CO₂ экстракте соединения алканов не выявлены, однако выход терпенов выше - 14,81%.

Не смотря на разность параметров экстрагирования идентифицированы общие вещества, выделенные в обоих экстрактах (фитол, сквален, ненасыщенные жирные кислоты и др.) практически в одинаковых количествах.

Результаты анализа ВЭЖХ показывают, что в экстракте растения Чага присутствуют соединения Quercetin и Rutin. Концентрация Rutin составляет 0,438 мг/л, а Quercetin - 0,779 мг/л.

Полученные данные подтверждают эффективность ультразвуковой экстракции для извлечения богатого компонентного состава из гриба чаги (*Inonotus obliquus*), а также позволяют выявить ключевые соединения, такие как нонакозан, антиоксиданты, Quercetin и Rutin.

Таким образом, результаты подтверждают, что выбор растворителей и методов экстрагирования существенно влияет на качество и состав экстракта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Oulahal N, Degraeve P. Phenolic-Rich Plant Extracts With Antimicrobial Activity: An Alternative to Food Preservatives and Biocides? *Front Microbiol.* 2022;Jan 4.
- 2 Szychowski KA, Skóra B, Pomianek T, Gmiński J. *Inonotus obliquus* - from folk medicine to clinical use. *J Tradit Complement Med.* 2020 Aug 22;11(4):293-302. doi: 10.1016/j.jtcme.2020.08.003. PMID: 34195023; PMCID: PMC8240111.
- 3 Szychowski, K.A.; Skóra, B.; Pomianek, T.; Gmiński, J. *Inonotus Obliquus*—From Folk Medicine to Clinical Use. *J. Tradit. Complement. Med.* 2021;11:293–302.
- 4 Amira Abugomaa, Mohamed Elbadawy, Yusuke Ishihara, Haru Yamamoto, Masahiro Kaneda, Hideyuki Yamawaki, Yuta Shinohara, Tatsuya Usui and Kazuaki Sasaki Anti-cancer activity of Chaga, mushroom (*Inonotus obliquus*) against dog ladder cancer organoids. *Front. Pharmacol.*, 19 April 2023; *Sec. Pharmacology of Anti-Cancer Drugs (14)* - 2023 | <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1159516>
- 5 Kou, R.-W.; Han, R.; Gao, Y.-Q.; Li, D.; Yin, X.; Gao, J.-M. Anti-Neuroinflammatory Polyoxygenated Lanostanoids from Chaga Mushroom *Inonotus obliquus*. *Phytochemistry* 2021;184:112647.
- 6 Wontcheu Fotso YA, Ghazi S, Belkaid A, Soucy J, Tremblay L, Lamarre S, Clarisse O, Touaibia M. Extraction, Chemical Composition, Antiradical Capacity, and Photoprotective Effect of *Inonotus obliquus* from Eastern Canada. *Nutraceuticals.* 2023; 3(3):380-402. <https://doi.org/10.3390/nutraceuticals3030029>
- 7 Wontcheu Fotso YA, Ghazi S, Belkaid A, Soucy J, Tremblay L, Lamarre S, Clarisse O, Touaibia M. Extraction, Chemical Composition, Antiradical Capacity, and Photoprotective Effect of *Inonotus obliquus* from Eastern Canada. *Nutraceuticals.* 2023; 3(3):380-402. <https://doi.org/10.3390/nutraceuticals3030029>
- 8 Nigam, Ashwini & Singh, Manoj & Gour, Jalaj & Kumar, Manish & Pratap, Vinay & Kumar, Parikshit. (2021). Evaluation of Antioxidant Potential of *Hedychium spicatum* Rhizome Extracts from Bhowali Region, Uttarakhand, India. *SSR Institute of International Journal of Life Sciences.* 7.10.21276/SSR-IIJLS.2021.7.6.
- 9 Islam MS, Quispe C, Hossain R, Islam MT, Al-Harrasi A, Al-Rawahi A, Martorell M, Mamurova A, Seilkhan A, Altybaeva N, et al. Neuropharmacological effects of quercetin: a literature-based review. *Front Pharmacol.* 2021;12:665031.
- 10 Shutenko Z, Henry Y, Pinard E, Seylaz J, Potier P, Berthet F, Girard P, Sercombe R. Influence of the antioxidant quercetin in vivo on the level of nitric oxide determined by electron paramagnetic resonance in rat brain during global ischemia and reperfusion. *Biochem Pharmacol.* 1999;57(2):199–208.

- 11 Chang W-S, Lee Y, Lu F, Chiang H-C. Inhibitory effects of flavonoids on xanthine oxidase. *Anticancer Res.* 1993;13(6A):2165–70.
- 12 Iio M, Ono Y, Kai S. FUKUMOTO M: Effects of flavonoids on xanthine oxidation as well as on cytochrome c reduction by milk xanthine oxidase. *J Nutr Sci Vitaminol.* 1986;32(6):635–42.
- 13 Friesenecker B, Tsai A, Allegra C, Intaglietta M. Oral administration of purified micronized flavonoid fraction suppresses leukocyte adhesion in ischemia-reperfusion injury: in vivo observations in the hamster skin fold. *J Vasc Res.* 1994;14(1–2):50–5.
- 14 Mandel S, Weinreb O, Amit T, Youdim MB. Cell signaling pathways in the neuroprotective actions of the green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate: implications for neurodegenerative diseases. *J Neurochem.* 2004;88(6):1555–69.
- 15 Rahman A, Hadi SM, Parish JH. Complexes involving quercetin, DNA and Cu(II). *Carcinogenesis.* 1990;11(11):2001–3.
- 16 Arai Y, Watanabe S, Kimira M, Shimoi K, Mochizuki R, Kinae N. Dietary intakes of flavonols, flavones and isoflavones by Japanese women and the inverse correlation between quercetin intake and plasma LDL cholesterol concentration. *J Nutr.* 2000;130(9):2243–50.
- 17 Costantino L, Rastelli G, Gamberini MC, Vinson JA, Bose P, Iannone A, Staffieri M, Antolini L, Del Corso A, Mura U. 1-Benzopyran-4-one antioxidants as aldose reductase inhibitors. *J Med Chem.* 1999;42(11):1881–93.
- 18 Soobrattee MA, Bahorun T, Aruoma OI. Chemopreventive actions of polyphenolic compounds in cancer. *BioFactors.* 2006;27(1–4):19–35.
- 19 Fotsis T, Pepper MS, Aktas E, Breit S, Rasku S, Adlercreutz H, Wähälä K, Montesano R, Schweigerer L. Flavonoids, dietary-derived inhibitors of cell proliferation and in vitro angiogenesis. *Can Res.* 1997;57(14):2916–21.
- 20 №RU2438685 C2 «Способ получения экстрактов гриба Чага» Кузнецова О.Ю., Сысоева М.А., Носов А.И., 2010 г.
- 21 № RU2438685 C1 «Способ получения экстракта из березового гриба Чага» Сысоева М.А., Харина М.В., 2010 г.
- 22 Majid Halimi Khalilabad, Mohabat Nadaf Chemical Profile of Ferula Gummosa Growing in the Saluk Protected Area of Iran and Comparing the Results with Other Habitats. *Progress in Chemical and Biochemical Research.* 2023;6(4):277–291.
- 23 Santos, S.A.O.; Vilela, C.; Domingues, R.M.A.; Oliveira, C.S.D.; Villaverde, J.J.; Freire, C.S.R.; Neto, C.P.; Silvestre, A.J.D. Secondary metabolites from *Eucalyptus grandis* wood cultivated in Portugal, Brazil and South Africa. *Ind. Crops Prod.* 2017;95:357–364.
- 24 Джавахян М.А., Прожогина Ю.Э., Павельева О.К., Каленикова Е.И. Природные глубокие эвтектические растворители как альтернативные экстрагенты флавоноидов из растительного сбора седативного действия. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2022;11(3):75–83. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-3-75-83>
- 25 №RU2341277 C1 патента «Способ получения спиртового экстракта Чаги» Сысоева М.А., Хабибрахманова В.Р., Гамаюрова В.С., Юмаева Л.Р., Зиятдинова Г.К., Будников Г.К., 2007 г.
- 26 Tyśkiewicz K, Konkol M, Rój E. The Application of Supercritical Fluid Extraction in Phenolic Compounds Isolation from Natural Plant Materials. *Molecules.* 2018 Oct 12;23(10):2625. doi: 10.3390/molecules23102625.
- 27 Dikshit S, Bubna S, Gupta A, Kumar P. Advances in various techniques for isolation and purification of sterols. *J Food Sci Technol.* 2020 Jul;57(7):2393–2403. doi: 10.1007/s13197-019-04209-3.
- 28 Huynh N, Beltrame G, Tarvainen M, Suomela J-P, Yang B. Supercritical CO2 Extraction of Triterpenoids from Chaga Sterile Conk of *Inonotus obliquus*. *Molecules.* 2022; 27(6):1880. <https://doi.org/10.3390/molecules27061880>
- 29 Cláudia F. Almeida, Yaidelin A. Manrique, J. Carlos B. Lopes, Fernando G. Martins, Madalena M. Dias, Recovery of ergosterol from *Agaricus bisporus* mushrooms via supercritical fluid extraction: A response surface methodology optimization. *Heliyon.* 2023;e21943.
- 30 Vítor H. Rodrigues, Inês Portugal, Carlos M. Silva, Experimental optimization of the supercritical fluid extraction of triterpenoids from *Acacia dealbata* Link. Leaves, Separation and Purification Technology, Volume 306, Part A, 2023,122637,ISSN 1383-5866.
- 31 №RU2343930 C1 патента «Способ получения водных экстрактов Чаги» Сысоева М.А., Хабибрахманова В.Р., Гамаюрова В.С., Юмаева Л.Р., 2007г.
- 32 Huynh, N.; Beltrame, G.; Tarvainen, M.; Suomela, J.-P.; Yang, B. Supercritical CO2 Extraction of Triterpenoids from Chaga Sterile Conk of *Inonotus obliquus*. *Molecules* 2022;27:1880.
- 33 NU Olivia. Phytochemical profiling and GC-MS analysis of aqueous methanol fraction of *Hibiscus asper* leaves, *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2021;5(9): 3977–3986.

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 К.Т. – к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической технологии НАО «КазНМУ», Алматы, Казахстан, тел. 87017259572

Тлеубаева М.И. – PhD, доцент кафедры организации, управления и экономики фармации и клинической фармации НАО «КазНМУ», г. Алматы, Республика Казахстан, тел. 87072740360

Кусниева А.Е. – Кандидат химических наук, доктор Ph.D., по специальности – химия высокомолекулярных соединений, доцент кафедры «Инженерных дисциплин и надлежащих практик», НАО «КазНМУ», г. Алматы, Республика Казахстан, тел. 87013401348

Капсалямова Э.Н. – кандидат фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической технологии, НАО «КазНМУ», г. Алматы, Республика Казахстан, тел. 87783131111

Курмангалиева Г.Б. – Ассистент кафедры фармацевтической технологии, магистр технических наук, НАО «КазНМУ», г. Алматы, Республика Казахстан, тел. 87471337609

Смагулова М.В. – Лектор кафедры фармацевтической технологии, НАО «КазНМУ», г. Алматы, Республика Казахстан, тел. 87017438057

Амергалиева Ш.Т. – магистрант 2-го курса по специальности Технология фармацевтического производства НАО «КазНМУ», тел. 87072915124

Авторлар туралы мәліметтер:

Раганина Қ.Т. - Фарм.ғ.к., фармацевтикалық технология кафедрасының доценті, "ҚазҰМУ" КЕАҚ, Алматы, Қазақстан, тел. 87017259572

Тлеубаева М.И. – PhD, Фармацияның ұйымдастырылуы, басқарылуы және экономикасы және клиникалық фармация кафедрасының доценті "ҚазҰМУ" КЕАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы, тел. 87072740360

Құсниева А. Е. – жоғары молекулалық қосылыстар химиясы мамандығы бойынша химия ғылымдарының кандидаты, п.ғ.д., инженерлік пәндер және тиісті практикалар кафедрасының доценті "ҚазҰМУ" КЕАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы, тел. 87013401348

Капсалямова Э.Н. – Фармацевтика ғылымдарының кандидаты, фармацевтикалық технология кафедрасының профессоры, "ҚазҰМУ" КЕАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы, тел. 87783131111

Құрманғалиева Г.Б. – фармацевтикалық технология кафедрасының ассистенті, техника ғылымдарының магистрі, "ҚазҰМУ" КЕАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы, тел. 87471337609

Смагулова М.В. – фармацевтикалық технология кафедрасының лекторы, "ҚазҰМУ" КЕАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы, тел. 87017438057

Амергалиева Ш.Т. - "ҚазҰМУ" КЕАҚ, фармацевтикалық өндіріс технологиясы мамандығы бойынша 2-курс магистранты, тел. 87072915124

Information about the authors:

Raganina K.T. – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Technology of NJSC “KazNMU”, Almaty, Kazakhstan, tel. 87017259572

Tleubaeva M.I. – PhD, Associate Professor of the Department of Organization, Management and Economics of Pharmacy and Clinical Pharmacy of NJSC “KazNMU”, Almaty, Kazakhstan, tel. 87072740360

Kusnieva A.E. – Candidate of Chemical Sciences, Doctor of Ph.D., specialty – Chemistry of high molecular compounds, Associate Professor of the Department of Engineering Disciplines and Good Practices, NJSC “KazNMU”, Almaty, Kazakhstan, tel. 87013401348

Kapsalyamova E.N. – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Professor of the Department of Pharmaceutical Technology, NJSC “KazNMU”, Almaty, Kazakhstan, tel. 87783131111

Kurmangalieva G.B. – Assistant of the Department of Pharmaceutical Technology, Master of Technical Sciences, NJSC “KazNMU”, Almaty, Kazakhstan, tel. 87471337609

Smagulova M.V. – Lecturer of the Department of Pharmaceutical Technology, NJSC “KazNMU”, Almaty, Kazakhstan, tel. 87017438057

Amergaliyeva Sh.T. – 2nd year undergraduate student in the specialty Pharmaceutical manufacturing technology of NJSC “KazNMU”, Almaty, Kazakhstan, tel. 87072915124

Получена: 15.03.2024 Принята: 16.05.2024 Опубликовано online: 29.06.2024

УДК 615.454.1:582.663

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.79.33.028](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.79.33.028)

А.Г. Бейсеханова, М.Р. Самахунова, А.Б. Ергалиева, М.Ж. Кизатова

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

РАЗРАБОТКА СОСТАВА МАЗИ С МАСЛОМ АМАРАНТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОЖНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Резюме: В статье представлен обзор возможности использования в фармации и в медицине представителей рода амаранта, как источника биологически активных соединений. Наличие в амаранте ценных биологических активных веществ определяет перспективность его использования в кожных заболеваниях таких как псориаз, а также в качестве сырья для получения мази. Одной из важных задач в области фармацевтики является рациональное использование лекарственных растений. В работе представлены результаты исследования мази с использованием амарантового масла, которое, как известно, обладает противовоспалительным и успокаивающим действием за счет содержания значительным количеством сквалена, витаминов и других биологических активных веществ. В данной статье представлены результаты хроматографического анализа амарантового масла, 5 моделей мази с разным составом и дана их оценка качества.

Ключевые слова: масло амаранта, сквален, мазь, противовоспалительное действие, жирорастворимые витамины, псориаз.

А.Г. Бейсеханова, М.Р. Самахунова, А.Б. Ергалиева, М.Ж. Кизатова

«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медициналық университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан

ТЕРІ АУРУЛАРЫН ЕМДЕУГЕ АРНАЛҒАН АМАРАНТ МАЙЫ НЕГІЗДЕГІ ЖАҚПАМАЙДЫҢ ҚҰРАМЫН ӨЗІРЛЕУ

Түйін: Мақалада биологиялық белсенді заттардың көзі ретінде амарант тұқымының өкілдерін медицинада қолданудың дамуына шолу жасалады. Амарантта құнды биологиялық белсенді заттардың болуы оны псориаз сияқты былғары ауруларында, сондай-ақ жақпа алу үшін шикізат ретінде пайдалану перспективасын анықтайды. Фармацевтика саласындағы маңызды міндеттердің бірі дәрілік өсімдіктерді ұтымды пайдалану болып табылады. Жұмыста скваленнің, дәрумендердің және басқа да биологиялық белсенді заттардың едәуір мөлшерінің болуына байланысты қабынуға қарсы және тыныштандыратын әсері бар амарант майын қолдану арқылы жақпа зерттеуінің нәтижелері келтірілген. Сондай-ақ, мақалада амарант майының хроматографиялық талдауының нәтижелері, әртүрлі құрамы бар 5 жақпа моделі келтірілген және олардың сапасына баға берілген.

Түйінді сөздер: амарант майы, сквален, жақпамай, қабынуға қарсы әсер, майда еритін витаминдер, псориаз.

Beisekhanova A.G., Samakhunova M.R., Ergalieva A.B.,

Doctor of Technical Sciences, Professor Kizatova M.Zh.

S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION OF AN OINTMENT BASED ON AMARANTH OIL FOR THE TREATMENT OF SKIN DISEASES

Resume: The article provides an overview of the possibility of using representatives of the genus amaranth in pharmacy and medicine as a source of biologically active compounds. The presence of valuable biological active substances in amaranth determines the prospects of its use in skin diseases such as psoriasis, as well as as a raw material for the production of ointment. One of the important tasks in the field of pharmaceuticals is the rational use of medicinal plants. The paper presents the results of a study of an ointment using amaranth oil, which, as is known, has an anti-inflammatory and soothing effect due to the content of a significant amount of squalene, vitamins and other biologically active substances. This article presents the results of chromatographic analysis of amaranth oil, 5 models of ointment with different compositions and their quality assessment.

Keywords: amaranth oil, squalene, ointment, anti-inflammatory effect, fat-soluble vitamins, psoriasis.

Актуальность. В настоящее время кожные заболевания, несомненно, становятся все более распространенными. Причинами этого являются различные инфекции, снижение иммунитета людей из групп риска, несоблюдение правил гигиены и отсутствие санитарного воспитания [1].

За последние два десятилетия интерес к традиционным системам медицины и, особенно, к лекарственным средствам растительного происхождения значительно вырос как в развитых, так и в развивающихся странах. С каждым днем увеличивается использование растительных препаратов населением Земли во избежание негативного влияния синтетических препаратов [2,3].

Важность и актуальность развития лекарственных препаратов на основе растительного сырья отметил и глава государства Касым-Жомарт Токаев в Послание народу Казахстана «Справедливое государство. Единая нация. Благополучное общество»: «Отдельного внимания требует фармацевтическая промышленность. Следует активизировать сотрудничество с глобальными фармкорпорациями. Важно привлекать инвесторов, обеспечить трансферт технологий и новейших разработок. Нужно расширить объем и номенклатуру оффтейк-контрактов с отечественными производителями. Долю лекарственных средств и медицинских изделий отечественного производства необходимо довести с имеющихся 17 до 50% уже в 2025 году» [4].

При лечении псориаза используются различные лекарства для наружного применения. Но особое внимание уделяется лекарственным средствам растительного происхождения таких как мази на основе амарантового масла, обладающего богатым составом, в которого входят линолевая кислота (омега 3-6-9), пальмитиновая кислота, с особой формой витамина Е, витамины В1, В2, D, А и сквален, содержащийся в 4 раза больше, чем в печени акулы [5,6].

Уникальность амарантового масла определяется двумя его компонентами. Первый-это витамин Е, который считается самым мощным антиоксидантом и встречается очень редко, а второй – сквален. Сквален, содержащийся в масле амаранта, обладает уникальными ранозаживляющими свойствами, что означает, что он легко борется со многими кожными заболеваниями, включая экзему, псориаз, трофические язвы и ожоги [7].

В связи с вышеизложенным, изучение биохимического состава и биологически активных веществ масла амаранта для дальнейшего его использования в медицине для лечения различных заболеваний, в том числе псориаза является актуальной задачей.

Цель настоящей работы является разработка оптимального состава мази на основе масла амаранта для лечения кожных заболеваний, в т.ч. псориаза.

Введение. Кожа является одним из важнейших компонентов защитной системы организма. Нарушения здоровья кожи могут свидетельствовать как о снижении ее иммунитета, так и о нарушениях внутренних органов и систем. Как и при борьбе с любыми другими заболеваниями, при лечении дерматологических заболеваний очень важно точно определить первопричину заболевания. Снижение местного и общего иммунитета, бактериальная или вирусная инфекция, хронический стресс, заболевания щитовидной железы, аллергические реакции являются некоторыми факторами риска, способствующими развитию дерматологических заболеваний. [8,9].

Псориаз - это воспалительное заболевание, которое часто сопровождается образованием папул и бляшек (Рис.1). Заболевание может развиваться в любом возрасте (в том числе у молодых пациентов). В настоящее время точные причины возникновения псориаза неизвестны, к симптомам, провоцирующим патологию, можно отнести нарушения обмена веществ, снижение иммунитета, неврологические нарушения [10,11].



Рисунок 1 - Фото кожных заболеваний

Основная причина возникновения бляшек псориаза на коже, это незрелые клетки кожи. Клетка кожи может получиться недоразвитой из-за нехватки питательных веществ для созревания. Это витамины, минералы и другие питательные вещества, но в первую очередь, это сквален, который в небольших количествах может производить печень человека, и является одним из самых необходимых веществ при росте клеток кожи [12].

Лучшим источником сквалена из всех известных человечеству является амарантовое зерно. В нем в зависимости от сорта содержится 6-8% сквалена. Это бесценный источник этого белка для нашего организма.

Амарант — это однолетнее травянистое растение с длинным высоким стеблем (от 20 см до 2,5 м) из семейства амарантовых. Листья очередные, разнообразной формы, длинночерешковые, с нижней стороны опушены. Цветки мелкие, собранные в густое соцветие — метелку. После изучения физиологических и биохимических свойств амаранта стали понятны его основные достоинства, благодаря которым началась осознанная и широкомасштабная интродукция его в целом ряде стран [13].

Амарант содержит терпеноиды, эфирные масла, сквален, фитостеролы, фенольные соединения и многие другие типы биологически активных соединений, которые важны для поддержания здоровья человека. В листьях этого растения обнаружены основные метаболиты-антиоксиданты, такие как амарантин, аскорбиновая кислота, сквален и каротиноиды [14].

Сквален - это полиненасыщенный тритерпен, один из биологически активных соединений, который является основным компонентом масляного слоя кожи человека с высоким содержанием антиоксидантов (Рисунок 2).

Количество сквалена в липидах кожи человека зависит от возраста, т.е. количество сквалена в коже человека с возрастом уменьшается [15].

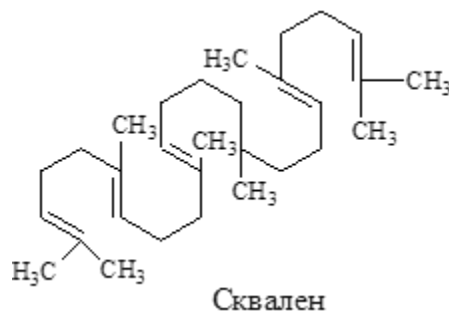


Рисунок 2 - Химическая структура сквалена

Сквален в составе амарантового масла, обладает уникальными заживляющими свойствами, легко справляется с большинством кожных заболеваний, включая экземы, псориазы, трофические язвы и ожоги [16].

Таким образом, в связи с вышесказанным нами были проведены исследования по разработке состава мазей для применения в дерматологии.

Материалы и методы. Было проведено изучение компонентного состава масла амаранта. Изучение органических соединений в составе масла амаранта проводилось методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (7890A/5975C). Объем образца 0,5 мкл, температура ввода пробы 280 °С, без деления потока. Разделение проводили с помощью хроматографической капиллярной колонки DB-17ms 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 °С со скоростью нагрева 16 °С/мин до 120 °С (выдержка 1 мин) далее со скоростью нагрева 5 °С/мин до 300 °С (выдержка 15 мин). Время анализа 57 минуты. Детектирование проводилось в режиме SCAN m/z 34-750. 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.).

Экспериментальные исследования по изучению физико-химических показатели, показателей качества и оценка безопасности полученной мази были проведены в:

- 1) лаборатории научно-исследовательского института им. Б. Атчабарова.
- 2) аккредитованной испытательной лаборатории научно-исследовательского института «Пищевая безопасность» Алматинского технологического университета;

Результаты микробиологической чистоты, которая проводилась согласно требованиям ГФ РК I, т. 1, 5.1.4. (категория 2).

Оценка безопасности проводилась на проверку наличия токсических элементов, как: ртуть, мышьяк, свинец. Метод испытания проводился согласно ГОСТ 31676-2012.

В лаборатории научно-исследовательского института им. Б.Атчабарова были исследованы и изучены показатели качества мази с маслом амаранта, а именно: описание, идентификация, средняя масса и однородность массы, распадаемость, однородность содержания, вязкость, определение рН.

Методика определения водородного показателя рН проводилось в соответствии ГФ РК I, т. 1, 2.2.3.

Определение органолептических показателей (цвет, запах) мази проводится в соответствии ГФ РК I, т. 1, общая статья «Мягкие лекарственные средства для местного применения».

Результаты и обсуждение. Лекарственным компонентом мазевой лекарственной формы является масло амаранта с установленным противовоспалительным и успокаивающим действием. Для определения органических соединений в составе масла амаранта исследовались методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (7890A/5975C) (Рисунок 3).

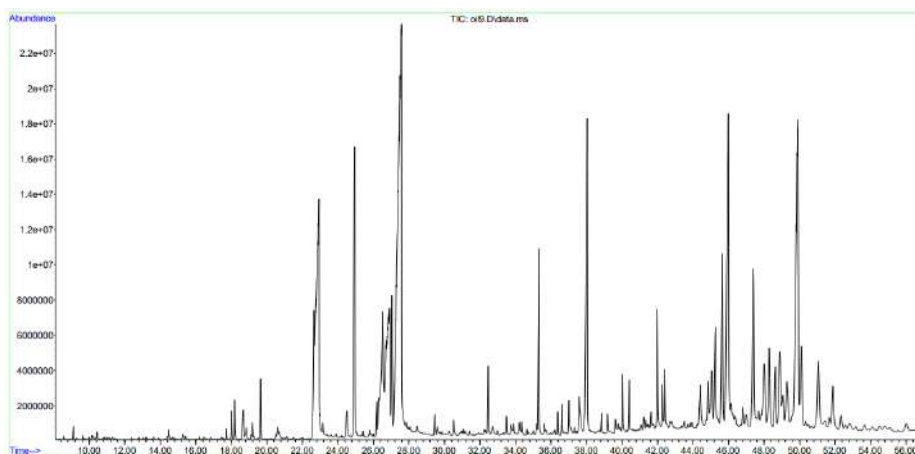


Рисунок 3 – Хроматограмма компонентного состава амарантового масла

По результатам хроматографического анализа амарантового масла установлено, что масло содержит большое количество сквалена, незаменимых жирных кислот и сапонинов (таблица 1).

Таблица 1 – Соотношение наибольших соединений в составе масла амаранта

№	Соединения	Вероятность идентификации, %	Процентное содержание, %
1	9,12,15-Octadecatrienoic acid, (Z,Z,Z)-	93	20,23
2	Lupeol	85	10,66
3	γ-Sitosterol	90	7,82
4	2,6,10,14,18,22-Tetracosahexaene, 2,6,10,15,19,23-hexamethyl-, (all-E)- (сквален)	93	6,23

Альфа-линоленовая кислота (9,12,15-Octadecatrienoic acid, (Z,Z,Z)-, ALA) относится к незаменимым жирным кислотам, она жизненно важна для здоровья человека, но не синтезируется в организме. По своей структуре ALA названа all-cis-9,12,15-октадекатриеновой кислотой.

Альфа-линоленовой кислоты (или омега-3 жирных кислот) может снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с аритмиями, тромбозом, повышенным уровнем триглицеридов, атеросклерозом, высоким уровнем кровяного давления, воспаления стенок сосудов и др. Недостаточное количество ALA может привести к различным проблемам, такие как развиваться чешуйчатые и геморрагические воспаления кожи. [17].






Лулеол (Lupeol) — высокоактивное вещество, которое не только стимулирует выработку коллагена, но и оказывает на кожу смягчающее действие. В лабораторных условиях было установлено, что он может проявлять также некоторый противоопухолевый эффект. Лулеол (Lupeol) - фармакологически активный пентациклический тритерпеноид. Он обладает рядом потенциальных лечебных свойств, таких как противораковая и противовоспалительная активность [18].

Одним из уникальных свойств фитостеринов (γ-Sitosterol) является их способность влиять на состояние иммунной системы и патологические воспалительные реакции. Было установлено, что фитостерины в высоких концентрациях способны подавлять секрецию противовоспалительных цитокинов, уровень которых повышается при таких заболеваниях, как астма, ревматоидный артрит, красная волчанка, других аутоиммунных заболеваниях, а также при физических перегрузках [19].

При разработке технологии получения мягкой лекарственной формы с маслом амаранта были проведены исследования по выбору вспомогательных веществ, технологии получения и проверке стабильности в процессе хранения. В качестве носителей нами были выбраны традиционные и современные основы и вспомогательные вещества, наиболее часто используемые в фармацевтической практике (таблица 2). Были изучены гидрофобные основы: вазелин, адсорбционная основа – сплав вазелина и ланолина.

При выборе концентрации масла амаранта в мази ориентировались на данные литературы, определив наиболее часто применяемые концентрации масел в мазях: 5 и 10 %. Образцы готовили по стандартным технологическим схемам в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи РК [20].

Таблица 2 – Состав и характеристика образцов мази с различным составом

Состав	Характеристика	Фото
Масло амаранта – 10,0 Витамин А – 5,0 Вазелин – 30,0 Ланолин – 30,0 Воск – 20,0 Цетилстериловый спирт – 4,0 Бензоат натрия – 1,0	Мазь имеет однородную густую консистенцию. Имеет коричневый оттенок.	
Масло амаранта – 10,0 Витамин А – 5,0 Вазелин – 45,0 Воск – 35,0 Эмульгатор Т2 – 4,0 Бензоат натрия – 1,0	Мазь имеет однородную густую консистенцию. При нанесении на кожу впитывается хорошо, имеет коричнево-желтый оттенок.	
Масло амаранта – 10,0 Витамин А – 5,0 Вазелин – 60,0 Моностеарат глицерина – 4,0 Бензоат натрия – 1,0	Представляет собой неоднородную консистенцию мутно желтого цвета.	
Масло амаранта – 10,0 Витамин А – 5,0 Ланолин – 60,0 Моностеарат глицерина – 4,0 Бензоат натрия – 1,0	Имеет жидкую однородную консистенцию коричневого цвета.	
Масло амаранта – 10,0 Витамин Е – 5,0 Ланолин – 45,0 Воск – 35,0 Эмульгатор Т2 – 4,0 Бензоат натрия – 1,0	Полученная основа имеет однородную густую структуру темно-коричневого цвета.	

В качестве оптимальной модели была взята модель №2. Так как все органолептические показатели были в норме, а также состав был дешевле и доступнее, чем у других моделей. После органолептического контроля образец мази был подвержен контролю качества по следующим параметрам, как указано в таблице 3.

Таблица 3 – Спецификация качества мази

Показатель качества	Нормы отклонения	Методы испытаний
1	2	3
Описание	Однородная масса желто-коричневого цвета	Визуально ГФ РК, т. 1, 2.2.1, 2.2.2
Цвет	желто-коричневого	Визуально ГФ РК, т. 1,2.2.1, 2.2.2.

Запах	Обладает характерным лекарственным запахом	ГОСТ 31460 - 2012
Идентификация: - Сквален 6,22%	На хроматограмме тестового раствора определено основное пятно, соответствующее значению R _f , размеру и интенсивности поглощения пятна на хроматограмме сравнительного раствора.	ГХ ГФ РК I, т. 1, 2.2.28
Размер частиц	менее 60 мкм.	Микроскопический метод, ГФ РК I, т. 1, 2.9.21
Однородность консистенции	Препарат однородный	ГФ РК I, т. 1, общая статья "Мягкие лекарственные средства для местного применения", приложение 1
pH	4-7	Потенциометрический метод, ГФ РК, т.1, 2.2.3.
Микробиологическая чистота	Препарат соответствует требованиям ГФ РК I, т. 1, 5.1.4, 2 категории. В 1 г препарата допускается наличие не более 10 ² аэробных грибковых бактерий и не более 10 ¹ энтеробактерий и некоторых других грамотрицательных бактерий. Не допускается наличие <i>Pseudomonas aeruginosa</i> и <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г препарата	ГФ РК I, т. 1, 5.1.4, 2 категории.
Вязкость	Вязкий	ГФ РК I, т. 2.2.8
Герметичность контейнера	Герметичный	ГФ РК, т.1. «Мягкие лекарственные средства»
Упаковка	100 г мази в ламинированной алюминиевой тубе, откручивающейся пластиковой крышкой. 1 пачка упакована в картонную коробку с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках	Согласно НД
Маркировка	См. прилагаемый макет упаковки	Согласно НД, ГОСТ 17768-90 Е
Хранения	При температуре не выше 25°C	Согласно НД
Срок хранения	В ходе исследования	Согласно НД
Основные фармакологические действие	Противовоспалительное, смягчающий и успокаивающий	

Выводы.

На основании хроматографического анализа амарантового масла установлено содержание сквалена в масле амаранта в количестве 6,22%. А также было установлено, что масло содержит большое количество незаменимых жирных кислот и сапонинов, таких как, альфа-линоленовая кислота (*9,12,15-Octadecatrienoic acid, (Z,Z,Z)-, ALA*), лупеол (*Lupeol*), фитостерины (*γ-Sitosterol*).

В результате экспериментальной работы был обоснован подход к созданию лекарственного средства в виде мази. Создано 5 моделей с использованием различных вспомогательных веществ. Наиболее оптимальной моделью была выбрана модель 2.

Было оценено качество мази на основе масла амаранта по следующим показателям: Описание, идентификация, однородность массы, вязкость, pH, микробиологическая чистота, количественное определение.

Разработанная лекарственная форма в виде мази с маслом амаранта может быть рекомендована для расширения спектра фитопрепаратов, используемых в комплексной терапии, и для лечения кожных заболеваний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Ильина Н.И. Клиническая иммунология и иммуноопосредованные воспалительные заболевания / Н.И. Ильина // Российский аллергологический журнал. – 2010. – № 2. – С. 54-57.
- 2 Руководящие принципы ВОЗ по надлежащей практике культивирования и сбора (GACP) лекарственных растений. //Всемирная организация здравоохранения. — Женева. — 2003. — С. 86.
- 3 Бейсебаева У.Т., Альменова Л.Т., Хабижанов А.Б. Влияние распространенности кожного процесса на дерматологический индекс качества жизни больных псориазом // Вестник казахского национального медицинского университета. - 2018. - №3. - С. 457-459
- 4 Послание Главы государства Касым-Жомарта Токаева народу Казахстана // Akorda.kz URL: <https://www.akorda.kz/> (дата обращения: 19.03.2023)

- 5 Кашутин С.Л., Бондаренко М.В., Данилов С.И., Ключкарева С.В. Оценка соматического, психологического и социального компонентов качества жизни больных псориазом // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2013. - №6. - С. 28- 30.
- 6 Довжанский С.И. Качество жизни – показатель состояния больных хроническими дерматозами // Вестн. дерматол. – 2001. – № 3. – С.12-21.
- 7 Светлинская В.Г. Амарантовое масло-польза и применение // Делюкс. - 2016. - №1. - С. 1-6.
- 8 Лечение кожных заболеваний: виды, симптомы, фото и описание // Лечение кожи URL: <https://sanatoriyy-tanger.ru/> (дата обращения: 18.03.2023)
- 9 Кочергин Н.Г., Смирнова Л.М. Дерматологическое качество жизни как психоматический симптом дерматоза // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2006. - №4. - С. 11-15.
- 10 Перламутров Ю.Н., Айвазова Т.В., Ольховская К.Б., Соловьев А.М. Современные возможности системной терапии псориаза // Клиническая дерматология и венерология. - 2019. - №4. - С. 486-490.
- 11 Бакулев А.Л. Эффективность и безопасность лечения больных тяжёлыми формами псориаза / А.Л. Бакулев, С.С. Кравчяня, Н.А. Слесаренко, А.А. Шабогина // Вестник дерматологии и венерологии. — 2010. — №2 — С. 72-81.
- 12 Барбинов, В. В. Новые подходы к наружной терапии псориаза Текст. / В. В. Барбинов, Р. А. Граншн // Рос. журн. кож. и вен. бол. 2008. - №3. - С. 23-28.
- 13 Лечение псориаза амарантом // Амарант URL: <https://amarantshop.com.ua/> (дата обращения: 19.03.2023)
- 14 Слонов Л.Х., Шугушева Л.Х. Содержание белка и аминокислот в органах растений амаранта // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 2. С. 577
- 15 O. Araceli López-Mejía et al. Antioxidant capacity of extracts from amaranth (*Amaranthushypochondriacus* L.) seeds or leaves. *Industrial Crops and Products* 53 (2014) 55-59
- 16 Сквален как лекарство от всех болезней // РХТУ им. Д. И. Менделеева URL: <https://www.muctr.ru/news> (дата обращения: 17.03.2023)
- 17 Альфа-линоленовая кислота, статья из раздела: Жирные кислоты // биорах : сайт. – URL: https://биорах.ru/articles/alfa-linolenovaya_kislota (дата обращения: 12.03.2024)
- 18 Лулеол//Научное травничество: сайт. – URL: <https://herbana.world/substance/lupeol.html> (дата обращения: 12.03.2024)
- 19 Normén L., Frohlich J., Trautwein E. Role of plant sterols in cholesterol lowering. In *Phytosterols as Functional Food Components and Nutraceuticals*, Edited by Dutta, P. C., Marcel Dekker Inc., Champaign, 2004; 243-316.
- 20 Тенцова А.И. Современные аспекты исследования и производства мазей / А.И. Тенцова, В.М. Грецкий - М.: Медицина, 1980. - 192 с.

REFERENCES

- 1 Ilina N.I. Klinicheskaya immunologiya i immunooposredovannye vospalitelnye zabolevaniya / N.I. Ilina // Rossiiskii allergologicheskii jurnal. – 2010. – № 2. – S. 54-57.
- 2 Rukovodyashchie printsipy VOZ po nadležajšej praktike kultivirovaniya i sbora (GACP) lekarstvennyh rastenii. //Vsemirnaya organizatsiya zdavoohraneniya. — Jeneva. — 2003. — s. 86.
- 3 Beisebaeva U.T., Almenova L.T., Habijanov A.B. Vliyanie rasprostranennosti kojnogo protsesssa na dermatologicheskii indeks kachestva jizni bolnyh psoriazom // Vestnik kazahskogo natsionalnogo meditsinskogo universiteta. - 2018. - №3. - S. 457-459
- 4 Poslanie Glavy gosudarstva Kasym-Jomarta Tokaeva narodu Kazahstana // Akorda.kz URL: <https://www.akorda.kz/> (data obrasheniya: 19.03.2023)
- 5 Kaşutin S.L., Bondarenko M.V., Danilov S.İ., Klyuchkareva S.V. Otsenka somaticheskogo, psihologicheskogo i sotsialnogo komponentov kachestva jizni bolnyh psoriazom // Rossiiskii jurnal kojnyh i venericheskikh boleznei. - 2013. - №6. - S. 28- 30.
- 6 Dovjanskii S.İ. Kachestvo jizni – pokazatel sostoyaniya bolnyh hronicheskimi dermatozami // Vestn. dermatol. – 2001. – №3. – S.12-21.
- 7 Svetlinskaya V.G. Amarantovoe maslo-polza i primenenie // Delyuks. - 2016. - №1. - S. 1-6.
- 8 Lechenie kojnyh zabolevanii: vidy, simptomyy, foto i opisaniye // Lechenie koji URL: <https://sanatoriyy-tanger.ru/> (data obrasheniya: 18.03.2023)
- 9 Kochergin N.G., Smirnova L.M. Dermatologicheskoe kachestvo jizni kak psihomaticheskii simptom dermatozaa // Rossiiskii jurnal kojnyh i venericheskikh boleznei. - 2006. - №4. - S. 11-15.
- 10 Perlamutrov YU.N., Aivazova T.V., Olhovskaya K.B., Solovov A.M. Sovremennyye vozmojnosti sistemnoi terapii psoriaza // Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. - 2019. - №4. - S. 486-490.
- 11 Bakulev A.L. Effektivnost i bezopasnost lecheniya bolnyh tyajelymi formami psoriaza / A.L. Bakulev, S.S. Kravchenya, N.A. Slesarenko, A.A. Şabogina // Vestnik dermatologii i venerologii. — 2010. — №2 — S. 72-81.
- 12 Barbinov, V. V. Novyye podhody k narujnoi terapii psoriaza Tekst. / V. V. Barbinov, R. A. Granşn // Ros. jurn. koj. i ven. bol. 2008. - №3. - S. 23-28.
- 13 Lechenie psoriaza amarantom // Амарант URL: <https://amarantshop.com.ua/> (data obrasheniya: 19.03.2023)
- 14 Slonov L.H., Şuguşeva L.H. Soderjanie belka i aminokislota v organah rastenii amaranta // Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2015. № 2. С. 577
- 15 O. Araceli López-Mejía et al. Antioxidant capacity of extracts from amaranth (*Amaranthushypochondriacus* L.) seeds or leaves. *Industrial Crops and Products* 53 (2014) 55-59
- 16 Skvalen kak lekarstvo ot vseh boleznei // RHTU im. D. İ. Mendeleeva URL: <https://www.muctr.ru/news> (data obrasheniya: 17.03.2023)
- 17 Alfa-linolenovaya kislota, statya iz razdela: Jirnyye kisloty // biopax : sait. – URL: https://biopax.ru/articles/alfa-linolenovaya_kislota (data obrasheniya: 12.03.2024)
- 18 Lupeol//Nauchnoe travnichestvo: sait. – URL: <https://herbana.world/substance/lupeol.html> (data obrasheniya: 12.03.2024)

19 Normén L., Frohlich J., Trautwein E. Role of plant sterols in cholesterol lowering. In Phytosterols as Functional Food Components and Nutraceuticals, Edited by Dutta, P. C., Marcel Dekker Inc., Champaign, 2004; 243-316.
 20 Tentsova A.İ. Sovremennye aspekty issledovaniya i proizvodstva mazei / A.İ. Tentsova, V.M. Gretskii - M.: Meditsina, 1980. - 192 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:

Бейсеханова Алуа Галымовна - магистрант 2 курса по специальности «Технология фармацевтического производства» НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова». Тел.: +77077064218. E-mail: aluashka_baby@mail.ru

Самаханова Малика Раззановна - магистрант 2 курса по специальности «Технология фармацевтического производства» НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова». Тел.: +77073728096. E-mail: malika727@list.ru

Ергалиева Алтын Бахтиярқызы - магистрант 2 курса по специальности «Технология фармацевтического производства» НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова. Тел.: +7759813719. E-mail: altynergalieva31@gmail.com

Кизатова Майгуль Жалеловна – доктор технических наук, профессор кафедры фармацевтической технологии, Школы фармации НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова». Тел.: +77052097299. E-mail: kizatova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6481-7410>

Авторлар туралы мәліметтер:

Бейсеханова Алуа Галымқызы - «С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» мамандығының 2 курс магистранты. Тел.: +77077064218. E-mail: aluashka_baby@mail.ru

Самаханова Малика Раззановна - «С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» мамандығының 2 курс магистранты. Тел.: +77073728096. E-mail: malika727@list.ru

Ергалиева Алтын Бахтиярқызы - «С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» мамандығының 2 курс магистранты. Тел.: +7759813719. E-mail: altynergalieva31@gmail.com

Кизатова Майгуль Жалеловна – «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Фармация мектебінің техникалық ғылымдар докторы, фармацевтикалық технология кафедрасының профессоры. Тел.: +77052097299. E-mail: kizatova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6481-7410>

Information about the authors:

Beisekhanova Alua Galymovna - 2nd year undergraduate student in the specialty «Technology of pharmaceutical production» NAO «Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov». Tel.: +77077064218. E-mail: aluashka_baby@mail.ru

Samakhunova Malika Razzanovna - 2nd year undergraduate student in the specialty «Technology of pharmaceutical production» of NAO «Kazakh National Medical University S.D. Asfendiyarov University». Tel.: +77073728096. E-mail: malika727@list.ru

Ergalieva Altyn Bakhtiyarkyzy - 2nd year undergraduate student in the specialty «Technology of pharmaceutical production» NAO «Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov». Tel.: +7759813719. E-mail: altynergalieva31@gmail.com

Kizatova Maigul Zhalelovna – Doctor of Technical Sciences, Professor of the Department of Pharmaceutical Technology, School of Pharmacy of the S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University. Tel.: +77052097299. E-mail: kizatova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6481-7410>

Алынды: 22.01.2024 Қабылданды: 04.06.2024 Онлайн жарияланды: 29.06.2024

УДК: 615.454.1:582.657.2

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.79.33.029](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.79.33.029)

С.Е.Ерғазина, Ш.Нөкербек, А.Ш.Амирханова, М.К.Койлыбаева, А.Абдрахман.
С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан

ҚЫЗЫЛ ТАСПА (*POLYGONUM AVICULARE L.*) ЭКСТРАКТЫСЫ НЕГІЗІНДЕ ЖАҚПА МАЙДЫҢ ОҢТАЙЛЫ ҚҰРАМЫ МЕН ТЕХНОЛОГИЯСЫН ӘЗІРЛЕУ

Түйін: Дерматология саласындағы мәселелер бүкіл әлемде жиі кездеседі және олардың таралуына әртүрлі факторлар, соның ішінде қоршаған орта жағдайлары әсер етуі мүмкін. Зерттеу деректеріне сәйкес, тері аурулары әлемді алаңдатушы аурулар тізімінде бастапқы орындар қатарында. Қазақстан аумағында өсетін өсімдіктердің ішінде қызыл таспа (*Polygonum aviculare L.*) өсімдігі биологиялық белсенді заттардың құнды көзі болып табылады. Халық медицинасында асқазан-ішек аурулары және атопиялық дерматит, экзема мен псориаз сияқты аллергиялық тері ауруларын, сонымен қатар жара мен жарақатты тез емдеу үшін қолданылады. Осыған сәйкес, Қазақстанда алғаш рет *Polygonum aviculare L.* дәрілік өсімдігінің экстрактысы негізінде жақпа майды алу және оның сапалық көрсеткіштерін анықтау маңызды болып табылады.

ҚР Мемлекеттік фармакопеясының жұмсақ дәрілік түрлерге қойылатын талаптары негізінде қызыл таспа (*Polygonum aviculare L.*) экстрактысы қосылған жақпа майдың жалпы 8 үлгісі жасалынды. Жақпа майдың сыртқы түрі, біркелкілігі мен биологиялық белсенді заттардың жақпа майдан бөлініп шығуы сияқты сынақтар негізінде №8 үлгісі оңтайлы деп танылды.

Түйінді сөздер: қызыл таспа, экстракт, *Polygonum aviculare L.*, жақпа май, дәрілік түр.

С.Е.Ерғазина, Ш.Нөкербек, А.Ш.Амирханова, М.К.Койлыбаева, А.Абдрахман.
Казахский национальный медицинский университет им. С. Ж. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

РАЗРАБОТКА ОПТИМАЛЬНОГО СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ МАЗИ НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТА ГОРЦА ПТИЧЬЕГО (*POLYGONUM AVICULARE L.*)

Резюме: Проблемы в области дерматологии распространены во всем мире, и на их распространение могут влиять различные факторы, в том числе условия окружающей среды. Согласно данным исследования, кожные заболевания занимают одно из первых мест в списке болезней, вызывающих мировую тревогу. Среди растений, произрастающих на территории Казахстана, горец птичий (*Polygonum aviculare L.*) растение является ценным источником биологически активных веществ. В народной медицине его используют для лечения желудочно-кишечных заболеваний и аллергических заболеваний кожи, таких как атопический дерматит, экзема и псориаз, а также ран и травм. На этой основе впервые в Казахстане важно получить мазь на основе экстракта лекарственного растения *Polygonum aviculare L.* и определить ее качественные показатели.

На основании требований Государственной Фармакопеи РК к мягким лекарственным видам разработано всего 8 образцов. По результатам таких испытаний, как внешний вид, однородность мази и высвобождение биологически активных веществ из мази, оптимальным был признан образец № 8.

Ключевые слова: горец птичий, экстракт, *Polygonum aviculare L.*, мазь, лекарственная форма.

S.Y.Yergazina, Sh.Nokerbek, A.SH. Amirkhanova, M.K.Koilybaeva, A.Abdrakhman
S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

DEVELOPMENT OF OPTIMUM COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF OINTMENT BASED ON EXTRACT *POLYGONUM AVICULARE L.*

Resume: Dermatologic problems are prevalent throughout the world and various factors, including environmental conditions, can influence their spread. According to research, skin diseases rank among the top of the list of diseases of global concern. Among the plants growing on the territory of Kazakhstan *Polygonum aviculare L.* plant is a valuable source of biologically active substances. In folk medicine, it is used to treat gastrointestinal diseases and allergic skin diseases such as atopic dermatitis, eczema and psoriasis, as well as wounds and injuries. On this basis, for the first time in Kazakhstan it is important to obtain ointment based on the extract of the medicinal plant *Polygonum aviculare L.* and to determine its quality parameters.

Based on the requirements of the State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan for soft drug species, only 8 samples were developed. According to the results of such tests as appearance, homogeneity of ointment and release of biologically active substances from ointment, sample № 8 was recognized as optimal.

Keywords: knotgrass, extract, *Polygonum aviculare L.*, ointment, dosage form.

Кіріспе. Тері аурулары бүкіл әлем бойынша миллиондаған адамдарға әсер ететін денсаулық сақтаудың негізгі мәселесі болып табылады. Вашингтон университетінде негізі қаланған, әлемнің 145 елін қамтитын "Аурулардың жаһандық ауыртпалығы" жобасының бағалауы бойынша, тері аурулары өлімге алып келмейтін аурулардың ішінде төртінші орында болып табылады. Қазақстан Республикасы аумағында тері ауруларының деңгейі 2022 жылы 2021 жылмен салыстырғанда 1,2 есе жоғары көрсеткіші анықталған. Сонымен қатар, статистикалық мәліметтер бойынша, әлемде 1,9 млрд адам тері ауруларымен ауыратындығы анықталған. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы (ДДСҰ) тері ауруларының әсерін азайтудың маңыздылығын мойындайды және медициналық көмекке қол жетімділікті кеңейтуді және осы аурулардың әлеуметтік-экономикалық ауыртпалығын азайтуды басымдыққа

айналдырды. Халық арасында хабардарлықты арттыру, медициналық көмекке қолжетімділікті жақсарту және алдын алу шараларын енгізу арқылы тері ауруларының ауыртпалығын азайтып, дүние жүзіндегі миллиондаған адамдардың өмір сүру сапасын жақсарту маңызды [1-2].

Қазақстан Республикасының дәрілік флорасында тамырлы өсімдіктер үлесі жалпы санының 26%-ын құрайды, олардың нақты саны – 1406 түр, оның ішінде 612 тұқымдас мен 134 туыстасы кездеседі. Қазақстанда кездесетін тамырсабақты өсімдіктерінің 230 түрінің 71 түрі халық медицинасында қолданылады [3]. Бірегей түрлерінің бірі – қызыл таспа (*Polygonum aviculare* L.). Дәрілік өсімдік негізіндегі препараттар синтетикалық дәрілік препараттардан қарағанда біршама артықшылық көрсетеді. Өсімдік негізіндегі дәрілік препараттар ағзаға жағымсыз әсерлер тудырмайды. Дәрілік өсімдік құрамындағы белсенді заттар үлесі біртекті орналасып, аллергиялық және теріге тітіткендіргіш әсерлер танытпайды [4]. Өсімдік негізіндегі дәрілік заттар санын арттыру маңызды болып табылады. **Зерттеу жұмысының мақсаты.** Қызыл таспа (*Polygonum aviculare* L.) дәрілік өсімдігінің экстрактысы негізінде жақпа майдың құрамын анықтау және технологиясын жасау, сапа көрсеткіштерін анықтау.

Зерттеу материалдары мен әдістері. Белсенді зат – 4% қызыл таспа (*Polygonum aviculare* L.) қою экстрактысы; негіз және қосымша заттар - сусыз ланолин, эмульгатор Т-2, глицерин, твин-80, эуксил РЕ9010, оливем 1000, сары ара балауызы, вазелин майы, цетилстеарил спирті, тазартылған су және ПЭО-400,1500. Жақпа май негізіне қолданылған барлық негіздер мен көмекші заттар еліміздің аумағында қолдануға рұқсат етілген және нормативті құжаттар талаптарына сәйкес келеді.

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, фармацевтика мектебі, симмуляциялық орталық қабырғасында дәрілік заттардың құрамы мен технологиясын дайындау, оны стандарттау және сынақтар бойынша ғылыми жұмыстар өткізілді.

Жақпа майдан белсенді заттардың бөлініп шығуын талдау үшін биофармацевтикалық зерттеулер жүргізілді. Яғни, *in vitro* аталатын «тікелей диффузия» әдісі қолданылды. Әдістеме бойынша жақпа май үлгісін 10% желатинді гелге темір хлориді (III) қосылып, петри шынысына арнайы ойықтармен орналастырылды. Петри шынысы 37°C температурада тұрған термостатқа (Memmert UNE500) салынды. Жақпа майдың құрамындағы белсенді заты бөлініп шығып, реактивпен байланысады. Оның тежелу аймағы өлшенді [5]. Жалпы нәтижесі 1-суретте көрсетіледі.

Жақпа майдың микробиологиялық тазалыққа зерттеу ҚР МФ 1 т. (2.6.12) 3 категориясы бойынша жүргізілді.

Біркелкілік. ҚР МФ 1 т. Жергілікті жұмсақ дәрілік заттарға қойылатын талаптары бойынша біркелгілігі анықталды. Су тектік көрсеткіш рН. Жақпа майдың рН көрсеткіші ҚР МФ 1 т. (2.2.3) бөліміндегі потенциометр (рН-150МИ) құралының көмегімен анықталды [6].

Нәтижелер және оларды талқылау. Қызыл таспа (*Polygonum aviculare* L.) өсімдігінің экстрактысы жалпы медицинада қабынуға қарсы әсеге ие. Өсімдіктің бүйрек тастары мен қуықтағы тастарды азайтуға негізделген ұнтақталған шөп түріндегі дәрілік түрі кең танымал. Халық медицинасында гемостатикалық әсері, күш беретін және сергітуші дәрілік зат ретінде пайдаланылады. *Polygonum aviculare* L. шикізаты флавоноидтар, танин, шайырлардың және шырыштар мен майлардың қоры, кремний қышқылы мен кумарин қосылыстары бары зерттелген [7]. Қызыл таспа (*Polygonum aviculare* L.) шөбі құрамында витаминдер мен минералдардың мол үлесі кездеседі. *Polygonum aviculare* L. қызыл иектің қабынуын емдеу, жүрек-қан тамырлары аурулары, инфекция және иммунитетті қалпына келтіру, астма мен диареяны емдеуде қолданылған. Сонымен қатар, қатерлі ісік ауруларын емдеу және оңалтуда таптырмайтын шикізат болып табылады. [8-9].

Дәрілік өсімдіктерден алынатын дәрілік заттардың ағзаға тиімділігінің жоғары болуы, халық арасында осындай дәрілік заттар айналымын жетілдіруді қажет етеді.

Жақпа майлардың фармакологиялық белсенділігін анықтауда оның негізін дұрыс таңдауға негізделеді. Себебі, көмекші заттар мен негіздер, жақпа майдан белсенді дәрілік заттардың шығу жылдамдығы мен толықтығын анықтауға қатысады. Зерттеу жұмысының негізінде 8 жақпа май үлгісі жасалынды. Алынған жақпа майларды алдын ала визуалды түрде бағалау нәтижесінде критерийлерге сәйкес емес үлгілерден бас тартылды. Жақпа майлар сыртқы түрі мен консистенциясы, біркелкілігі бойынша сыналды. Нәтижесінде зерттеуге №8 жұмсақ дәрілік түрдің композициясы таңдалынып алынды (1-кесте).

Кесте 1 - Қызыл таспа қою экстрактысы негізіндегі жақпа майдың құрамы

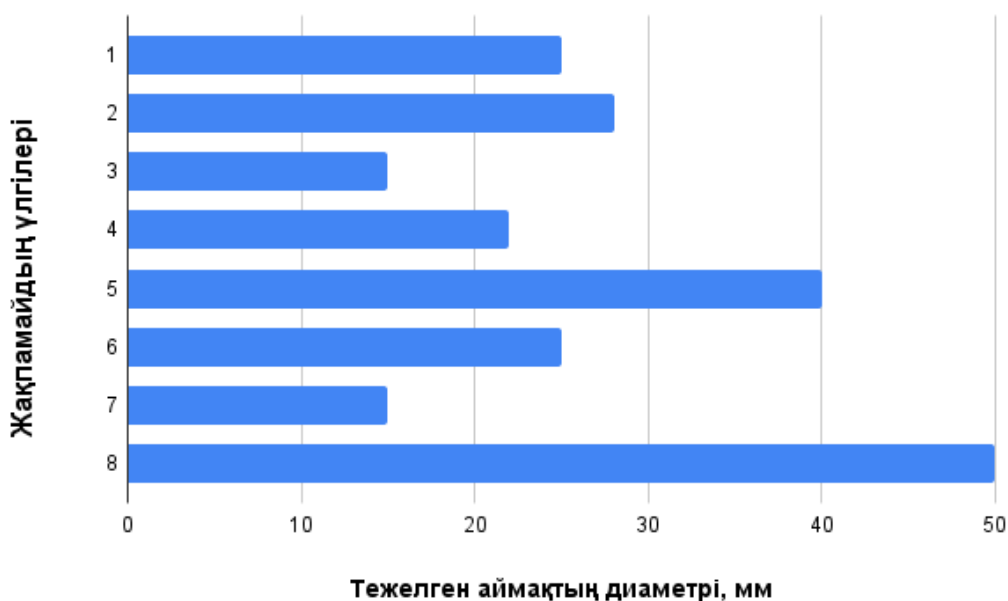
Дәрілік пен көмекші заттар атауы	Функционалдық қызметтері	Үлгілер							
		№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8
Қызыл таспа (<i>Polygonum aviculare</i> L.) қою экстракты	Белсенді зат	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
Вазелин	Негіз	24,0		30,0		50,0	50,0	50,0	
Ланолин сусыз	Негіз			30,0	40,0				
ПЭО - 400	Негіз	40	40,0						40,0
ПЭО - 1500	Негіз		30,0						24,0
Вазелин майы	Негіз				20,0			16,0	16,0
Эмульгатор Т-2	Эмульгатор	20,0		20,0		20,0	20,0		
Твин-80	Эмульгатор	6,0	6,0						6,0
Оливем 1000	Эмульгатор							10,0	
Глицерин	Пластификатор	2,0	6,0			6,0			2,0
Эуксил РЕ9010	Консервант			2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Ара балауызы	Қоюландырғыш				20,0				

Цетилстеарил спирті	Қоюландырғыш							8,0	
Тазартылған су	Еріткіш	Жалпы 100.0 гр дейін							
Жалпы 100.0 гр дейін									

Жақпа майдың негізгі құрамындағы белсенді заты ретінде құйынды экстракциялау әдісімен алынған *Polygonum aviculare* L. дәрілік өсімдігінің қою экстрактысы қолданылды. Зерттеушілер деректеріне сәйкес, қызыл таспа (*Polygonum aviculare* L.) дәрілік өсімдігі үлесі – 4% (4 грамм) құрағанда, құрамындағы биологиялық белсенді заттың жоғары терапевтік әсері анықталған. 1-кесте нәтижесіне сәйкес №1 және №3 үлгілері визуалды сынақтар бойынша талаптарға сәйкестілік танытпады. № 4 үлгі консистенциясы біртекті емес, сұйық жақпа май алынды. №6 және №7, №2 жақпа май үлгілері қою қоспа түрінде, жағылуы мен сіңіуі қиын болып табылды. Визуалды сынақтар бойынша №8 үлгінің сыртқы түрі талапқа сәйкес келді. Нәтижесінде №8 үлгіге таңдау жасалынды.

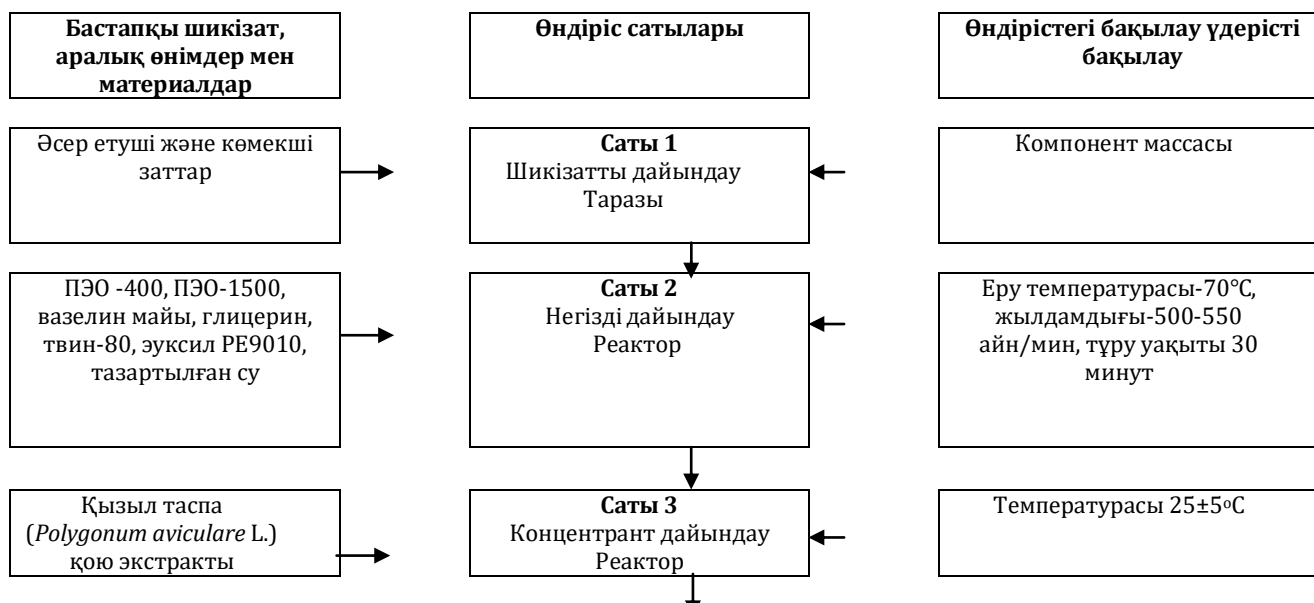
Жақпа майдың құрамынан белсенді заттардың босап шығуы көрсеткіштерінің нәтижесі 2-суретте көрсетілді.

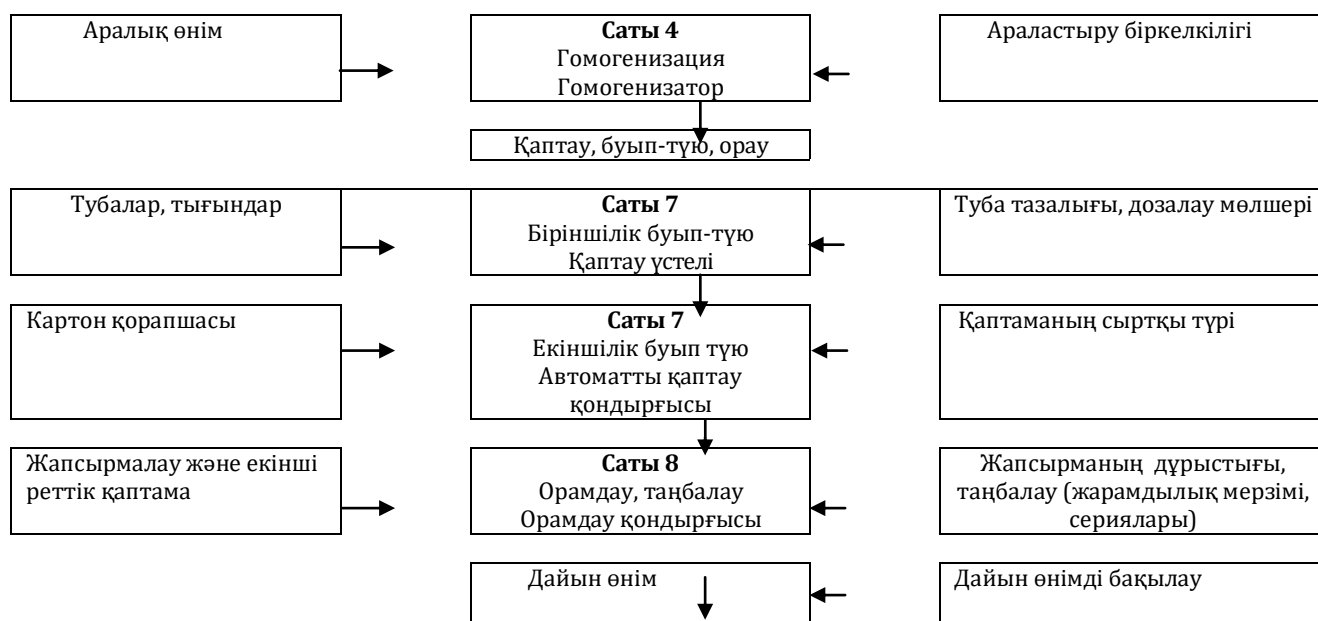
1-сурет нәтижесіне сәйкес *Polygonum aviculare* L. дәрілік өсімдік экстрактысы негіздегі жақпа майдың №8 үлгісінен бөлініп шыққан биологиялық белсенді заттар тежелген аймақтың $d = 5$ см (50мм) салыстырмалы түрде жоғары нәтиже көрсетуі анықталды.



Алынған жақпа майдың технологиялық сызбасы 2 – суретте көрсетілген.

Сурет 1 - Жақпа майлардан белсенді заттардың бөліну дәрежелерін бағалау нәтижелері





Сурет 2 - Жақпа майдың технологиялық сызбасы

Жүргізілген зерттеулер нәтижесі бойынша жақпа майдың оңтайлы технологиясы жасалынды. Жақпа майды алудың технологиясында негіз келесідей дайындалды: ПЭО-1500 таразыда өлшеніп, фарфор шыныда су моншасында 70°C ерітілді, ПЭО-400 қосылып, механикалық араластырғышпен араластырылды. Қайнатылған тазартылған суға, глицерин, твин 80 эмульгаторы және вазелин майы қосылды. Ерітінді бөлме температурасында суытылған қоспаға қосылып, гомогенизаторда біртекті кремді масса алынғанша гомогенизацияланды. Соңында, жақпа майдың белсенді заты және консервант қосылды және біртекті жақпа май қоспасы алынғанша гомогенизацияланды.

Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопеясы және «Дәрілік заттарды өндіруші әзірлеген және дәрілік заттарға сараптама кезіндегі дәрілік заттардың сапасын бақылау нормативті құжатты мемлекеттік сараптама ұйымымен келісу қағидаларын бекіту» туралы ҚР ДСМ 2021 жылғы 16 ақпандағы № 20 бұйрығы мен дәрілік заттар сапасын реттейтін МЕМСТ және нормативтік құжаттар қолданылды.

Алынған жақпа майдың кейбір сапалық көрсеткіштеріне зерттеу жүргізілді (2-кесте).

Кесте 2 - Қызыл таспа (*Polygonum aviculare* L.) қою экстрактысы негізіндегі жақпа майдың сапалық көрсеткіштері

Сапа көрсеткіштері	Ауытқу нормалары	Талдау әдістері
1	2	3
Сипаттамасы	Ашық қоңыр түсті. Зақымдалған теріге жағуға арналған жақпа май.	ҚР МФ I, т.1, жалпы мақала «Жергілікті қолдануға арналған жұмсақ дәрілік заттар»
Біркелкілік	Жақпа май біркелкі болуы керек	ҚР МФ I, Т.1, «Жақпа майы» жалпы мақала.
pH	5.5	ҚР МФ 1 т., 2.2.3
Микробиологиялық тазалық	- Өмірге бейім анаэробты микроорганизмдер, 10^4 артық емес- $4 \cdot 10^1$ КОЕ/г нәтижеге ие, - Саңырауқұлақтар мен Enterobacteriaceae 10^2 граммда немесе миллилитрден аспады. - Escherichia coli, 1 г немесе 1 мл де мүлдем табылмады. - Salmonella 10.0г және Staphylococcus aureus 1.0 табылмады	ҚР МФ 1 т., 2.6.12 ҚР МФ 1т., 2.6.13
Маркирлеу	Бекітілген талаптарына сәйкес, этикеткада мемлекеттік және орыс тілінде өндіруші мемлекет, өндіруші кәсіпорын, тауарлық белгісі, мекен жайы, өнімнің атауы, салмағы, сақтау шарттары, дайындалған мерзімі және сақтау мерзімі көрсетіледі.	ҚР ДСМ 2021 жылғы 27 қаңтардағы № 11 б.
Қаптау	Герметикалық және жарық өткізбейтін тубада нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады	ҚР ДСМ 2021 жылғы 27 қаңтардағы № 11 б.

Тасымалдау	МЕМСТ 17768-90 талаптары бойынша болуы шарт.	МЕМСТ 17768-90
Сақтау	+15°C және +25°C жоғары емес температурада, құрғақ, жарық түспейтін жерде сақтау.	ҚР ДСМ 2021 жылғы 16 ақпандағы № 19 б.

Қорытынды. Зерттеу нәтижесі бойынша қызыл таспа (*Polygonum aviculare* L.) экстрактысы негізіндегі жақпа майдың оңтайлы құрамы жасалды. ПЭО-400, ПЭО-1500, вазелин майы, глицерин, твин 80, эуксил- консервант және тазартылған су қосылған №8 үлгідегі жақпа май құрамы оңтайлы деп танылды. Жақпа майдың технологиясын сызбасы AutoCAD бағдарламасында құрастырылды. Кейбір сапалық көрсеткіштеріне зерттеу жүргізілді. Қызыл таспа (*Polygonum aviculare* L.) қою экстрактысы бар жақпа майдың өзіне тән иісі бар, ашық қоңыр түсті, біртекті тұтқыр консистенцияны көрсетті. Алдағы уақытта алынған жақпа майдың тұрақтылығын анықтау бойынша зерттеулер жасалынып, фармакологиялық қасиеттері бойынша жануарларға in vivo эксперименттері жүргізіледі.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Сет Д., Челдиз К., Браун Д. и др. Глобальное бремя кожных заболеваний: неравенство и инновации. Представитель Curr Derm. –2017; С.204-210. <https://doi.org/10.1007/s13671-017-0192-7>
- 2 Абишев А.Т., Джусупғалиева М.Х., Тонконогова Н.В., Касенова О.В., Кабазиева Г.Ш. Структура дерматологической заболеваемости в Республике Казахстан в 2021-2022 годах. XVII Санкт-Петербургские дерматологические чтения. – 2023. – С.11-12.
- 3 Gemejiyeva N. G., Grudzinskaya L. M. Current state and prospects for studies on the diversity of medicinal flora in kazakhstan //Vegetation of Central Asia and Environs. – 2018. – С. 239-262.
- 4 Лежнева Л.П., Поздняков Д.И., Темирбулатова А.М., Позднякова А.Е. Исследования по реализации комплекса танина и сульфацила - натрия при разработке мягкой лекарственной формы // Международный научно-исследовательский журнал. – 2021. – Т. 8, № 10. – С. 153-158. – DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.110.8.025>.
- 5 Спрингфелтер М. Мягкие лекарственные формы для наружного применения // Фармацевтическая отрасль. – 2015. – № 5 (52). – С. 16 – 21. URL: <https://is.gd/uCo0WN> (дата обращения: 16.01.2024).
- 6 Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – Алматы: Издательский дом «Жибекжолы», 2008. - Т.1. - 592 с.
- 7 Кувакова А.Р, Гусарова Е.Э, Федюнина П.С., Деннер В.А. Использование горца птичьего в профилактике, лечении и реабилитации рака. Международный научно-исследовательский журнал. 2016; 6; DOI: 10.18454/IRJ.2016.48.153
- 8 Maher Mahmoudi, Raoudha Abdellaoui, Eya Feki, Fayçal Boughalleb, Slah Zaidi, Nizar Nasr. Analysis of Polygonum Aviculare and Polygonum Maritimum for Minerals by Flame Atomic Absorption Spectrometry (FAAS), Polyphenolics by High-Performance Liquid Chromatography-Electrospray Ionization – Mass Spectrometry (HPLC-ESI-MS), and Antioxidant Properties by Spectrophotometry. 2021. DOI:10.1080/00032719.2021.1906267
- 9 Abduraimov O.C., Narkhadjayeva A., Makhmudov A.B., Mamatqulova I.E - Nutritious species of wild ancestors of cultivated plants in the flora of Uzbekistan||Kar.SU news.2021.3.

REFERENCES

- 1 Seth D, Cheldize K, Brown D, Freeman EF. Global Burden of Skin Disease: Inequities and Innovations. *Curr Dermatol Rep.* 2017;6(3):204-210. doi:10.1007/s13671-017-0192-7
- 2 Abishev A.T., Jusupgalieva M.H., Tonkonogova N.V., Kasenova O.V., Kabazieva G.Sh. Structure of dermatologic morbidity in the Republic of Kazakhstan in 2021-2022. XVII St. Petersburg dermatologic readings. 2023;11-12.
- 3 Gemejiyeva N. G., Grudzinskaya L. M. Current state and prospects for studies on the diversity of medicinal flora in kazakhstan //Vegetation of Central Asia and Environs. 2018; 239-262.
- 4 Lezhneva L.P., Pozdnyakov D.I., Temirbulatova A.M., Pozdnyakova A.E. Studies on the implementation of the complex of tannin and sulfacil - sodium in the development of soft dosage form // International Research Journal. - 2021. - Т. 8, № 10. - С. 153-158. - DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.110.8.025>.
- 5 Springfelter M. Soft dosage forms for external use // Pharmaceutical Industry. - 2015. - № 5 (52). - С. 16 - 21. URL: <https://is.gd/uCo0WN> (date of reference: 16.01.2024).
- 6 State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan. - Almaty: Publishing House "Zhibekzholy", 2008. - Vol.1. - 592 p.
- 7 Kuvakova A.R., Gusarova E.E., Fedyunina P.S., Denner V.A. The use of bird's throat in the prevention, treatment and rehabilitation of cancer. *International Research Journal.* 2016; 6; DOI: 10.18454/IRJ.2016.48.153
- 8 Maher Mahmoudi, Raoudha Abdellaoui, Eya Feki, Fayçal Boughalleb, Slah Zaidi, Nizar Nasr. Analysis of Polygonum Aviculare and Polygonum Maritimum for Minerals by Flame Atomic Absorption Spectrometry (FAAS), Polyphenolics by High-Performance Liquid Chromatography-Electrospray Ionization – Mass Spectrometry (HPLC-ESI-MS), and Antioxidant Properties by Spectrophotometry. 2021. DOI:10.1080/00032719.2021.1906267
- 9 Abduraimov O.C., Narkhadjayeva A., Makhmudov A.B., Mamatqulova I.E –Nutritious species of wild ancestors of cultivated plants in the flora of Uzbekistan||Kar.SU news.2021.3.

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:

Ерғазина Сандұғаш Ерғазықызы – «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» білім беру бағдарламасының 2 курс магистранты, «С.Д.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті». e-mail: yergazina01@mail.ru Тел: +7 707 586 56 96.

Нөкербек Шәмшабану – PhD, «Фармацевтикалық технология» кафедрасының доценті «С.Д.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» e-mail: shamshabanu.nokerbek@mail.ru

Амирханова Акерке Шиынқуловна - PhD, «Фармацевтикалық технология» кафедрасының доценті «С.Д.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті». ORCID: 0000-0003-1479-3171

Қойлыбаева Мөлдір Құдайбергенқызы – PhD, «С.Д.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті КЕАҚ». Фармацевтикалық технология кафедрасының лекторы, ORCID: 0000-0002-8401-9977.

Абдрахман Арай – биология ғылымдарының магистрі, «Фармацевтикалық технология» кафедрасының лекторы. «С.Д.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті КЕАҚ».

Сведения об авторах:

Ерғазина Сандұғаш Ерғазықызы – магистрант 2 курса по специальности «Технология фармацевтического производства», НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова». e-mail: yergazina01@mail.ru Тел: +7 707 586 56 96.

Нөкербек Шәмшабану – PhD, доцент кафедры «Фармацевтической технологии» НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова» e-mail: shamshabanu.nokerbek@mail.ru

Амирханова Акерке Шиынқуловна – PhD, доцент кафедры «Фармацевтической технологии» НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова». ORCID: 0000-0003-1479-3171

Қойлыбаева Мөлдір Құдайбергенқызы – PhD, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова». Лектор кафедры фармацевтических технологий, ORCID: 0000-0002-8401-9977

Абдрахман Арай – магистр биологических наук, лектор кафедры «Фармацевтической технологии» НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова».

Information about authors:

Yergazina Sandugash Yergazykyzy is a 2nd-year master's student in the specialty «Pharmaceutical production technology», «Kazakh National Medical University named after S.D.Asfendiyarov». e-mail: yergazina01@mail.ru Tel: +7 707 586 56 96 .

Nokerbek Shamshabanu – PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Technology at «Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov». e-mail: shamshabanu.nokerbek@mail.ru

Amirkhanova Akerke – PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Technology at the «Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov». ORCID: 0000-0003-1479-3171

Koilybayeva Moldir – PhD, «Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov ». Lecturer of the Department of Pharmaceutical Technologies, ORCID: 0000-0002-8401-9977

Abdrakhman Arai is a Master of Biological Sciences, lecturer at the Department of Pharmaceutical Technology at «Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov».

Алынды: 24.02.2024 Қабылданды: 04.06.2024 Онлайн жарияланды: 29.06. 2024

УДК 615.451. 16-07(574)

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.61.64.030](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.61.64.030)

К.С. Жакипбеков¹, Н.А. Рахымбаев¹, С.Е. Момбеков¹, А.Б. Джумагазиева², Н. Е. Конош¹

¹«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ

²«Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы» АҚ

Алматы, Қазақстан

ТҮРКІСТАН ОБЛЫСЫНДА ӨСЕТІН САСЫҚ ҚУРАЙ (*FERULA ASAFOETIDA L.*) ӨСІМДІК ШИКІЗАТЫНЫҢ МИКРОСКОПИЯЛЫҚ ҚҰРЫЛЫМЫН ЗЕРТТЕУ

Түйін. Бұл мақалада Түркістан облысында өсетін сасық қурайдың жер үсті және жер асты бөліктерінің анатомиялық зерттеу нәтижелері берілген. Зерттеудің мақсаты сасық қурай өсімдігінің жер үсті, жер асты бөліктерін анатомиялық зерттеу және өсімдіктің диагностикалық белгілерін сәйкестендіру болып табылады. Сасық қурай өсімдігінің химиялық құрамы өте бай және қабынуға қарсы, микробқа қарсы, диабетке қарсы, антисептикалық, ас қорытуды жақсартатын қасиеттерге ие. Бұл өсімдік еліміздің оңтүстік және батыс аймақтарында кеңінен таралған. Зерттеу жұмыстары А2098 маркалы «Альтами» микроскобы көмегімен жүргізілді. Зерттеу қорытындысы бойынша микроскопиялық деңгейде анықталған диагностикалық белгілері өсімдіктің климаттың құрғақ жағдайларына төзімділігін көрсетеді.

Кілт сөздер: сасық қурай, *Ferula asafoetida*, микроскопиялық талдау, жер үсті бөліктері, тамыр, диагностикалық ерекшеліктері.

ИЗУЧЕНИЕ МИКРОСКОПИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ ФЕРУЛЫ ВОНЮЧЕЙ (*FERULA ASAFOETIDA L.*), ПРОИЗРАСТАЮЩЕЙ В ТУРКЕСТАНСКОЙ ОБЛАСТИ

К.С. Жакипбеков¹, Н.А. Рахымбаев¹, С.Е. Момбеков¹, А.Б. Джумагазиева², Н. Е. Конош¹

¹Казахский национальный медицинский университет им.С.Д.Асфендиярова

²АО «Научный центр противомикробных препаратов»

Алматы, Казахстан

Резюме. В данной статье представлены результаты анатомического изучения надземной и подземной частей ферулы вонючей, произрастающей в Туркестанской области. Целью исследования является изучение надземной и подземной части ферулы вонючей и сопоставление диагностических признаков растения. Химический состав ферулы вонючей очень богат различными элементами и обладает противовоспалительным, противомикробным, противодиабетическим, антисептическим и пищеварительным свойствами. Данное растение широко распространено в южных и западных регионах нашей страны. Исследование проводилось с использованием микроскопа «Альтами» А2098. По заключению исследования диагностических признаков, определяемых на микроскопическом уровне, можно установить, что данное растение устойчиво к засушливым условиям климата.

Ключевые слова: ферула вонючая, *Ferula asafoetida*, микроскопический анализ, надземные органы, корень, диагностические признаки.

STUDY OF MICROSCOPIC STRUCTURE OF PLANT RAW MATERIALS OF *FERULA ASAFOETIDA L.* GROWING IN THE TURKESTAN REGION

K.S. Zhakipbekov¹, N.A. Rakhymbayev¹, S.E. Mombekov¹, A.B. Jumagazyeva², N.Y. Konash¹

¹«Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NJSC

²JSC «Scientific Center for Anti-infectious Drugs»

Resume. This article presents the results of anatomical study of the above-ground and underground parts of *Ferula asafoetida*, growing in Turkestan region. The purpose of the research is to study the above-ground and underground parts of the *Ferula asafoetida* and to compare the diagnostic features of the plant. The chemical composition of the *Ferula asafoetida* is very rich in various elements and has anti-inflammatory, antimicrobial, antidiabetic, antiseptic and digestive properties. This plant is widely distributed in southern and western regions of our country. The study was carried out using microscope "Altami" A2098. According to the conclusion of the study of diagnostic features determined at the microscopic level, it can be established that this plant is resistant to arid climate conditions.

Key words: *Ferula asafoetida*, microscopic analysis, aboveground organs, root, diagnostic characters.

Кіріспе.

Еліміздің аймағында тамырлы өсімдіктердің 6000-ға жуық түрі кездеседі. Оның 1200-ге жуық түрі дәстүрлі және халық медицинасында пайдаланылады. Еліміздің өсімдік қорын зерттеудің тәжірибелік мәні өте зор, себебі, дәрілік өсімдік ассортиментін ұлғайту және фармацевтикалық өнеркәсіпті дамытуда, шикізат қорын ұйымдастыруға қажетті объектілерді айқындауға мүмкіндік жасайды [1-2].

Қазақстанда дәрілік өсімдік ретінде практикалық пайдалануға енгізу үшін перспективалы түрлердің бірі сасық қурай. Сасық қурай *Ferula* туысы, шатыршагүлділер (лат. *Ariaceae*) тұқымдасына жататын биіктігі 1,5 – 3 метрге дейін жететін көпжылдық шөптесін өсімдік [3].

Бұл өсімдік Орта Азия және Иран шөлдерінде, Кіші Балхандар, Копет-Дагта, еліміздің – Маңғыстау түбегінде, Солтүстік және Оңтүстік Үстіртте Ембі, Арал маңында, Балқаш-Алакөл, Мойынқұм, Қаратау, Түркістан, Қызылқұм, Шу-Іле тауларында кеңінен таралған. Құмды, сазды, таулы, шөлді, жусанды және тұзды шөлдерде кездеседі [4, 5].

Дәрілік өсімдік шикізатының қорын арттыру, сондай-ақ тәжірибелік қолданысқа енгізу үшін сасық қурайдың

диагностикалық ерекшеліктерін және биологиялық белсенді заттарды (ББЗ) оқшаулау орындарын анықтау үшін жер үсті және жер асты органдарының анатомиялық-морфологиялық сипаттамаларын кешенді зерттеу қажет болды.

Зерттеудің мақсаты – сасық қурайдың жер үсті, жер асты бөліктерін микроскопиялық зерттеу және шикізаттың диагностикалық белгілерін сәйкестендіру.

Материалдар және әдістер.

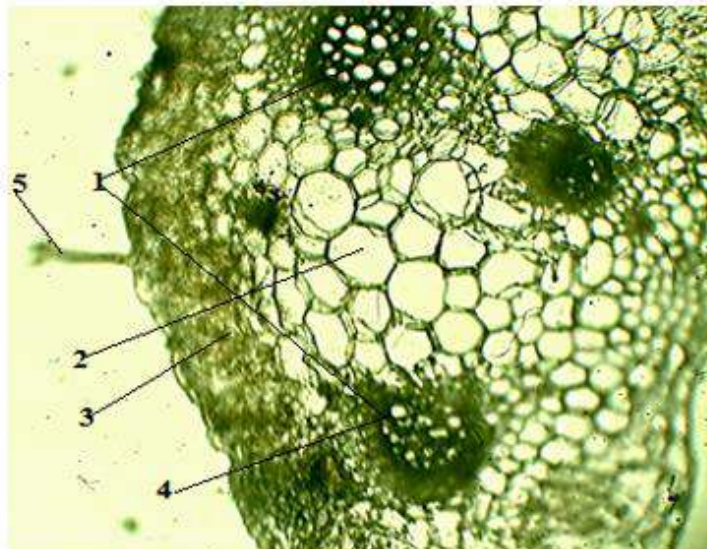
Зерттеу объектісі: Түркістан облысындағы Арыс қаласы маңынан (ординат 42°20'50.4"N,68°35'57.7"E) жиналған сасық қурайдың жер асты бөлігі және жер үсті бөлігінен жапырағы, сабағы. Түрге жататындығы ҚР Экология, геология және табиғи ресурстар министрлігі Орман шаруашылығы және жануарлар дүниесі комитетінің «Ботаника және фитоинтродукция институты» ШЖҚ РМК мекемесінде анықталды.

Микроскопиялық талдау

Өсімдік шикізатының жер үсті және жер асты мүшелері Страсбургер-Флемминг әдісімен (спирт, глицерин, су, 1:1:1) фиксацияланды. Анатомиялық кесінділер дайындауда тоңазытқыш микротом (ТОС-2) қолданылды. Кесінді қалыңдығы 10-15 мкм. Фотосуреттер Ucmos03100KPA Altami сандық көз камерасымен жабдықталған Altami A2098 микроскобында, Altami Studio бағдарламасымен түсірілген. Фотосуреттерді өңдеу Paint 11.2208.6.0 қосымшасында орындалды. Өсімдіктің анатомиялық құрылымын сипаттауда В.Н. Вехов, Л.И. Лотова еңбектеріндегі қағидалар негізге алынды [6, 7].

Нәтижелер және талқылау.

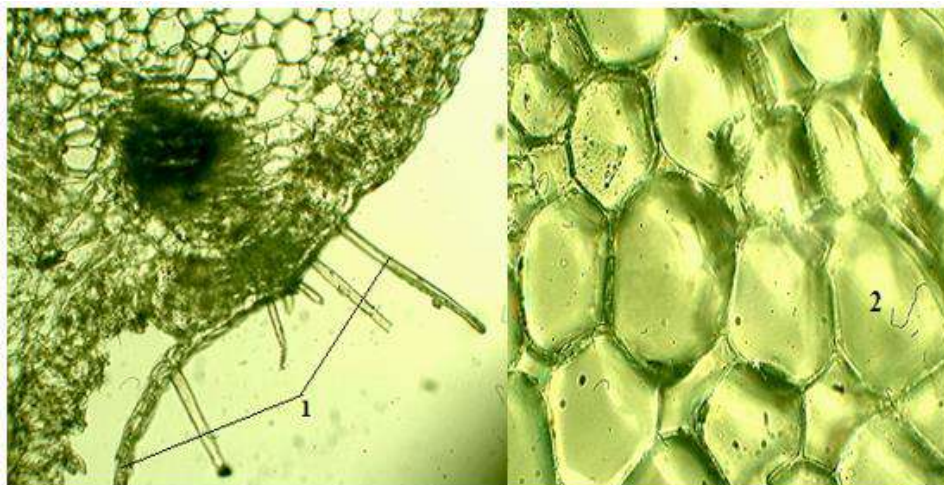
Сасық қурай жапырағының анатомиялық құрылымы бойынша сырты кутикулалы. Кутикуланың төменгі жағында эпидермис жасушалары қатар түзіп орналасқан. Жапырақ беткі эпидермисі жасушасы әр түрлі пішінді, жасушасының қалыңдығы 15,7±1,31 мкм, төменгі эпидермистің жасушасы тетраэдрлі пішінді, қабырғасының қалыңдығы 10,06±0,81 мкм. Төменгі және жоғарғы эпидермисінде бір және көп жасушалы трихомалар түзілген, жоғарғы эпидермисте амфистоматикалық, аноматитті лептестіктердің қалыптасуы байқалды (сурет 1).



1 - өткізгіш шоқ, 2 - паренхима, 3 - хлоринхима, 4 - ксилема, 5 - флоэма,
6 - трихома, 7 - идиобласт

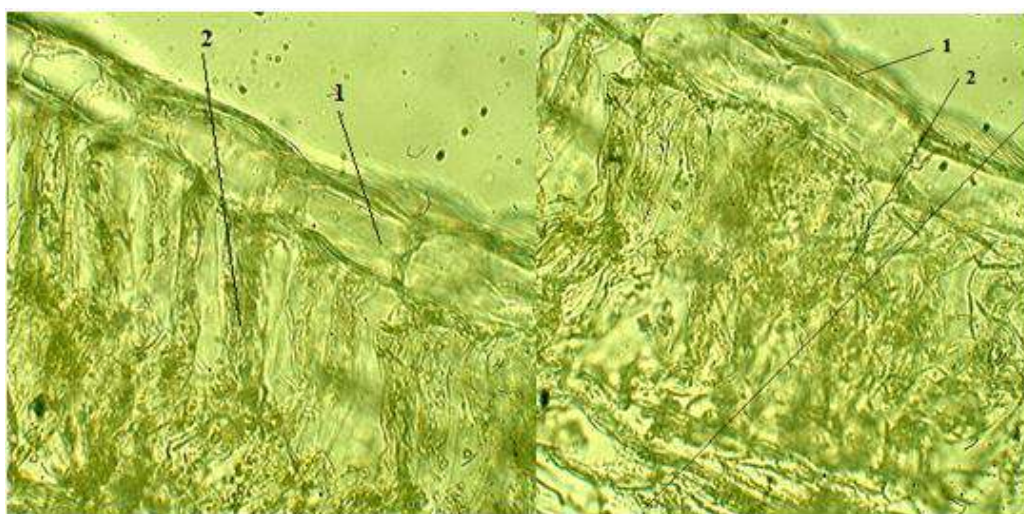
Сурет 1 - Сасық қурай жапырағының анатомиялық құрылысы (x100)

Төменгі эпидермис жасушасы изодиаметрлі жиекті. Жапырақтың бағаналы мезофиллі жоғарғы эпидермис жасушасымен қатарласа түзілген, төменгі эпидермис жасушасымен бүйірлі жанасып бүйірлі қабырғаларымен түйіскен бағаналы мезофилінде лизогендік және схизогенді қуыстарымен идиобласт жасушаларының тобы байқалады. Идиобласт жасушаларында ББЗ жинақталған. Бағаналы мезофилдің (қалыңдығы 41,7±1,8 мкм), борпылдақ мезофил (қалыңдығы 28,1±0,7 мкм) хлорофилл дәндермен толыққан (сурет 2, 3).



1-трихома, 2-паренхима

Сурет 2 – Сасық қурай жапырағының анатомиялық құрылысы (x 400)



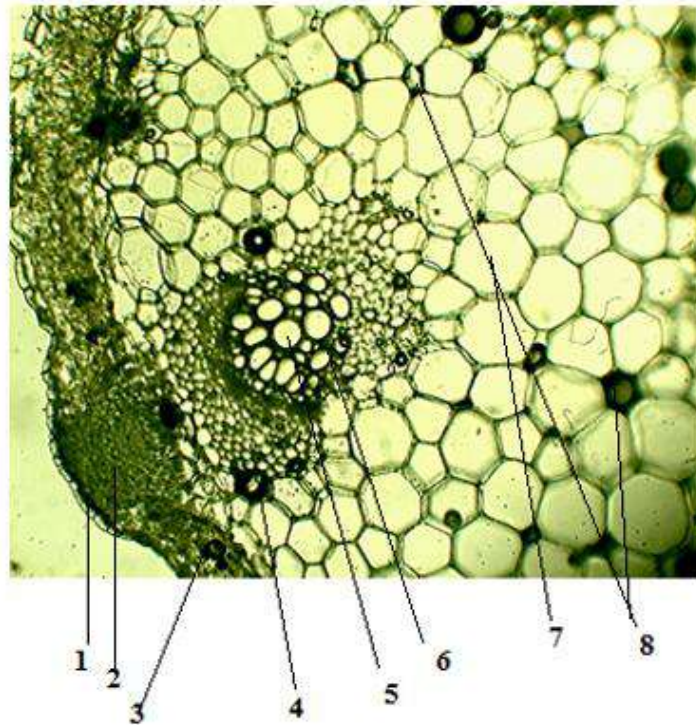
1-жоғарғы эпидермис, 2-бағаналы мезофилл, 3-бортылдақ мезофилл

Сурет 3 – Сасық қурай жапырағындағы мезофилл (x 400)

Жапырақтағы өткізгіш шоқтар коллатеральды, флоэма мен ксилема элементтері тар түтікті болып келеді. Ксилема 2-3 қатармен тізбектеліп орналасқан, қабырғасы қалыңдаған, флоэма элементтерінің түтік қабырғасының қабықшасы жұқа, тар пішінді.

Жапырақтың жоғары және төменгі эпидермис жасушасы көлемі төменгі эпидермис жасушасымен салыстырғанда үлкен, тік қабырғалы, амфистоматикалық лептестіктер түзілген. Төменгі эпидермисінде бір және көп жасушалы трихомалардың тығыздалып орналасуы, бағаналы мезофилде идиобластардың түзілуі жапырақтың микроскопиялық ерекшеліктерін айқындайды.

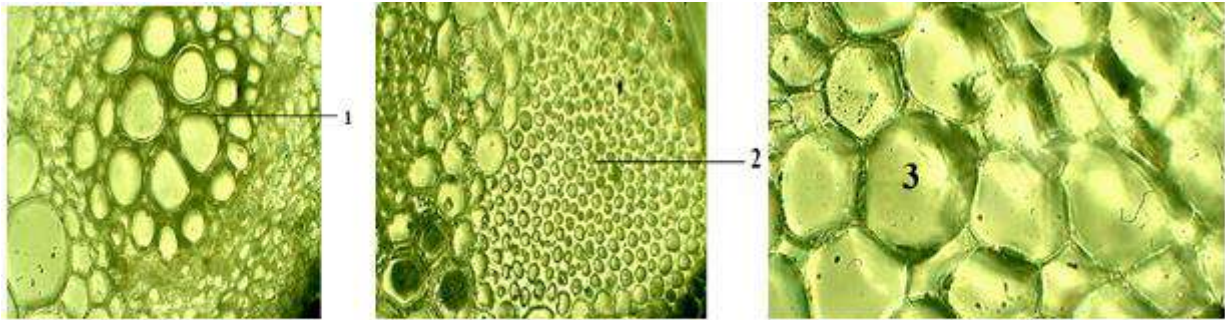
Сасық қурай сабағының көлденең кесіндісінің құрылымы тығыз кутикулалы, ісіңкі, қалың болып келеді, ол өз кезегінде өсімдіктің шөлдерге бейімделу деңгейін жоғарылатады. Сабақ эпидермисінің жасушасы шеңберленіп тығыз, әртүрлі пішінді жасуша болып орналасқан (сурет 4).



1 - эпидерма, 2 - колленхима, 3 - алғашқы қабық, 4-склеренхима, 5-ксилема, 6-өткізгіш шоқ, 7-өзек паренхимасы, 8-идиобласт

Сурет 4 – Сасық қурай сабағының анатомиялық құрылысы (x100)

Сабақтың ішкі құрылымы *Ferula* туысына тән. Эпидермис жасушасының төменгі бөлігінде 3-4 қатарлы хлорофилл дәндерімен толыққан изодиаметика пішінді хлоренхима жасушалары және шоқ тәрізді бұрышты колленхима қалыптасуы байқалады. Кейбір эпидермальды жасушасында кальций оксалаттары тұздарының ұсақ құм сияқты түзілуі аздап байқалады, ол транспирацияны төмендетіп, өсімдіктің құрғақшылыққа бейімделуін арттырады. Сабақтың алғашқы қабығы (қалыңдығы $41,51 \pm 1,14$ мкм) 5-7 қатар түзіп қалыптасқан (сурет 5).



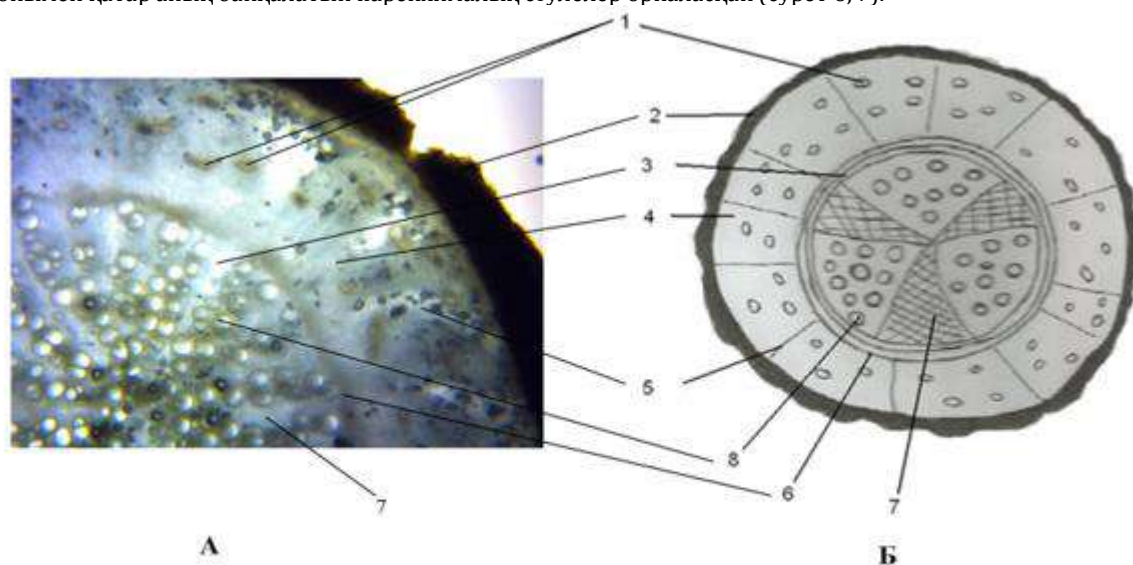
1-өткізгіш шоқ, 2-колленхима, 3-өзек паренхимасы

Сурет 5 – Сасық қурай өсімдігі сабағының құрылымы (x40)

Склеренхима өткізгіш шоқтың үстіңгі бөлігін ойыс тәрізді қалыңдап бірнеше қатар түзуі, ксерофитті өсімдіктерге тән адаптациялық белгісін айқындайды. Орталық цилиндрдің негізгі бөлігіндегі өткізгіш шоқтар коллатеральды, шеңбер түзіп орналасқан, ірі өткізгіш шоқтар ұсақ пішінді өткізгіш шоқтаырмамен кезектесіп қалыптасқан. Орталық цилиндр диаметрі $231,7 \pm 3,17$ мкм. Орталық цилиндр жиегіне қарай өткізгіш шоқ көлемі іріленіп, шоқ түзіп орналасқан, ал өзек паренхимасына бағытталған өткізгіш шоқтардың саны артып, көлемі кішірейген. Өткізгіш шоқта флоэма, ксилема элементтері байқалады. Ксилема түтігінің ауданы – $28,9 \pm 0,27$ мкм, ал флоэма түтігінің ауданы – $16,1 \pm 0,12$ мкм. Орталық цилиндрде схизогенді және лизогендік қуыстармен идиобиоластар айқындалды. Өзек паренхимасының идиобластында минералды заттар мен ББЗ жинақталған.

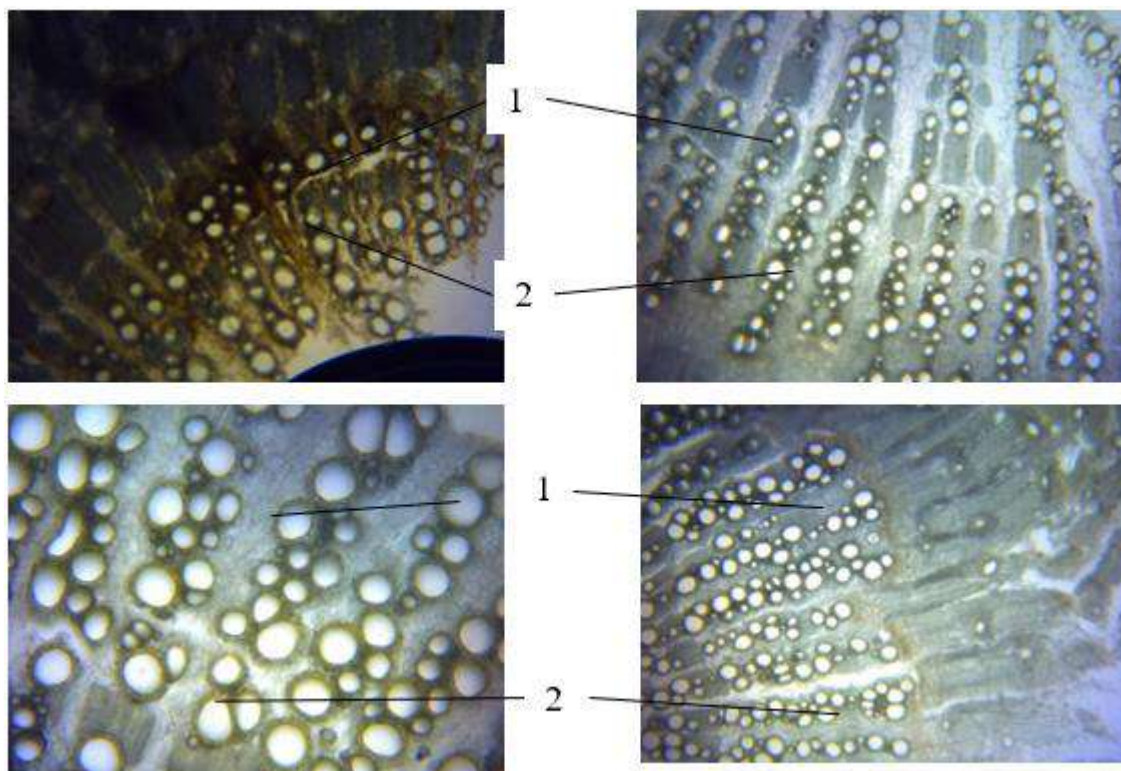
Сасық қурайдың тамыры анатомиялық құрылымы өзгеріске ұшырайтын өсімдіктің негізгі вегетативті мүшесі. Тамырда дәрілік құндылығы жағынан ББЗ әртүрлі топтарының маңызды құрамы жинақталған. Тамырдың микроскопиялық кесіндісі шеңберлі перидерма дан тұрады, ал тін паренхимасының артық қор заттары жиналу қабілеті бар.

Сасық қурайдың көпжылдық тамыры борпылдақ құрылымды, қоңыр түсті жабынды, қабыршақты, тығыз жабынды, қабықты паренхимамен шектеседі. Кортикальды аймақта схизогендік және схизо-лизогендік кішкентай сопақша қуыстар, сонымен қатар анық байқалатын паренхималық сәулелер орналасқан (сурет 6, 7).



1 – схизогендік қуыстар, 2 – жабын, 3 – камбий, 4 – қабықты паренхима, 5 – паренхималық сәулелер, 6 – эндодерма, 7 – флоэма, 8 – ксилема

Сурет 6 – Сасық қурайдың көпжылдық тамырының анатомиялық құрылымы: фрагмент (А) және сызба (Б)



1 - флоэма; 2 - ксилема түтігі

Сурет 7 – Сасық қурай өсімдігі тамырының анатомиялық құрылымы, өткізгіш шоқтың қалыптасуы (x40)

Тамыр эндодермасы дөңгелек қабатты, пішіні тікбұрышты тангентальды қалыңдаған жасушалардан тұрады. Орталық цилиндрі перицикл және күрделі радиальды өткізгіш сәулелерден тұрады. Кейбір өсімдік үлгілерінің орталық цилиндрінде бос орындар немесе қуыстар уақыт өте пайда болуы мүмкін.

Өсімдік тамырының дамуы мен қалыңдауының кейінгі кездерінде толқынды камбий сызығы үзіледі, орталық цилиндр бөлінеді, өткізгіш тіннің жеке массивтері құрап, қуыстардың пайда болады. Тамырдың ішкі бөлігі көп жағдайда жіп тәрізді жеке талшықтарға бөлінеді. Сондықтан да, сасық қурайдың әртүрлі жастағы тамырларының

құрылымында қайталама тіндердің пайда болуымен және кортикальды аймағы мен радиалды сәуленің өсуімен байланысты айырмашылықтар байқалады.

Орталық цилиндрде даму процесінде тамырдың өткізгіш аймағында ксилема мен флоэма сәулелерінің саны біртіндеп артатын шашыраңқы сәуле шашып өткізгіш шоқ айқындалады. Өткізгіш шоғының диаметрі $215,7 \pm 0,7$ мкм. Камбий қабаттары түзілген, дегенмен монокамбиалды-камбийдің бір ғана қабатынан және поликамбиалды камбийдің бірнеше қабатынан тұратындығы айқындалады. Монокамбиалды қабаттарда артық қор заттары жинақталған.

Перидермамен жанаса 2-3 қатар түзіп орналасқан әлсіз алғашқы қабық паренхимасы түзілген. Алғашқы қабық паренхимасында ұсақ идиобласт жасушасының шашыраңқы орналасуы байқалады, қалыңдығы $13,7 \pm 0,31$ мкм. Тамырдың біраз бөлігін орталық цилиндр құрайды, эндодерма жасушалары тізбектеліп орналасқан, оның қалыңдығы $11,1 \pm 0,04$ мкм.

Зерттеу нәтижесінде анықталған диагностикалық белгілері бойынша сасық қурай климаттың құрғақ жағдайларына төзімділігін көрсететін орталық құрылымға ие. Бұл сасық қурайдың түрлі экологиялық жағдайларға бейімделуіне негізделгендігін білдіреді. Эпидермис және мезофиллде шырышты жасушалардың қалыптасуы, эпидермис жасушаларында аздап кристалды құмдардың шашыраңқы орналасуы транспирацияның қарқындылығын бәсеңдетеді, ол ылғалды сақтауға қабілеттендіретін бейімделгіштік белгілерінің бірі болып табылады.

Қорытынды.

Осылайша, сасық қурай өсімдігінің жапырақтарының, сабақтарының және тамырының анатомиялық құрылымына зерттеу жүргізілді. Жүргізілген зерттеу нәтижелері микроскопиялық құрылымда келесі диагностикалық белгілерді анықтауға мүмкіндік береді:

Жапырағы: өткізгіш шоқтары коллатеральды, флоэма мен ксилема тар түтікті, жоғарғы эпидермис жасушасы тік қабырғалы, лептестіктер амфистоматикалық типті, төменгі эпидермис трихомалары тығыз, бағаналы мезофиллде идиобластар түзілген.

Сабағы: тығыз кутикулалы, ісіңкі, қалың, эпидермис жасушасы шеңберлі, тығыз, әртүрлі пішінді, хлорофилл дәндерімен толыққан, хлоренхима жасушалары изодиаметика пішінді, кальций оксалаттары тұздары түзілген, орталық цилиндрде схизогенді және лизогендік қуыстармен идиобиоластар түзілген.

Тамыры: эндодерма дөңгелек, қабатты, тікбұрышты тангентальды, орталық цилиндрі перицикл және күрделі радиальды өткізгіш сәулелі, қуысты

ӘДЕБИЕТТЕР

- 1 Грудзинская Л.М., Гемеджиева Н.Г., Нелина Н.В., Каржаубекова Ж.Ж. Аннотированный список лекарственных растений Казахстана. – Алматы, 2014. – Т.20 (1). –97 с.
- 2 Грудзинская Л.М., Гемеджиева Н.Г., Нелина Н.В., Каржаубекова Ж.Ж. Аннотированный список лекарственных растений Казахстана: Справочное издание. Алматы, 2014. - 200 с.
- 3 Зубайдова Т. М., Джамшедов Дж. Н., Ходжиматов М., Назаров М. Н., Исупов С. Д., Загребельный И. А., Самандаров Н. Ю., Сугроров П. Ш. Применение ферулы вонючей в древней-традиционной и народной медицине // Вестн. Тадж. нац. ун-та. Сер. естественных наук. - 2013. - № 1/2(106). - С. 204-212
- 4 Мухтубаева С.К. О современных тенденциях использования *Ferula foetida*-(*Ferula foetida* L.) Южном Казахстане // Вестн.Павлод.Гос.Универ. Серия хим-биол., 2010. - №1. - С. 87-91.
- 5 Д.А. Ахатаева, С.К. Мухтубаева, А.Е. Оразбаев. Оңтүстік Қазақстан облысындағы сасық қурай ресурсы бойынша берілген мәліметтер // ҚазҰУ хабаршысы. Экология сериясы. - 2013. - №1(37). - Б. 34-38.
- 6 Вехов В.Н., Лотова Л.И., Филлин 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 Grudzinskaya L.M., Gemedzhieva N.G., Nelina N.V., Karzhaubekova J.J. Annotated list of medicinal plants of Kazakhstan. - Almaty, 2014. - T.20 (1). -97 с.
- 2 Grudzinskaya L.M., Gemejjeva N.G., Nelina N.V., Karzhaubekova J.Zh. Annotated list of medicinal plants of Kazakhstan: Reference edition. Almaty, 2014. - 200 с.
- 3 Zubaidova T.M., Dzhamshevdov J.N., Khojimatov M., Nazarov M.N., Isupov C. D., Zagrebely I. A., Samandarov N. Yu. *Ferula foetida* in ancient-traditional and folk medicine // Vestnik of the Tajik National University. Ser. of Natural Sciences. - 2013. - № 1/2(106). - С. 204-212
- 4 Mukhtubaeva S.K. On modern trends in the use of *Ferula foetida*-(*Ferula foetida* L.) South Kazakhstan // Vestn.Pavlod.Gos.Univers. Series chem-biol., 2010. - №1. - С. 87-91.
- 5 D.A. Akhataeva, S.K. Mukhtubaeva, A.E. Orazbayev. Ontustik Kazakhstan Oblysyndagy sasyk kurai resources boyynsha berilgen malimetter // KazNU khabarshysy. Ecology seriesy. - 2013. - №1(37). - Б. 34-38.
- 6 Vekhov V.N., Lotova L.I., Filin V.R. Practicum on anatomy and morphology of higher plants. - Moscow: Moscow State University, 1980. - 560 с.
- 7 Lotova L.I. Botany: Morphology and Anatomy of Higher Plants. Moscow: ComKniga, 2007. - 512 с.

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

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

Қаржыландыру жүргізілмеді.

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

Конфликт интересов – не заявлен. Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

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

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

Funding - no funding was provided.

Авторлар туралы мәліметтер:

Жакипбеков Кайрат Сапарханович - <https://orcid.org/0000-0003-3179-9460>, PhD, қауымдастырылған профессор, Фармацияның ұйымдастырылуы, басқарылуы және экономикасы және клиникалық фармация кафедрасының меңгерушісі, «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КЕАҚ, Алматы қ., +77479224950. E-mail: kairat_phd@mail.ru

Рахымбаев Нұрғали Аманбайұлы - <https://orcid.org/0000-0003-1183-2083>, PhD, Фармацияның ұйымдастырылуы, басқарылуы және экономикасы және клиникалық фармация кафедрасының лекторы, «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КЕАҚ, Алматы қ., +77786567826. E-mail: nr_farma@mail.ru

Момбеков Сержан Есимбаевич - <https://orcid.org/0000-0001-8805-9880>, PhD, Инженерлік пәндер және тиісті практикалар кафедрасының доценті, «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КЕАҚ, Алматы қ., 8-701-856-06-91. E-mail: mse_09.09.91@mail.ru

Джумагазиева Ардак Бисенбаевна - <https://orcid.org/0000-0002-8610-7321>, PhD, АҚ Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы, микробиология зертханасының меңгерушісі, Алматы қ., ҚР. 87753083368. e-mail: r_dawa@mail.ru

Конаш Нышанбай Ермеқұлы - <https://orcid.org/0000-0002-3609-1464>, PhD докторант, фармацияның ұйымдастырылуы, басқарылуы және экономикасы және клиникалық фармация кафедрасының ассистенті, С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Алматы қ., ҚР. 87754288343. E-mail: nyshan.k@mail.ru

Сведения об авторах:

Жакипбеков Кайрат Сапарханович - <https://orcid.org/0000-0003-3179-9460>, PhD, ассоциированный профессор, заведующий кафедрой организации, управления и экономики фармации и клинической фармации, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г.Алматы, +77479224950. E-mail: kairat_phd@mail.ru

Рахымбаев Нұрғали Аманбайұлы - <https://orcid.org/0000-0003-1183-2083>, PhD, лектор кафедры организации, управления и экономики фармации и клинической фармации, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г.Алматы, +77786567826. E-mail: nr_farma@mail.ru

Момбеков Сержан Есимбаевич - <https://orcid.org/0000-0001-8805-9880>, PhD, доцент кафедры «Инженерных дисциплин и надлежащих практик», НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г.Алматы, 8-701-856-06-91. E-mail: mse_09.09.91@mail.ru

Джумагазиева Ардак Бисенбаевна - <https://orcid.org/0000-0002-8610-7321>, PhD, заведующий лабораторией микробиологии АО «Научный центр противоиных препаратов», город Алматы, РК. 87753083368. e-mail: r_dawa@mail.ru

Конаш Нышанбай Ермеқұлы - <https://orcid.org/0000-0002-3609-1464>, PhD докторант, ассистент кафедры организации, управления и экономики фармации и клинической фармации Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова, город Алматы, РК. 87754288343. E-mail: nyshan.k@mail.ru

Information about the authors:

Zhakupbekov Kairat Saparkhanovich - <https://orcid.org/0000-0003-3179-9460>, PhD, Associate Professor, Head of the Department of organization and management and economics of pharmacy and clinical pharmacy, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, +77479224950. E-mail: kairat_phd@mail.ru

Rakhymbayev Nurgali Amanbayuly - <https://orcid.org/0000-0003-1183-2083>, PhD, lecturer department of organization and management and economics of pharmacy and clinical pharmacy, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, +77786567826. E-mail: nr_farma@mail.ru

Mombekov Serzhan Esimbaevich - <https://orcid.org/0000-0001-8805-9880>, PhD, Associate Professor of the Department of Engineering Disciplines and Good Practices, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, 8-701-856-06-91. E-mail: mse_09.09.91@mail.ru

Jumagazyeva Ardak Bissenbayevna - <https://orcid.org/0000-0002-8610-7321>, PhD, Head of microbiology laboratory JSC «Scientific Center for Anti-infectious Drugs», Almaty, RK. 87753083368. e-mail: r_dawa@mail.ru

Konash Nyshanbai Yermekuly - <https://orcid.org/0000-0002-3609-1464>, PhD doctoral student, assistant of the Department of organization, management and economics of pharmacy and clinical pharmacy of Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, RK. 87754288343. E-mail: nyshan.k@mail.ru

Получена: 24.02.2024 Принята: 15.05.2024 Опубликовано online: 29.06.2024

УДК 615.21/.26

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.62.76.031](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.62.76.031)

К.С. Жакипбеков¹, Н.А. Рахымбаев¹, Э.А. Серикбаева¹, Р.М. Анарбаева², А.Ө. Даулбаева¹, А.А. Егизбаева¹

¹«Казахский национальный медицинский университет им.С.Д.Асфендиярова», Алматы, Казахстан

²«Южно-Казахстанская медицинская академия», Шымкент, Казахстан

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА ФЕРУЛЫ ВОНЮЧЕЙ (*FERULA ASAFOETIDA* L.), ПРОИЗРАСТАЮЩЕЙ В ТУРКЕСТАНСКОЙ ОБЛАСТИ

Резюме. Ферула вонючая (*Ferula asafoetida* L.) веками исследовалась многими учеными в качестве пищевой добавки и в народной медицине разных стран для профилактики простудных и вирусных заболеваний, при вздутии живота и запорах, для улучшения аппетита, а также при лечении различных ран. Последние исследования показали, что *Ferula asafoetida* L. обладает нейропротекторным, улучшающим память, пищеварительным ферментативным, антиоксидантным, спазмолитическим, гипотензивным, гепатопротекторным, антимикробным, противоопухолевым, цитотоксическим, антигельминтным действием. Для определения возможности применения *Ferula asafoetida* L. в фармации нами было определено антимикробное действие ее углекислотного экстракта. Определение антимикробной активности показало его высокую эффективность против грам-положительных (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538P, *Bacillus subtilis* ATCC 6633), грам-отрицательных бактерий (*Escherichia coli* ATCC 11229, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Salmonella enterica* ATCC 14025) и грибов (*Candida albicans* ATCC 10231, *Aspergillus niger* ATCC 16404). Результаты исследования показали, что углекислотный экстракт *Ferula asafoetida* L. может быть рекомендован к использованию при разработке антимикробного лекарственного средства растительного происхождения, в связи с его высокой антимикробной эффективностью.

Ключевые слова: ферула вонючая, *Ferula asafoetida*, антимикробная эффективность, источник биологически активных веществ, углекислотный экстракт.

ТҮРКІСТАН ОБЛЫСЫНДА ӨСЕТІН САСЫҚ ҚУРАЙ (*FERULA ASAFOETIDA* L.) ЭКСТРАКТЫНЫҢ МИКРОБҚА ҚАРСЫ БЕЛСЕНДІЛІГІН ЗЕРТТЕУ

К.С. Жакипбеков¹, Н.А. Рахымбаев¹, Э.А. Серикбаева¹, Р.М. Анарбаева², А.Ө. Даулбаева¹, А.А. Егизбаева¹

¹«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Алматы, Қазақстан

²«Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ, Шымкент, Қазақстан

Түйін. Сасық қурайды (*Ferula asafoetida* L.) ғасырлар бойы көптеген ғалымдар тағамдық қоспа ретінде және халықтық медицинада зерттелген. *Ferula asafoetida* L. әртүрлі елдердің халық медицинасында суық тию мен вирустық аурулардың алдын-алу үшін, іштің кебуі мен қатуында, тәбетті жақсарту үшін, сонымен қатар әр түрлі жараларды емдеуде пайдаланылған. Соңғы зерттеулер көрсеткендей, *Ferula asafoetida* L. нейропротекторлық, есте сақтау, ас қорыту қабілетін жақсартатын, ферментативті, антиоксидантты, спазмолитикалық, гипотензивті, гепатопротекторлық, микробқа қарсы, ісікке қарсы, цитотоксикалық, антигельминтикалық әсерге ие. *Ferula asafoetida* L. фармацияда қолдану мүмкіндігін анықтау үшін оның көмірқышқылды экстрактысының микробқа қарсы әсерін зерттедік. Микробқа қарсы белсенділікті анықтау грам-оң (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538P, *Bacillus subtilis* ATCC 6633), грам-теріс бактерияларға (*Escherichia coli* ATCC 11229, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Salmonella enterica* ATCC 14025) және саңырауқұлақтарға (*Candida albicans* ATCC 10231, *Aspergillus niger* ATCC 16404) жоғары тиімділік көрсетті. Осылайша, біз *Ferula asafoetida* L. көмірқышқылды экстрактысының жоғары микробқа қарсы тиімділігіне байланысты одан әрі өсімдік тектес микробқа қарсы препаратты әзірлеуде пайдалануға болатынын анықтадық.

Кілт сөздер: сасық қурай, *Ferula asafoetida*, микробқа қарсы әсер, биологиялық белсенді заттардың көзі, көмірқышқылды экстракт.

DETERMINATION OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF THE EXTRACT OF *FERULA ASAFOETIDA* L. GROWING IN THE TURKESTAN REGION

K.S. Zhakipbekov¹, N.A. Rakhymbayev¹, E.A. Serikbayeva¹, R.M. Anarbayeva, A.O. Daulbayeva¹, A.A. Egizbayeva¹

¹Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

²South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Kazakhstan

Resume. *Ferula asafoetida* L. has been investigated by many scientists for centuries as food supplements and in folk medicine. *Ferula asafoetida* L. is used in folk medicine of different countries to prevent colds and viral diseases, for abdominal bloating and constipation, to improve appetite, and to treat various wounds. Recent studies have shown that *Ferula asafoetida* L. has neuroprotective, memory enhancing, digestive enzymatic, antioxidant, antispasmodic, hypotensive, hepatoprotective, antimicrobial, antitumor, cytotoxic, and antihelminthic effects. To determine the potential use of *Ferula asafoetida* L. in pharmacy, we determined the antimicrobial effect of its carbonic acid extract of *Ferula asafoetida* L. Determination of antimicrobial activity showed high efficacy against gram-positive (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538P, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, gram-negative bacteria (*Escherichia coli* ATCC 11229, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Salmonella enterica* ATCC 14025) and fungi (*Candida albicans* ATCC 10231, *Aspergillus niger* ATCC 16404). Thus, we have determined that carbonic acid extract of *Ferula asafoetida* L., in future can be used in the development of antimicrobial drug of plant origin, due to its high antimicrobial efficacy.

Key words: *Ferula asafoetida*, antimicrobial effect, source of biologically active substances, carbon dioxide extract.

Введение. *Ferula asafoetida* L. веками использовалась в качестве специй и в народной медицине для лечения различных инфекционных заболеваний, как богатый источник соединений, обладающих противомикробной активностью. *Ferula asafoetida* L. продуцирует алкалоиды, флавоноиды, изофлавоноиды, дубильные вещества, кумарины, глюкозиды, терпены и фенольные вещества, которые являются вторичными метаболитами. Данные вещества обладают антимикробной активностью, что имеет практическое значение в области безопасности пищевых продуктов, предотвращая развитие бактериальных и грибковых инфекции у человека [1].

Amalraj, A., & Gori, S. в своем обзоре литературы описывают существование более 170 видов *Ferula* и обсуждают ее широкое распространение в Ираке, Центральной Азии, Афганистане, Африке, Иране, Турции и Европе [2].

По данным литературы, *Ferula asafoetida* L. обладает противовоспалительной, противовоспалительной, антиноцицептивной, противосудорожной, противогемолитической, антиоксидантной, противогрибковой, аллелопатической, противовирусной, противолейшманической, противомикробной, противоопухолевой, антидиабетической, антигипертензивной, спазмолитической активностью [3-5], что делает ее применение значимым в различных областях практического здравоохранения.

Целью настоящего исследования является оценка антибактериальной и фунгицидной активностей углекислотного экстракта *Ferula Asafoetida* L. и определение его минимальных бактерицидных/фунгицидных концентраций в отношении музейных штаммов микроорганизмов.

Материалы и методы

Экстрагирование

Углекислотное экстрагирование *Ferula Asafoetida* L. проводилось в докритических условиях на экстракционной установке УУПЭ-5л ТОО «Жанафарм» в соответствии со стандартом предприятия СТ 27658-1910-ТОО-02-2011. В качестве экстрагента использовался жидкий CO₂ (ГОСТ-8050-85).

Определение антимикробной активности.

Антимикробная активность проводилась в лаборатории микробиологии Акционерного общества «Научный центр противоиных препаратов» (г. Алматы, Казахстан), которая аккредитована в соответствии с требованиями межгосударственного стандарта ГОСТ ISO/IEC 17025-2019 (ISO/IEC 17025:2017) «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий», что зарегистрировано в реестре субъектов аккредитации за номером № KZ.T.02.E1034 от 25.05.2022 г. до 25.02.2027 г.

Для проведения эксперимента были выбраны следующие питательные среды: агар Мюллера-Хинтона (Himedia, Индия), бульон Мюллера-Хинтона (Himedia, Индия), агар Сабуро (Himedia, Индия), бульон Сабуро (Himedia, Индия), натрий хлористый (химически чистый), (Михайловский завод химических реактивов, Россия), этанол, 96 % («Талгар Спирт», Казахстан), вода очищенная. Выбор питательных сред продиктован требованиями стандартов CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute), в которых данные питательные среды рекомендуются в качестве стандартных (референтных), для изучения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам.

Исследование проводилось двумя методами – методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде и методом диффузии в агар.

Тестирование антимикробной активности углекислотного экстракта *Ferula asafoetida* L. проводилось в отношении 7-ми штаммов микроорганизмов, полученных из Американской Коллекции Типовых культур (ATCC, USA): грамположительные бактерии: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P; *Bacillus subtilis* ATCC 6633; грамотрицательные бактерии: *Escherichia coli* ATCC 11229; *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603; *Salmonella enterica* ATCC 14025; грибы: *Candida albicans* ATCC 10231; *Aspergillus niger* ATCC 16404. Данные штаммы были выбраны в связи с тем, что они являются потенциальными возбудителями инфекционных заболеваний и внутрибольничных инфекций.

Активность образца принимали за 1 мг/мл или 1000 мкг/мл (100%) по всему углекислотному экстракту *Ferula asafoetida* L.

Процедура изучения антимикробной активности методом серийных разведений

Процедуру тестирования антимикробной активности проводили методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде согласно внутренним методическим инструкциям МИ-ЛМ-02 «Определение бактерицидного действия антимикробных агентов методом двукратных серийных разведений» с использованием бульона Мюллера-Хинтона (Himedia, Индия) и бульона Сабуро (Himedia, Индия) для бактерий и грибов, соответственно. Процедуру осуществляли в стерильных 96-луночных культуральных планшетах из полистирола (BIOLOGIX, Китай).

Предварительно в необходимое количество лунок планшета внесли соответствующую жидкую питательную среду в количестве 100 мкл. Во все первые лунки рядов (A1-H1) внесли по 100 мкл базового раствора антимикробного агента (экстракта), после чего произвели ряд серийных двукратных разведений: тщательно пропипетированную смесь бульона и экстракта из лунки №1 в количестве 100 мкл перенесли в лунку №2, полученную смесь из лунки №2 в объеме 100 мкл перенесли в лунку №3. Действие повторили до достижения необходимого количества двукратных разведений. Из последней лунки удалили 100 мкл смеси.

Таким образом, в каждом ряду планшета (лунки А-Н) были получены серийные разведения с рабочими концентрациями от 1000 до 0,015 мкг/мл.

Приготовление суспензии исследуемых микроорганизмов (инокулюма) для определения минимальной ингибирующей концентрации

Приготовление суспензии инокулюма для каждого штамма проводили методом прямого суспендирования колоний: бактериологической петлей отбирали аликвоту суточно-культивированного тест-штамма и 3-7-суточного штамма *Aspergillus niger* ATCC 16404, переносили в пробирку со стерильным изотоническим раствором хлорида натрия, тщательно гомогенизировали до получения однородной суспензии. Суспензию грибов дополнительно встряхивали на вортексе в течение 15-ти секунд (*ELMI, Латвия*), после чего с помощью денситометра (DEN-1, Латвия) производили замер оптической плотности всех приготовленных суспензий культур. Плотность суспензии каждого исследуемого

штамма составила 0,5 ед. по МакФарланду, что соответствует: $\sim 1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл для бактерий; $\sim 1-5 \times 10^6$ КОЕ/мл для штамма *Candida albicans* ATCC 10231; $\sim 0,4-4,6 \times 10^6$ КОЕ/мл для штамма *Aspergillus niger*.

Далее для приготовления рабочих суспензий бактерий стоковый инокулюм разбавляли изотоническим раствором в 100 раз до концентрации $\sim 1,5 \times 10^6$ КОЕ/мл; для штамма *Candida albicans* ATCC 10231 – в 1000 раз до $\sim 1-5 \times 10^3$ КОЕ/мл; для штамма *Aspergillus niger* ATCC 16404 – в 100 раз до $\sim 10^4$ КОЕ/мл.

Инокуляция и условия инкубации

Инокуляция бактерий. После приготовления рабочей суспензии во все лунки, содержащие 100 мкл смеси экстракт+бульон, и положительный контроль вносили по 10 мкл рабочего инокулюма соответствующего тест-штамма.

Бактерии инкубировали в течение 18-24 часов при температуре $37 \pm 1^\circ\text{C}$ (Binder, Germany), грибы – 46-50 часов при температуре $22 \pm 1^\circ\text{C}$ (Binder, Germany). Для определения значений минимальной бактерицидной/фунгицидной концентраций (МБК/МФК) по истечении времени инкубации в каждую лунку стерильно вносили по 0,05 мл 0,05 % водного раствора резазурина (индикатор) и инкубировали при $37 \pm 1^\circ\text{C}$ в течении 30 минут. Учет результатов в отношении бактерий и дрожжевых грибов рода *Candida* проводили по изменению цвета индикатора, имеющего синее окрашивание при отсутствии роста микроорганизмов, и розовое окрашивание (флуоресцирующий резорурфин), появляющегося в результате восстановления резазурина под действием ферментов живых микроорганизмов. Учет результатов в отношении штамма *Aspergillus niger* проводили визуально через 7 суток по наличию характерного воздушного мицелия на поверхности питательной среды и формированию спор.

Минимальной бактерицидной/фунгицидной концентрацией считали наименьшую концентрацию экстракта в лунке, которая полностью подавляла детектируемый рост исследуемого микроорганизма на чашках.

Определение антимикробной активности методом диффузии в агар

Изучение антимикробной активности также осуществляли методом диффузии в агар. Чашки Петри были предварительно засеяны суспензией тест-штаммов, плотностью $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл. Посев был выполнен стерильными ватными тампонами, которые погружали в суспензию микроорганизма, а затем слегка отжав о стенки пробирки, наносили равномерно штриховыми движениями в трех направлениях, поворачивая чашку на 60° . Затем при помощи стерильного цилиндра делали лунки диаметром 6 мм в толще агара, после чего вносили в лунку 150 мкл исследуемого экстракта. Исследуемый экстракт вносили в 3 повторях. В качестве препаратов сравнения использовали коммерческие диски (HiMedia) с антибиотиками: амоксициллин (АМХ 10 мкг/диск) для бактерий, флюконазол (FLC 25 мкг/диск) для дрожжеподобного гриба *Candida*, кетоконазол (КТ 10 мкг/диск) для плесневого гриба *Aspergillus*.

Бактерии инкубировали в течение 18-24 часов при температуре $37 \pm 1^\circ\text{C}$ (Binder, Germany), грибы – 46-50 часов при температуре $22 \pm 1^\circ\text{C}$ (Binder, Germany). Учет результатов осуществлялся путем измерения диаметра зон задержки/подавления роста с точностью до 1 мм.

Результаты и обсуждение. Тестирование углекислотного экстракта *Ferula Asafoetida* L. на наличие антимикробной активности проводили методом серийных разведений в бульоне в отношении 2-х штаммов грамположительных и 3-х штаммов грамотрицательных бактерий, а также на 2-х штаммах грибов (представители дрожжеподобных и плесневых грибов). В ходе исследования были определены минимальные бактерицидные (МБК) и фунгицидные (МФК) концентрации экстракта. За МБК/МФК принимали наименьшую концентрацию экстракта, которая полностью подавляла рост тестового микроорганизма. Полученные данные исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Результаты тестирования антимикробной активности углекислотного экстракта *Ferula asafoetida* L. методом серийных разведений

Тест-штамм	Значения МБК и МФК, мкг/мл
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538P	7,81
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	31,25
<i>Escherichia coli</i> ATCC 11229	15,63
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 700603	15,63
<i>Salmonella enterica</i> ATCC 14025	15,63
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	62,5
<i>Aspergillus niger</i> ATCC 16404	62,5

Результаты свидетельствуют о наличии антимикробной активности углекислотного экстракта *Ferula asafoetida* L. в отношении тестируемых штаммов условно-патогенных микроорганизмов. Антимикробное свойство отмечено, как для представителей бактерий, так и грибов.

При изучении антимикробной активности было определено, что наиболее восприимчивой к исследуемому экстракту оказалась культура *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P: МБК в отношении нее составила 7,81 мкг/мл. В отношении представителей бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, антимикробная активность составила 15,63 мкг/мл для культур *Escherichia coli* ATCC 11229, *Salmonella enterica* ATCC 14025 и *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, что свидетельствует так же о достаточно большой чувствительности последних к экстракту (рисунки 1,2).

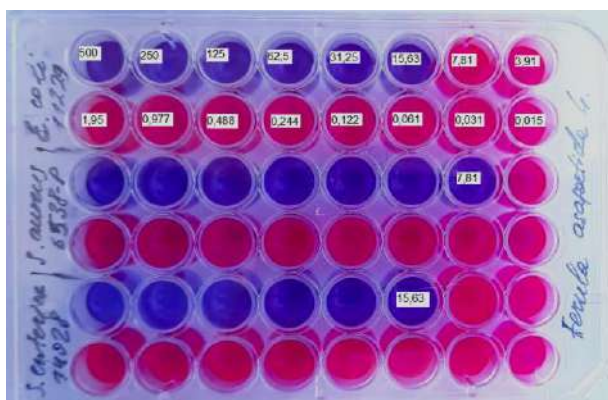


Рисунок 1 – Результаты тестирования антимикробной активности углекислотного экстракта *Ferula asafoetida* L. в отношении *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P, *Escherichia coli* ATCC 11229, *Salmonella enterica* ATCC 14025 методом серийных разведений

Углекислотный экстракт *Ferula asafoetida* L. подавлял рост споровой культуры *Bacillus subtilis* ATCC 6633: МБК составила 31,25 мкг/мл (рисунок 2).

Данные, полученные при тестировании углекислотного экстракта *Ferula asafoetida* L. в отношении штамма дрожжей *Candida albicans* ATCC 10231, также свидетельствуют о наличии антимикробной активности. Фунгицидный эффект наблюдался при воздействии концентрацией 62,5 мкг/мл (рисунок 2).

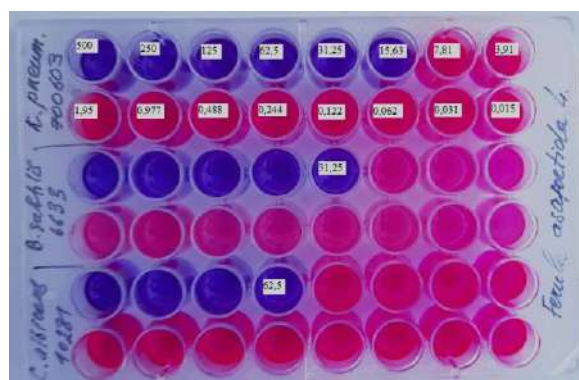


Рисунок 2 – Результаты тестирования антимикробной активности углекислотного экстракта *Ferula asafoetida* L. в отношении *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Candida albicans* ATCC 10231 методом серийных разведений

Фунгицидное действие в отношении штамма плесневого гриба *Aspergillus niger* ATCC 16404 было определено на концентрации 62,5 мкг/мл (рисунок 3).

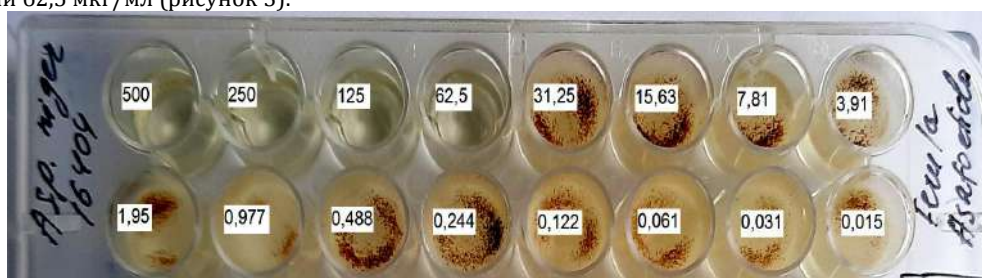


Рисунок 3 – Результаты тестирования антимикробной активности углекислотного экстракта *Ferula asafoetida* L. в отношении *Aspergillus niger* ATCC 16404 методом серийных разведений

Таким образом, тестируемый образец углекислотного экстракта *Ferula asafoetida* L. показал антибактериальную и противогрибковую активность в отношении всех исследуемых музейных штаммов микроорганизмов.

При этом, максимальный уровень активности экстракт проявил в отношении штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P и представителей бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, МБК составила 7,81 мкг/мл и 15,63 мкг/мл, соответственно. Фунгицидный эффект фиксировался в концентрации 62,5 мкг/мл, как в отношении дрожжеподобного, так и в отношении плесневого гриба.

Метод диффузии в агар был вторым методом для определения антимикробной активности углекислотного экстракта *Ferula asafoetida* L. В качестве сравнения были взяты антибиотики, широко применяемые в практике.

Результаты представлены в таблицах 2-8 и на рисунках 4-10. На рисунках 4, 5 и таблицах 2, 3 отражены результаты тестирования углекислотного экстракта *Ferula Asafoetida* L. и амоксициллина в отношении грамположительных микроорганизмов *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P и *Bacillus subtilis* ATCC 6633.



Рисунок 4 - Результаты антимикробной активности углекислотного экстракта *Ferula Asafoetida* L. и амоксициллина в отношении *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P методом диффузии в агар

Таблица 2 - Результаты антимикробной активности углекислотного экстракта *Ferula Asafoetida* L. и амоксициллина в отношении *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, полученные методом диффузии в агар

Тест образец	Зона подавления роста, см			
	№ 1	№ 2	№ 3	Среднее значение
Экстракт	30,0	30,0	30,0	30,0±0,00
АМХ (10 мсг)	27,0	25,0	25,0	25,67±1,15

Примечание: АМХ (10 мсг) – амоксициллин; диаметр диска Ø – 6,0 мм.
Диаметр лунки Ø – 6,0 мм.

Углекислотный экстракт *Ferula Asafoetida* L. в 1,2 раза активнее препарата сравнения в отношении *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P.



Рисунок 5 - Результаты антимикробной активности углекислотного экстракта *Ferula Asafoetida* L. и амоксициллина в отношении *Bacillus subtilis* ATCC 6633 методом диффузии в агар

Таблица 3 - Результаты антимикробной активности углекислотного экстракта *Ferula Asafoetida* L. и амоксициллина в отношении *Bacillus subtilis* ATCC 6633, полученные методом диффузии в агар

Тест образец	Зона подавления роста, см			
	№ 1	№ 2	№ 3	Среднее значение
Экстракт	30,0	29,0	31,0	30,0±1,00
АМХ (10 мсг)	27,0	25,0	27,0	26,3±1,15

Примечание: АМХ (10 мсг) – амоксициллин; диаметр диска Ø – 6,0 мм.
Диаметр лунки Ø – 6,0 мм.

В отношении споровой бактерии *Bacillus subtilis* ATCC 6633 углекислотный экстракт *Ferula Asafoetida* L. также активнее амоксициллина.

Углекислотный экстракт *Ferula Asafoetida* L. в отношении представителей семейства *Enterobacteriaceae*, так же, как и при тестировании серийными разведениями, подтвердил антимикробную активность. В отношении *Escherichia coli* ATCC 11229 (30,33±0,58 мм) он в 1,5 раза активнее, чем амоксициллин (20,33±0,58 мм) (рисунок 6, таблица 4).



Рисунок 6 - Результаты антимикробной активности углекислотного экстракта *Ferula Asafoetida* L. и амоксициллина в отношении *Escherichia coli* ATCC 11229 методом диффузии в агар

Таблица 4 - Результаты антимикробной активности углекислотного экстракта *Ferula Asafoetida* L. и амоксициллина в отношении *Escherichia coli* ATCC 11229, полученные методом диффузии в агар

Тест образец	Зона подавления роста, см			
	№ 1	№ 2	№ 3	Среднее значение
Экстракт	30,0	31,0	30,0	30,33±0,58
AMX (10 mcg)	20,0	20,0	21,0	20,33±0,58

Примечание: AMX (10 mcg) – амоксициллин; диаметр диска Ø – 6,0 мм.
Диаметр лунки Ø – 6,0 мм.

Зона угнетения роста *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 составила 24,0±1,00 мм, тогда как препарат сравнения амоксициллин не обладал активностью. В отношении *Salmonella enterica* ATCC 14028 экстракт активнее в 1,4 раза (30,67±0,58 мм), чем амоксициллин (22,67±1,15 мм) (рисунок 7, 8, таблицы 5, 6).



Рисунок 7 - Результаты антимикробной активности углекислотного экстракта *Ferula Asafoetida* L. и амоксициллина в отношении *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 методом диффузии в агар

Таблица 5 - Результаты антимикробной активности углекислотного экстракта *Ferula Asafoetida* L. и амоксициллина в отношении *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, полученные методом диффузии в агар

Тест образец	Зона подавления роста, см			
	№ 1	№ 2	№ 3	Среднее значение
Экстракт	23,0	25,0	24,0	24,0±1,00
AMX (10 mcg)	6,0	6,0	6,0	6,0±0,00

Примечание: AMX (10 mcg) – амоксициллин; диаметр диска Ø – 6,0 мм.
Диаметр лунки Ø – 6,0 мм.



Рисунок 8 - Результаты антимикробной активности углекислотного экстракта *Ferula Asafoetida* L. и амоксициллина в отношении *Salmonella enterica* ATCC 14028 методом диффузии в агар

Таблица 6 - Результаты антимикробной активности углекислотного экстракта *Ferula Asafoetida* L. и амоксициллина в отношении *Salmonella enterica* ATCC 14028, полученные методом диффузии в агар

Тест образец	Зона подавления роста, см			
	№ 1	№ 2	№ 3	Среднее значение
Экстракт	31,0	30,0	31,0	30,67±0,58
AMX (10 mcg)	24,0	22,0	22,0	22,67±1,15

Примечание: AMX (10 mcg) – амоксициллин; диаметр диска Ø – 6,0 мм.
Диаметр лунки Ø – 6,0 мм.

В отношении дрожжеподобного и плесневого грибов, углекислотный экстракт *Ferula Asafoetida* L. проявляет выраженную фунгицидную активность. Препаратом сравнения для *Candida albicans* ATCC 10231 был выбран флуконазол - синтетический противогрибковый препарат группы триазолов, используемый для лечения и профилактики кандидоза и некоторых других микозов.

Углекислотный экстракт *Ferula asafoetida* L. обладает фунгицидной активностью в 1,5 раза больше, чем флуконазол: зона подавления роста *Candida albicans* ATCC 10231 составила 32,67±0,58 мм и 21,33±1,15 мм соответственно (рисунок 9, таблица 7).



Рисунок 9 - Результаты антимикробной активности углекислотного экстракта *Ferula Asafoetida* L. и флуконазола в отношении *Candida albicans* ATCC 10231 методом диффузии в агар

Таблица 7 - Результаты антимикробной активности углекислотного экстракта *Ferula Asafoetida* L. и флуконазола в отношении *Candida albicans* ATCC 10231, полученные методом диффузии в агар

Тест образец	Зона подавления роста, см			
	№ 1	№ 2	№ 3	Среднее значение
Экстракт	32,0	33,0	33,0	32,67±0,58
FLC (25 mcg)	20,0	22,0	22,0	21,33±1,15

Примечание: FLC (25 mcg) - флуконазол; диаметр диска Ø – 6,0 мм.
Диаметр лунки Ø – 6,0 мм.

На рисунке 10 представлены данные тестирования в отношении плесневого гриба. Препаратом сравнения в данном случае был выбран кетоконазол – противогрибковый лекарственный препарат, производное имидазола, применяемый при лечении поверхностных и системных микозов.

В отношении *Aspergillus niger* ATCC 16404 зона подавления роста углекислотным экстрактом *Ferula Asafoetida* L. составила $20,67 \pm 1,15$ мм, тогда как препарат сравнения кетоконазол не показал свою активность (рисунок 10, таблица 8).



Рисунок 10 - Результаты антимикробной активности углекислотного экстракта *Ferula Asafoetida* L. и кетоконазол в отношении *Aspergillus niger* ATCC 16404 методом диффузии в агар

Таблица 8 - Результаты антимикробной активности углекислотного экстракта *Ferula Asafoetida* L. и кетоконазола в отношении *Aspergillus niger* ATCC 16404, полученные методом диффузии в агар

Тест образец	Зона подавления роста, см			
	№ 1	№ 2	№ 3	Среднее значение
Экстракт	20,0	20,0	22,0	$20,67 \pm 1,15$
КТ (10 мкг)	6,0	6,0	6,0	$6,0 \pm 0,00$
Примечание: КТ (10 мг) – кетоконазол; диаметр диска \varnothing – 6,0 мм. Диаметр лунки \varnothing – 6,0 мм.				

Широкий спектр антимикробных свойств исследуемого экстракта, видимо, связан с присутствием в химическом составе сульфатных соединений. Реакционноспособные сульфатные соединения образуют дисульфидные связи со свободными сульфгидрильными группами ферментов и нарушают целостность клеточной мембраны [6], оказывая свое антимикробное действие.

Вывод. Таким образом, из проведенных исследований, установлено, что углекислотный экстракт *Ferula Asafoetida* L. обладает антимикробной активностью, как при тестировании методом серийных разведений, так и диско-диффузионным методом.

Учитывая то, что в настоящее время наблюдается тренд перехода от синтетических лекарственных средств к лекарственным средствам растительного происхождения, нами был приготовлен экстракт, показавший свою эффективность, не уступающую, а иногда и превосходящую, эффективность действия синтетических антибиотиков. Исследуемый экстракт, как один из перспективных кандидатов, может быть рекомендован для проведения дальнейшей разработки антимикробного лекарственного средства растительного происхождения.

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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Ферула вонючая (*Ferula asafoetida* L.) лекарственное растение и его медицинское применение / Н. А. Рахымбаев, У. М. Датхаев, Д. А. Мырзақожа [и др.] // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2018. – № 4. – С. 208-212.
- 2 Amalraj, A., & Gopi, S. (2017). Biological activities and medicinal properties of Asafoetida: A review. Journal of Traditional and Complementary Medicine, 7(3), 347–359.
- 3 Зубайдова Т.М., Джамшедов Дж.Н., Ходжиматов М., Назаров М.Н., Исупов С.Д., Загребельный И.А., Самандаров Н.Ю., Сухробов П.Ш. Применение ферулы вонючей в древне-традиционной и народной медицине // Вестник таджикского национального университета. 2013. №1/2 (106) - С. 204 - 211.
- 4 Зубайдова Т.М., Джамшедов Дж.Н., Исупов С.Дж., Загребельный И.А. О фармакологическом изучении разных видов рода *Ferula* L. в медицине XX века // Вестник Таджикского Национального Университета. Серия Естественных Наук. – 2014. - №1(3). – С. 225-229.
- 5 Рахимов Ш.А. Физиологическая характеристика систем организма при действии порошка смолы ферулы вонючей (ПСФ), Ферусино-Г и Ферусино-Р (экспериментальное исследование): дисс. ... канд.фарм.наук – Душанбе, 2007. – 76 с.
- 6 Akrayi F.S., Tawfeeq J.D. Antibacterial activity of *Lepidium Sativum* and *Allium Porrum* extracts and juices against some gram positive and gram negative bacteria // Medical Journal of Islamic World Academy of Sciences, - 2012. - Vol.20, №1. - P.10-16.

REFERENCES

- 1 Ferula vonyuchaya (Ferula asafoetida L.) lekarstvennoe rastenie i ego medicinskoe primeneniye / N. A. Rahymbaev, U. M. Dathaev, D. A. Myrzaqozha [i dr.] // Vestnik Kazahskogo nacional'nogo medicinskogo universiteta. – 2018. – № 4. – S. 208-212.
- 2 Amalraj, A., & Gopi, S. (2017). Biological activities and medicinal properties of Asafoetida: A review. Journal of Traditional and Complementary Medicine, 7(3), 347–359.
- 3 Zubajdova T.M., Dzhamshedov Dzh.N., Hodzhimatov M., Nazarov M.N., Isupov S.D., Zagrebel'nyj I.A., Samandarov N.YU., Suhrobov P.SH. Primeneniye feruly vonyuchej v drevne-tradicionnoj i narodnoj medicine // Vestnik tadjihskogo nacional'nogo universiteta. 2013.№1/2 (106) - S. 204-211
- 4 Zubajdova T.M., Dzhamshedov Dzh.N., Isupov S.Dzh., Zagrebel'nyj I.A. O farmakologicheskom izuchenii raznyh vidov roda Ferula L. v medicine HKH veka // Vestnik Tadjihskogo Nacional'nogo Universiteta. Seriya Estestvennyh Nauk. – 2014. - №1(3). – S. 225-229.
- 5 Rahimov SH.A. Fiziologicheskaya harakteristika sistem organizma pri dejstvii poroshka smoly feruly vonyuchej (PSF), Ferusino-G i Ferusino-P (eksperimental'noe issledovanie): diss. ... kand.farm.nauk – Dushanbe, 2007. – 76 s.
- 6 Akrayi F.S., Tawfeeq J.D. Antibacterial activity of Lepidium Sativum and Allium Porrum extracts and juices against some gram positive and gram negative bacteria //Medical Journal of Islamic World Academy of Sciences, - 2012. - Vol.20, №1. - P.10-16.

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:

Жакипбеков Кайрат Сапарханович – <https://orcid.org/0000-0003-3179-9460>, PhD, қауымдастырылған профессор, Фармацияның ұйымдастырылуы, басқарылуы және экономикасы және клиникалық фармация кафедрасының меңгерушісі, «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КЕАҚ, Алматы қ., +77479224950. E-mail: kairat_phd@mail.ru

Рахымбаев Нұрғали Аманбайұлы - <https://orcid.org/0000-0003-1183-2083>, PhD, Фармацияның ұйымдастырылуы, басқарылуы және экономикасы және клиникалық фармация кафедрасының лекторы, «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КЕАҚ, Алматы қ., +77786567826. E-mail: nr_farma@mail.ru

Серикбаева Эльмира Асилбековна – <https://orcid.org/0000-0003-3576-0993>, PhD, Фармацияның ұйымдастырылуы, басқарылуы және экономикасы және клиникалық фармация кафедрасының доценті, «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КЕАҚ, Алматы қ., +77756262986. E-mail: elmira.asyl@mail.ru

Анарбаева Рабига Муталиевна – <https://orcid.org/0000-0001-6206-9597>, фарм.ғ.к., дәрілер технологиясы кафедрасының профессор м.а., «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ, Шымкент қ., +77016250430. E-mail: rabiga.rm@mail.ru

Даулбаева Арайлым Өмірханқызы - <https://orcid.org/0000-0003-1471-0292>, медицина ғылымдарының магистрі, «Фармация» мамандығы PhD докторанты, «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КЕАҚ, Алматы қ., +77781227795. E-mail: arai_14@bk.ru

Егизбаева Акдидар Айдархановна - <https://orcid.org/0009-0006-7923-4927>, Фармацияның ұйымдастырылуы, басқарылуы және экономикасы және клиникалық фармация кафедрасының лекторы, «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КЕАҚ, Алматы қ., +77016408680. E-mail: egizbayeva.a@mail.ru

Сведения об авторах:

Жакипбеков Кайрат Сапарханович – <https://orcid.org/0000-0003-3179-9460>, PhD, ассоциированный профессор, заведующий кафедрой организации, управления и экономики фармации и клинической фармации, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г.Алматы, +77479224950. E-mail: kairat_phd@mail.ru

Рахымбаев Нұрғали Аманбайұлы - <https://orcid.org/0000-0003-1183-2083>, PhD, лектор кафедры организации, управления и экономики фармации и клинической фармации, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г.Алматы, +77786567826. E-mail: nr_farma@mail.ru

Серикбаева Эльмира Асилбековна – <https://orcid.org/0000-0003-3576-0993>, PhD, доцент кафедры организации, управления и экономики фармации и клинической фармации, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г.Алматы, +77756262986. E-mail: elmira.asyl@mail.ru

Анарбаева Рабига Муталиевна - <https://orcid.org/0000-0001-6206-9597>, к.фарм.н., и.о. профессор кафедры технологии лекарств, АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», г. Шымкент, +77016250430. E-mail: rabiga.rm@mail.ru

Даулбаева Арайлым Өмірханқызы - <https://orcid.org/0000-0003-1471-0292>, магистр мед.наук, PhD докторант специальности «Фармация», НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, +77781227795. E-mail: arai_14@bk.ru

Егизбаева Акдидар Айдархановна - <https://orcid.org/0009-0006-7923-4927>, лектор кафедры организации, управления и экономики фармации и клинической фармации, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, +77016408680. E-mail: egizbayeva.a@mail.ru

Information about the authors:

Zhakupbekov Kairat Saparkhanovich - <https://orcid.org/0000-0003-3179-9460>, PhD, Associate Professor, Head of the Department of organization and management and economics of pharmacy and clinical pharmacy, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, +77479224950. E-mail: kairat_phd@mail.ru

Rakhymbayev Nurgali Amanbayuly - <https://orcid.org/0000-0003-1183-2083>, PhD, lecturer department of organization and management and economics of pharmacy and clinical pharmacy, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, +77786567826. E-mail: nr_farma@mail.ru

Serikbayeva Elmira Asilbekovna - <https://orcid.org/0000-0003-3576-0993>, PhD, assistant Professor of the Department of organization and management and economics of pharmacy and clinical pharmacy, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, +77756262986. E-mail: elmira.asyl@mail.ru

Anarbayeva Rabiga Mutaliyevna - <https://orcid.org/0000-0001-6206-9597>, Candidate of Pharmacy, Acting Professor of Drug Technology Department, South Kazakhstan Medical Academy JSC, Shymkent, +77016250430. E-mail: rabiga.rm@mail.ru

Daulbaeva Arailym Omirkhankyzy - <https://orcid.org/0000-0003-1471-0292>, Master of Medical Sciences, PhD student of the specialty "Pharmacy", Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, +77781227795. E-mail: arai_14@bk.ru

Egizbaeva Akdidar Aidarkhanovna - <https://orcid.org/0009-0006-7923-4927>, lecturer department of organization and management and economics of pharmacy and clinical pharmacy, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, +77016408680. E-mail: egizbayeva.a@mail.ru

Алынды: 12.01.2024 Қабылданды: 04.06.2024 Онлайн жарияланды: 29.06.2024

ӘОК 615.011.5:582.734

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.56.77.032](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.56.77.032)

М.А. ЖАНДАБАЕВА, С. ЖАҢАБАЙҚЫЗЫ, К.Т. РАГАНИНА, Ә.Ф. РЫСБЕК, А.Қ. САРҚЫТБЕКОВА

С. Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан

КӘДІМГІ ҮРКЕГҮЛ (*FILIPENDULA VULGARIS* M.) ЭКСТРАКТЫНЫҢ ХИМИЯЛЫҚ ҚҰРАМЫН ТАЛДАУ

Түйін: Қазіргі таңда еліміздің фармацевтикалық нарығын дамыту мақсатында отандық өнімдердің сапасы мен санын арттыру жұмыстары үзіліссіз атқарылуда. Табиғи шикізат өнімдерінен, соның ішінде дәрілік өсімдік шикізаттарын фармацевтикада қолдану, қойылған міндеттерді атқарады. Соның бірі, кәдімгі үркегүл өсімдік шикізаты – ҚР таулы аймақтарында кеңінен таралған, халық медицинасында белгілі, көптеген фармакологиялық әсерге ие өсімдік. Мақалада ультрадыбыстық және құйынды экстракциялау әдістерімен алынған кәдімгі үркегүлдің (*Filipendula vulgaris* M.) қою экстрактысын алудың технологиялық параметрлері келтірілген; қою экстрактының компоненттік құрамы анықталған. Масс-спектрометриялық детекторы бар газ хроматографиясы әдісімен химиялық құрамына талдау барасынды ультрадыбыс экстракция әдісімен алынған экстракт құрамында фенолдық қосылыстардың пайыздық мөлшері (28 %) құйынды әдісімен алынған экстрактқа қарағанда жоғары болды (21 %). Фенолдық қосылыстардың ең көп пайыздық мөлшері фенол (10,65%), гидрохинон (4,7%), 2-метоксифенол (1,41%), β-D-глюкопиранозид, метил (5,31%), салицил спирті (0,77%) ультрадыбысты экстракция әдісі арқылы алынған экстрактың құрамынан анықталды. Химиялық қосылыстардың фармакологиялық әсері анықталып, тиімді экстракция әдісі таңдап алынды. Нәтижелер осы өсімдікті ғылыми зерттеуге, жаңа дәрілік зат жасау үшін фенолдық қосылыстардың мөлшері мен тиімді экстракты әдісін пайдалануға негіз болады.

Түйінді сөздер: дәрілік өсімдік шикізаты, кәдімгі үркегүл (*Filipendula vulgaris* M.), масс-спектрометриялық детекторы бар газ хроматографиясы, құйынды экстракция, ультрадыбысты экстракция.

М.А. ЖАНДАБАЕВА, С. ЖАҢАБАЙҚЫЗЫ, К.Т. РАГАНИНА, Ә.Ф. РЫСБЕК, А.Қ. САРҚЫТБЕКОВА

Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

АНАЛИЗ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ЭКСТРАКТА ЛАБАЗНИКА ОБЫКНОВЕННОГО (*FILIPENDULA VULGARIS* M.)

Резюме. В настоящее время в целях развития фармацевтического рынка страны непрерывно ведется работа по повышению качества и количества отечественной продукции. Применение в фармации натуральных сырьевых продуктов, в том числе лекарственного растительного сырья, выполняет поставленные задачи. Одно из них, лабазник обыкновенный – растение, широко распространенное в горных районах РК, известное в народной медицине, обладающее множеством фармакологических эффектов. В статье приведены технологические параметры получения густого экстракта лабазника обыкновенного (*Filipendula vulgaris* M.), полученного ультразвуковыми и вихревыми методами экстракции; определен компонентный состав густого экстракта. При анализе химического состава методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектором процентное содержание фенольных соединений в экстракте, полученном методом ультразвуковой экстракции (28 %), было выше, чем в экстракте, полученном методом вихревым (21 %). Наибольшее процентное содержание фенольных соединений определяли из состава экстракта, полученного методом ультразвуковой экстракции фенол (10,65%), гидрохинон (4,7%), 2-метоксифенол (1,41%), β-D-глюкопиранозид, метил (5,31%), салициловый спирт (0,77%). Установлено фармакологическое действие химических соединений и выбран эффективный метод экстракции. Результаты послужат основой для научных исследований этого растения, использования количества фенольных соединений и эффективного метода экстракции для создания нового лекарственного средства.

Ключевые слова: лекарственное растительное сырье, лабазник обыкновенный (*Filipendula vulgaris* m.), газовая хроматография с масс-спектрометрическим детектором, вихревая экстракция, ультразвуковая экстракция.

M.A. ZHANDABAYEVA, S. ZHANABAYKYZY, K.T. RAGANINA, A.G. RYSBEK, A. K. SARKYTBEKOVA

Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

ANALYSIS OF THE CHEMICAL COMPOSITION OF EXTRACT OF *FILIPENDULA VULGARIS* M.

Resume. Currently, in order to develop the pharmaceutical market of the country, work is continuously underway to improve the quality and quantity of domestic products. The use of natural raw materials in pharmacy, including medicinal plant raw materials, fulfills the tasks set. One of them, dropwort, is a plant widely distributed in the mountainous regions of the Republic of Kazakhstan, known in folk medicine, with many pharmacological effects. The article presents the technological parameters for obtaining a thick extract of dropwort (*Filipendula vulgaris* M.) obtained by ultrasonic and vortex extraction methods; the component composition of the thick extract is determined. When analyzing the chemical composition by gas chromatography with a mass spectrometric detector, the percentage of phenolic compounds in the extract obtained by ultrasonic extraction (28%) was higher than in the extract obtained by the vortex method (21%). The highest percentage of phenolic compounds was determined from the composition of the extract obtained by ultrasonic extraction phenol (10.65%), hydroquinone (4.7%), 2-methoxyphenol (1.41%), β-D-glucopyranoside, methyl (5.31%), salicylic alcohol (0.77%). The pharmacological effect of chemical compounds has been established and an effective extraction method has been selected. The results will serve as the basis for scientific research of this plant, the use of a number of phenolic compounds and an effective extraction method to create a new drug.

Key words: medicinal plant raw materials, *Filipendula vulgaris* M., gas chromatography with mass spectrometric detector, vortex extraction, ultrasound extraction.

Кіріспе. Кәдімгі үркегүл (*Filipendula vulgaris* M.) – *Rosaceae* тұқымдасына жататын, тоғайларда, өзен жағаларында кеңінен кездесетін, көпжылдық өсімдік. Қазақстанда Орталық Қазақстан (оның ішінде Ұлытау қ.), Тобыл-Есіл, Ертіс, Семей, Бұрабай, Көкшетау, Ақтөбе, Мұғалжар қ., Шығыс ұсақ шоқысы, Алтай, Тарбағатай, Жоңғар Алатауы, Отырар қ., жалпы сырты аудандарында кең таралған. Өсімдік құрамында фенолды қосылыстардың (флаваноидтар, катехин, танин) кеңінен таралғандықтан, олар тотығу-тотықсыздану реакцияларымен байланысты әртүрлі физиологиялық процестерде маңызды рөл атқарады. Фенолды қосылыстардың негізінде жасалған препараттар бактерицидтік әсер, антисептик, қабынуға қарсы, қан тоқтататын фармакологиялық әсер көрсетеді. Орыс ғалымдарының зерттеуі бойынша *Filipendula vulgaris* M. құрамында фенолды қышқылдардан салицил және өт қышқылдары, басқа да түрлерімен қоса флаваноидты қосылыстар 3,3-5,0%-дан 4,0-9,8 %-ге дейін құрайды, сонымен қатар 5,5 % таниндер құрайды [1]. Құрамында таниндер мөлшерінің биологиялық белсенділігі қабынуға қарсы, сонымен қатар жараны жазу қасиеттерін көрсетеді, сол себепті экстракция жұмысын жүргізу барысында шығымы көп болатын технологиялық параметрлер мен қолжетімді, оңтайлы әдісті таңдап аламыз. Әдебиеттерге сүйенсек, кәдімгі үркегүл өсімдік шикізатынан экстракция алу әдістері Еуропа елдерінде зерттелген, дегенмен экстрактивті заттар шығымы әр түрлі. Соның бірі Италия елінің фармакопеясында *Filipendula vulgaris* M. өсімдігінің экстрактысы тіркелген. Экстрактты 50% этил спиртімен 50 °С температурада 8 сағат бойы экстракциялау арқылы алынған, ЖЭСХ әдісін қолданып стандарттау барысында таниннің мөлшері 10.44% құрайды [2].

Қазіргі таңда Қазақстан Республикасының фармацевтикалық нарығында кәдімгі үркегүл негізінде дайындалатын дәрілік заттар тіркелмеген.

Жаралану процессін емдеу, зақымдалған тіндерді қалпына келтіруге бағытталған жергілікті және жалпы физиологиялық реакциялар жиынтығы. Зақымдалған тіндерді қалпына келтіруге бағытталған әртүрлі физиологиялық реакциялар кешені, бұл медициналық тәжірибе үшін маңызды міндет болып қала береді. Емдеу жараның себебіне, оның таралуына, инфекцияға және басқа факторларға байланысты. Осы тұрғыдан, биологиялық белсенді заттарға бай кәдімгі үркегүл өсімдік шикізаты экстракты негізінде дайындалатын жақпа май өзекті мәселенің бірден бір шешімі деп айта аламыз.

Зерттеу материалдары мен әдістері: Зерттеу материалы ретінде Алматы облысы, Еңбекшіқазақ ауданында жиналған Кәдімгі үркегүл (*Filipendula vulgaris* M.) дәрілік өсімдік шикізатының жерүсті бөлігі қолданылған. Экстракт алуға экстрагент ретінде 45% этанол алынды.

Зерттеу әдістері ретінде құйынды экстракция (ЭЛ-1) және ультрадыбысты экстракциялау әдістері қолданылды. Қоюлату процессінде роторлы буландырғыш, сандық анықтау масс-спектрометриялық детекторы бар газ хроматографиясы қолданылды.

Талқылаулар мен нәтижелер.

Кәдімгі үркегүл (*Filipendula vulgaris* M.) өсімдік шикізатынан экстракт алудың тиімді әдістеріне шолу жасалып, тиімді экстракт әдістері таңдап алынды. Кәдімгі үркегүл (*Filipendula vulgaris* M.) өсімдік шикізатынан ультрадыбысты және құйынды әдістерді қолдана отырып экстракт алынды. Сұйық экстракттан роторлы буландырғыш арқылы қою экстракт алынды. Дайындалған экстракттарды салыстыру, сандық анықтау мақсатында ГХ-МС әдісімен анализ жүргізілді.

Құйынды экстракция жүргізу үшін дайындық кезінде 50 грамм ұсақталған шикізатқа 1:1 қатынасында 45% этил спирті қосылып, ісіну үшін қалдырылды. Содан кейін, осыдан кейін қоспаны 1:10, 45% этил спиртіне қосылып, құйынды перколяторда 4 сағатқа қалдырылды. Содан кейін алынған экстракт тұндырылып, друк фильтр көмегімен тазаланды.

Ультрадыбысты экстракция жүргізу үшін кәдімгі үркегүл (*Filipendula vulgaris* M.) дәрілік өсімдік шикізатын 1:10 қатынасында 45% этил спирті арқылы экстракт алынды. Экстракт алу үшін ультрадыбыстық ваннада (Қытай, Ultrasonic Cleaner,) 60 мин 28 кГц және бөлме температурасында технологиялық параметрлері арқылы жүргізілді. Содан кейін экстракт тұндырылып, друк фильтр көмегімен тазаланды.

Алынған экстракттардың химиялық құрамы Әл-Фараби атындағы ҚазҰУ «Дәрілік өсімдіктерді ғылыми-зерттеу орталығы» базасында анықталды. Құйынды экстракция арқылы 60 химиялық қосылыс табылды, ал ультрадыбысты экстракция арқылы 50 химиялық қосылыс алынды. Екі экстракция әдісімен алынған екі экстрактта да келесі қосылыстар табылғаны анықталды: фенол; бутан қышқылы; 4-гидрокси- 9,12,15-октадекатриен қышқылы; (Z, Z, Z)- 2-метокси-4-винилфенол; 9,12-октадекадиен қышқылы (Z, Z)-; гексадеканоин қышқылы; бензосірке қышқылы; глицерин; 4Н-Пиран-4-он, 2,3-дигидро-3,5-дигидрокси-6-метил; гидрохинон; 1,2-циклопентандион; бензофуран, 2,3-дигидро-; ниацинамид; 2-фуранметанол; 2,5-диметил-4-гидрокси-3 (2Н)-фуранон; 4 - ((1E) - 3-гидрокси-1-пропенил) - 2-метоксифенол; 2-гидрокси-гамма-бутиролактон.

Ультрадыбысты экстракция бойынша 5-гидроксиметилфурфурол; 2-пропен қышқылы (S)-(+)-2',3'-дидеоксирибонлактон; β-D-глюкопиранозид, метил; салицил спирті қосылыстары бар екені анықталды. Бұл осы экстракция әдісін оптимальды ретінде қарастыру негіздерінің бірі (*кесте 1*).

Кесте 1 – құйынды және ультрадыбыстық экстракция әдістерімен алынған Кәдімгі үркегүл (*Filipendula vulgaris* M.) өсімдік шикізаты экстракттардың ГХ/МС нәтижелері

№	Қосылыстар	Құйынды экстракция	Ультрадыбысты экстракция
1.	Фенол	+	+
2.	Бутан қышқылы, 4-гидрокси-	+	+
3.	9,12,15-октадекатриен қышқылы, (Z, Z, Z)-	+	-
4.	2-метокси-4-винилфенол	+	+
5.	9,12,15-октадекатриен қышқылы, этил эфирі, (Z, Z, Z)-	+	-
6.	9,12-Октадекадиен қышқылы (Z, Z)-	+	+

7.	Гексадеканоин қышқылы	+	+
8.	Бензосірке қышқылы	+	+
9.	Глицерин	+	+
10.	4Н-Пиран-4-он, 2,3-дигидро-3,5-дигидрокси-6-метил-	+	+
11.	Гидрохинон	+	+
12.	9,12-октадекадиен қышқылы, этил эфирі	+	-
13.	2 (4Н) - Бензофуранон, 5,6,7,7 а-тетрагидро-4,4,7 а-триметил-, (R)-	+	-
14.	1,2-циклопентандион	+	+
15.	Бензофуран, 2,3-дигидро-	+	+
16.	Ниацинамид	+	+
17.	Бензол, 4-гидрокси-	+	-
18.	2-Фуранметанол	+	+
19.	2,5-Диметил-4-гидрокси-3 (2Н)-фуранон	+	+
20.	4 - ((1E) - 3-гидрокси-1-пропенил) - 2-метоксифенол	+	+
21.	5-гидроксиметилфурфурол	-	+
22.	2-пропен қышқылы	-	+
23.	(S)-(+)-2',3'-Дидеоксирибонолактон	-	+
24.	2-Гидрокси-гамма-бутиролактон	+	+
25.	β-D-глюкопиранозид, метил	-	+
26.	Салицил спирті	-	+

Зерттеулер нәтижесінде экстракттар құрамында фенолды қосылыстар, карбон қышқылдар, май қышқылдары және т.б. кездесетіні анықталды. Осындай қосылыстардың шығымы ультрадыбысты экстракция әдісімен алынған экстрактта салыстырмалы түрде құйынды экстракция әдісімен алынған экстрактқа қарағанда мөлшері жоғары (кесте 2).

Кесте 2 – Экстракт құрамында сәйкестендіру ықтималдығы 85% асатын қосылыстар

№	Қосылыстар	Функциональды топ	Белсенділігі
Алифатты қосылыстар			
1	Бутан қышқылы, 4-гидрокси-	Карбон қышқылы	Депрессант [2]
2	2-пропен қышқылы	Карбон қышқылы	Қабынуға қарсы [3]
3	Гексадеканоин қышқылы	Карбон қышқылы	Ісікке қарсы [4]
Гетероциклді қосылыстар			
4	2-Фуранметанол	Екіншілік спирт	Нутриент [5]
5	5-гидроксиметилфурфурол	Фурфурол туындысы	Нейропротекторлық әсерлер [6]
6	(S)-(+)-2',3'-Дидезоксирибонолактон	Лактон	Қабынуға қарсы [7]
7	2-Гидрокси-гамма-бутиролактон	Лактон	Антитиреодты және антивирустық әсер [8]
8	Бензофуран, 2,3-дигидро-	Фуран	Бактерияға қарсы әсер [9]
9	2,5-Диметил-4-гидрокси-3(2Н)-фуранон	Кетон	Микробқа қарсы белсенділік [10]
10	4Н-Пиран-4-он, 2,3-дигидро-3,5-дигидрокси-6-метил-	Флавоноид	Ісікке қарсы [11]
Ациклді қосылыстар			
11	Фенол	Фенолды қосылыс	Антиоксидант [12]
12	1,2-циклопентандион	Кетон	Антиоксидант [13]
13	2-метоксифенол	Фенолды қосылыс, пирокатехин эфирі	Антиоксидант, қақырық түсіретін, жергілікті анестетик микробқа қарсы белсенділік [14]
14	2-Метокси-4-винилфенол	Фенолды қосылыс, пирокатехин эфирі	Қабынуға қарсы әсер [14]
15	β-D-глюкопиранозид, метил	Сахарид	Микробқа қарсы белсенділік [15]
16	Гидрохинон	Фенолды қосылыс	Микробқа қарсы белсенділік [16]
17	Салицил спирті	Фенолды қосылыс	Қабынуға қарсы әсер [17]

Масс-спектрометриялық детекторы бар газ хроматографиясы арқылы зерттелген *F. vulgaris* М. Экстракт құрамында фенолдық қосылыстардың бірнеше түрі, негізінен флавоноидтардың әртүрлі түрлері, сонымен қатар фенол қышқылдары мен альдегидтер бар екенін көрсетті.

Қорытынды.

Кәдімгі үркегүл (*Filipendula vulgaris* М.) дәрілік өсімдік шикізатының химиялық құрамын талдау барысында ультрадыбысты экстракция және құйынды экстракция әдістері таңдалды. Биологиялық белсенді заттардың шығымының көрсеткіші жоғары болғандықтан ультрадыбысты экстракция әдісі тиімді екені расталды. Экстракттың хромато-масс-спектрометриясы нәтижесінде фенол (10,65%), 2-фуранметанол (1,27%), 1,2-циклопентандион (2,72%), 4Н-пиран-4-он, 2,3-дигидро-3,5-дигидрокси-6-метил- (10,5%), глицерин (5,55%), 2-метоксифенол, (1,41%), 5-гидроксиметилфурфурол (1,39%), бутаноин қышқылы, 4-гидрокси- (0,79%), 2-пропен қышқылы (3,63%), 2-метокси-4-винилфенол (1,29%), (S)-(+)-2',3'-дидезоксирибонлактон (0,75%), 2-гидрокси-гамма-бутиролактон (3,1%), гексадеканон қышқылы (2,83%), гидрохинон (4,7%), β-D-глюкопиранозид, метил (5,31%), бензофуран, 2,3-дигидро- (4,62%), 2,5-диметил-4-гидрокси-3(2H)-фуранон (1,11%), салицил спирті (0,77%) қосылыстары анықталды. Фенолды қосылыстардың анықталғанын ескере отырып, сулы-спиртті экстракттың қабынуға қарсы, антиоксидантты, бактерицидті әсер көрсететінін анықтай аламыз. Жүргізілген зерттеу жұмыстары болашақта кәдімгі үркегүл өсімдіктеріне негізделген препараттар өндірісінде, сонымен қатар жара процестерін емдеуге арналған жақпа майлардың фармакологиялық белсенділіктеріне шолу жасау барысында негіз бола алады.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Никифорова Е.Б., Мелконян К.И., Веселова Д.В., Нечаева А.Г., Козмай Я.А., Русинова Т.В. Разработка технологии густого экстракта кукурузы столбиков с рыльцами // *Медико-фармацевтический журнал "Пulse"*.2022.№3.24:29-36. Doi: <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-3-29-36>.
- 2 URL:<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4-Hydroxybutanoic-acid#section=Structures>
- 3 Usha, Talambedu, et al. "Gas chromatography-mass spectrometry metabolic profiling, molecular simulation and dynamics of diverse phytochemicals of *Punica granatum* L. leaves against estrogen receptor." *Frontiers in Bioscience-Landmark* 26.9.2021:423-441.
- 4 Sangpairoj, Kant, et al. "Hexadecanoic acid-enriched extract of *Halymenia durvillei* induces apoptotic and autophagic death of human triple-negative breast cancer cells by upregulating ER stress." *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 12.3.2022:132-140.
- 5 Sales-Campos H. et al. An overview of the modulatory effects of oleic acid in health and disease. *Mini reviews in medicinal chemistry*.2013;13;№.2:201-210.
- 6 Gu, Hai, et al. "5-Hydroxymethylfurfural from wine-processed *Fructus corni* inhibits hippocampal neuron apoptosis." *Neural Regeneration Research* 8.28.2013:2605.
- 7 Wang, Yichen, et al. "Comparative study by GC× GC-TOFMS on the composition of crude and composite-additives bio-oil before and after accelerated aging treatment." *Journal of the Energy Institute* 93.6 2020:2163-2175.
- 8 Bindu, T. K., and P. S. Udayan. "GC-MS analysis of bioactive compounds in methanolic extract of tubers of *Pueraria tuberosa*." *International Journal of Environment, Agriculture and Biotechnology* 3.4 2018:1493-1498.
- 9 Khanam, Hena. "Bioactive Benzofuran derivatives: A review." *European journal of medicinal chemistry* 97 2015:483-504.
- 10 Alghamdi S. S. et al. Comparative phytochemical profiling of different soybean (*Glycine max* (L.) Merr) genotypes using GC-MS. *Saudi journal of biological sciences*.2018.25.№.1:15-21.
- 11 Teoh, Yi Peng & Mat, Mashitah. Extraction of 4h-pyran-4-one, 2,3-dihydro -6-methyl-, an alternative antifungal agent, from *schizophyllum commune*: optimization and kinetic study. *Borneo Science*.2016;37(1):1-22.
- 12 Salat K. Librowski T. Moniczewski A. Staniszw-Wallis K. Wieckowski K. Malawska B. Analgesic, antioedema tous and antioxidant activity of γ-butyro lactone derivatives in rodents. *Behav Pharmacol*.2012;23(4):407-1
- 13 Choi, Sung-Chan, et al. "Inhibitory effects of 4-hydroxy-2, 5-dimethyl-3 (2H)-furanone (HDMF) on acyl-homoserine lactone-mediated virulence factor production and biofilm formation in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1." *Journal of Microbiology* 52.2014:734-742.
- 14 Jeong, Jin Boo, et al. "Anti-inflammatory effect of 2-methoxy-4-vinylphenol via the suppression of NF-κB and MAPK activation, and acetylation of histone H3." *Archives of pharmacal research*.34.2011:2109-2116.
- 15 Davaapurev, Bekh-Ochir, et al. "Methyl-β-D-glucopyranoside From *Scabiosa comosa* as a Quorum-Sensing Inhibitor." *Natural Product Communications*.17.11.2022: 1934578X221139972.
- 16 Юрика К. et al. Арбутин и его метаболит гидрохинон как основные факторы антимикробного действия листьев земляничного дерева (*Arbutus unedo* L.). *Журнал фитотерапии*.2017.8:17-23.
- 17 Randjelović, Pavle, et al. "The beneficial biological properties of salicylic acid." *Acta Fac. Med. Naissensis*.32.4 2015:259-65.

REFERENCES

- 1 Nikiforova E.B., Melkonyan K.I., Veselova D.V., Nechaeva A.G., Kozmaj YA.A., Rusinova T.V. Razrabotka tekhnologii gustogo ekstrakta kukuruzy stolbikov s ryl'cami // *Mediko-farmaceuticheskij zhurnal "Pul's"*.2022.№3.24:29-36. Doi: <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-3-29-36>.
- 2 URL:<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4-Hydroxybutanoic-acid#section=Structures>
- 3 Usha, Talambedu, et al. "Gas chromatography-mass spectrometry metabolic profiling, molecular simulation and dynamics of diverse phytochemicals of *Punica granatum* L. leaves against estrogen receptor." *Frontiers in Bioscience-Landmark* 26.9.2021:423-441.
- 4 Sangpairoj, Kant, et al. "Hexadecanoic acid-enriched extract of *Halymenia durvillei* induces apoptotic and autophagic death of human triple-negative breast cancer cells by upregulating ER stress." *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 12.3.2022:132-140.
- 5 Sales-Campos H. et al. An overview of the modulatory effects of oleic acid in health and disease. *Mini reviews in medicinal*

chemistry.2013;13;№.2:201-210.

6 Gu, Hai, et al. "5-Hydroxymethylfurfural from wine-processed Fructus corni inhibits hippocampal neuron apoptosis." *Neural Regeneration Research* 8.28.2013:2605.

7 Wang, Yichen, et al. "Comparative study by GC× GC-TOFMS on the composition of crude and composite-additives bio-oil before and after accelerated aging treatment." *Journal of the Energy Institute* 93.6 2020:2163-2175.

8 Bindu, T. K., and P. S. Udayan. "GC-MS analysis of bioactive compounds in methanolic extract of tubers of Pueraria tuberosa." *International Journal of Environment, Agriculture and Biotechnology* 3.4 2018:1493-1498.

9 Khanam, Hena. "Bioactive Benzofuran derivatives: A review." *European journal of medicinal chemistry* 97 2015:483-504.

10 Alghamdi S. S. et al. Comparative phytochemical profiling of different soybean (*Glycine max* (L.) Merr) genotypes using GC-MS. *Saudi journal of biological sciences*.2018.25.№.1:15-21.

11 Teoh, Yi Peng & Mat, Mashitah. Extraction of 4h-pyran-4-one, 2,3-dihydro -6-methyl-, an alternative antifungal agent, from *schizophyllum commune*: optimization and kinetic study. *Borneo Science*.2016;37(1):1-22.

12 Salat K. Librowski T. Moniczewski A. Stanisiz-Wallis K. Wieckowski K. Malawska B. Analgesic, antioedema tous and antioxidant activity of γ -butyro lactone derivatives in rodents. *Behav Pharmacol*.2012;23(4):407-1

13 Choi, Sung-Chan, et al. "Inhibitory effects of 4-hydroxy-2, 5-dimethyl-3 (2H)-furanone (HDMF) on acyl-homoserine lactone-mediated virulence factor production and biofilm formation in *Pseudomonas aeruginosa* PA01." *Journal of Microbiology* 52.2014:734-742.

14 Jeong, Jin Boo, et al. "Anti-inflammatory effect of 2-methoxy-4-vinylphenol via the suppression of NF- κ B and MAPK activation, and acetylation of histone H3." *Archives of pharmacal research*.34.2011:2109-2116.

15 Davaasurev, Bekh-Ochir, et al. "Methyl- β -D-glucopyranoside From *Scabiosa comosa* as a Quorum-Sensing Inhibitor." *Natural Product Communications*.17.11.2022: 1934578X221139972.

16 YUrika K. et al. Arbutin i ego metabolit gidrohinon kak osnovnye faktory antimikrobnogo dejstviya list'ev zemlyanichnogo dereva (*Arbutus unedo* L.). *ZHurnal fitoterapii*.2017.8:17-23.

17 Randjelović, Pavle, et al. "The beneficial biological properties of salicylic acid." *Acta Fac. Med. Naissensis*.32.4 2015:259-65.

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

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами. Финансирование – не проводилось.

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

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

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

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

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

No conflicts of interest have been declared.

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

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

Сведения об авторах:

Жандабаева Молдир Алибековна - PhD, доцент кафедры «Фармацевтической технологии» НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», <https://orcid.org/0000-0002-0775-6850>

Жаңабайқызы Салтанат- магистрант 2 курса по специальности «Технология фармацевтического производства» НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», тел.: +77052285993, E-mail: zhangabaykyzy_s@mail.ru

Раганина Карлыгаш Тлеубергенова - к.фарм.н., доцент кафедры «Фармацевтической технологии» НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», <https://orcid.org/0000-0002-4022-9497>

Рысбек Әсел Ғаниқызы – магистр, ассистент кафедры «Фармацевтической технологии» НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», Тель.: 8 (707)473 81 13, E-mail: rysbek.assel@kaznmu.kz

Сарқытбекова Айым Қуатбековна – магистр, ассистент кафедры «Фармацевтической технологии» НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», e-mail: sarkytbekova.a@kaznmu.kz, тел.: +7775 310 4003.

Авторлар туралы мәліметтер:

Жандабаева Молдир Алибековна – PhD, «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» кафедрасының доценті, «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>)

Жаңабайқызы Салтанат «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» мамандығының 2 курс магистранты, С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы, Тель.: +77052285993, E-mail: zhangabaykyzy_s@mail.ru

Сарқытбекова Айым Қуатбековна – магистрі, "Фармацевтикалық технология" кафедрасының ассистенті, С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы, e-mail: sarkytbekova.a@kaznmu.kz, тел.: +7775 310 4003,

Рысбек Әсел Ғаниқызы – магистр, "Фармацевтикалық технология" кафедрасының ассистенті, С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы, Тель.: +7 707 473 81 13, E-mail: rysbek.assel@kaznmu.kz

Раганина Карлыгаш Тлеубергеновна – фарм.ғ.к. – PhD, «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» 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>)

Information about authors:

Zhandabayeva Moldir Alibekovna, PhD, acting of the Department of Pharmaceutical Technology, 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>)

Zhanabaikyzy Saltanat, 2nd year master's student in the specialty "Pharmaceutical Production Technology", Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan, email: Қазақ Ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы, Тель.: +77052285993, E-mail: zhangabaykyzy_s@mail.ru, tel.: +77052285993

Sarkytbekova Ayim Kuatbekovna, Master of the Department of Pharmaceutical Technology, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan, email: sarkytbekova.a@kaznmu.kz, tel. +7 775 310 4003

Rysbek Assel Ganiqyzy Master of the Department of Pharmaceutical Technology, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan, email: rysbek.assel@kaznmu.kz, tel. +7 707 473 81 13

Raganina Karlygash Tleubergenovna Cand. Of Pharm. Sc., Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Technology, 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>)

Ш.А. Егізбаева¹, Н.Н. Жумабаев¹, К.С. Жакипбеков¹, Н.Ж. Жумабаев²,
О.В. Посылкина³, Г.Ж. Умурзахова², Э.А. Серикбаева¹, Н.Е. Конач¹

¹ *Казахский национальный медицинский университет им.С.Д.Асфендиярова, г. Алматы, Казахстан*

² *Южно-Казахстанская медицинская академия, г. Шымкент, Казахстан*

³ *Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина*

АНАЛИЗ СОВРЕМЕННОГО СОСТОЯНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Резюме. В данной статье проанализировано современное состояние фармацевтического рынка Республики Казахстан за период 2015-2021 годов и диагностированы актуальные проблемы фармацевтического производства. **Цель:** выявить современные тенденции фармацевтического рынка в Республике Казахстан, его специфические особенности и перспективы развития отечественного фармацевтического производства. **Материалы и методы:** статистические данные, результаты анкетирования, математические статистические и аналитические сравнительные методы, SWOT анализ. **Результаты исследования:** по результатам статистического анализа фармацевтическое производство по сравнению с 2015 годом в денежном выражении увеличился на 101,1 млрд. тенге, экспорт отечественных продуктов вырос на 13,3 млрд.тенге. В 2020 году экспорт лекарственных препаратов за счет поставки в Россию составил 76,5%, в Кыргызстан 6,5% и в Узбекистан 4,8%, в остальные страны 12,3%. Установлено, что объем фармацевтического рынка Республики Казахстан в 2020 году, по сравнению с 2019 годом, вырос на 21,3% в результате развития отечественного производства и реализации программы государственной поддержки. Общее количество, зарегистрированных в республике, лекарственных препаратов – 7455, доля отечественного производства составляет 12%, фактическое количество – 922 препарата, 7106 лекарственных препаратов, то есть 88% импортируются. Количество оригинальных лекарственных препаратов – 1863, дженерики – 5410, количество биотехнологических лекарственных препаратов – 182. Зарегистрировано 9154 изделий медицинского назначения, доля отечественной продукции – 90%. На основании проведенного анализа фармацевтического рынка, экспертного опроса специалистов построена стратегическая матрица SWOT-анализа. **Заключение.** В результате проведенного анализа нами выявлено зависимость фармацевтической отрасли и фармацевтического рынка от импортируемых зарубежных лекарственных средств и субстанций, хотя ежегодно в Республике Казахстан увеличивается объем производимой фармацевтической продукции. Для дальнейшего развития фармацевтической отрасли Республики Казахстан учитывая импортозависимость необходимо дополнительное финансирование научно-исследовательской и образовательной деятельности по разработке инновационных лекарственных препаратов и субстанций. **Ключевые слова:** фармацевтический рынок, фармацевтическое производство, СК-Фармация, SWOT анализ, Республика Казахстан.

Ш.А. Егізбаева¹, Н.Н. Жумабаев¹, К.С. Жакипбеков¹, Н.Ж. Жумабаев²,
О.В. Посылкина³, Г.Ж. Умурзахова², Э.А. Серикбаева¹, Н.Е. Конач¹

¹ *С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Алматы қ., ҚР*

² *Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Шымкент қ., ҚР*

³ *Ұлттық фармацевтикалық университет, Харьков қ., Украина*

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ НАРЫҒЫНЫҢ ҚАЗІРГІ ЖАЙ-КҮЙІН ТАЛДАУ

Түйін. Бұл мақалада фармацевтикалық нарық және өндіріс көлемі, ішкі нарықтағы отандық өндірушілердің үлесі, 2015-2021 жылдар бойынша фармацевтикалық өнімдер экспорты мен импорты және фармацевтикалық өндіріс саласының өзекті мәселелері сипатталған. **Мақсаты:** фармацевтикалық нарықтың өзекті мәселелерін, өзіндік ерекшеліктері мен даму перспективасының тенденциясын анықтау. **Материалдар мен әдістер:** статистикалық деректер, сауалнама нәтижелері, математикалық статистикалық және аналитикалық салыстырмалы әдістер. **Зерттеу нәтижесі:** статистикалық талдау нәтижесі бойынша фармацевтикалық өндіріс 2015 жылмен салыстырғанда ақшалай көрсеткіште 101,1 млрд. теңгеге артқан, отандық өнімдердің экспорты 30,9 млн. АҚШ долл өскен. 2020 жылы дәрілік заттар экспорты Ресейге 76,5%, Қырғызстанға 6,5% және Өзбекстанға 4,8% жеткізу есебінен, басқа елдерге 12,3 % құрады. Қазақстан Республикасының фармацевтикалық нарық көлемі 2020 жылы 2019 жылмен салыстырғанда отандық өндірістің дамуымен мемлекеттік қолдау қарқынды жүргізілу нәтижесінде 21,3% өскендігі анықталды. Республикада жалпы саны 7455 дәрілік препарат тіркелген, отандық өндіріс үлесі 12% нақты саны 922 препарат, 7106 дәрілік препарат шетелдік өнім 88% болып табылады. Оригиналды дәрілік препараттар саны 1863, дженериктер 5410, биотехнологиялық дәрілік препараттар саны 182. 9154 медициналық мақсатта қолданылатын бұйымдар тіркелген, отандық өнім үлесі 916, шетелдік өнім 8238 яғни 90% құрайды. ҚР фармацевтикалық нарығын, фармацевтикалық мамандар сауалнамасы негізінде SWOT талдаудың стратегиялық матрицасы құрастырылды. **Қорытынды.** Статистикалық талдаулар нәтижесінде фармацевтикалық нарықтың негізгі даму тенденциясы анықталды. Жасалынған SWOT талдау нәтижесінде фармацевтикалық нарықтың басым әлсіз және мүмкіндіктерімен қауіп қатер факторлары анықталды. **Кілт сөздер:** Қазақстан Республикасы, отандық өндіріс, фармацевтикалық өндіріс, фармацевтикалық нарық, экспорт, импорт.

Sh.A. Yegizbayeva ¹, N.N. Zhumabayev ¹, K.S. Zhakipbekov ¹, N.Zh. Zhumabaev ²,
 O.B. Posylkina ³, G.Zh. Umurzakhova ², E.A. Serikbayeva ¹, N.Ye. Konash ¹,
¹Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, RK
²South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, RK
³National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine

ANALYZING THE CURRENT STATE OF THE PHARMACEUTICAL MARKET IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

Resume. This article analyzes the current state of the pharmaceutical market in the Republic of Kazakhstan for the period 2015-2021 and diagnoses the current problems of pharmaceutical production. *Objective:* to identify the current trends of the pharmaceutical market in the Republic of Kazakhstan, its specific features and prospects for the development of domestic pharmaceutical production. *Materials and methods:* statistical data, questionnaire results, mathematical statistical and analytical comparative methods, SWOT analysis. *Results of the study:* according to the results of statistical analysis, pharmaceutical production compared to 2015 in monetary terms increased by 101.1 billion tenge, exports of domestic products increased by 13.3 billion tenge. In 2020, the export of pharmaceutical products by supplying to Russia amounted to 76.5%, to Kyrgyzstan 6.5% and to Uzbekistan 4.8%, to other countries 12.3%. It was found that the volume of the pharmaceutical market of the Republic of Kazakhstan in 2020, compared to 2019, increased by 21.3% as a result of the development of domestic production and implementation of the state support program. The total number of drugs registered in the Republic is 7455, the share of domestic production is 12%, the actual number is 922 drugs, 7106 drugs, that is, 88% are imported. The number of original medicines - 1863, generics - 5410, the number of biotechnological medicines - 182. There are 9154 registered medical devices, the share of domestic products is 90%. Based on the analysis of the pharmaceutical market, expert survey of specialists, a strategic SWOT-analysis matrix is built. *Conclusion.* As a result of the analysis we have revealed the dependence of the pharmaceutical industry and pharmaceutical market on imported foreign drugs and substances, although annually in the Republic of Kazakhstan increases the volume of pharmaceutical products. For further development of the pharmaceutical industry of the Republic of Kazakhstan considering import dependence it is necessary additional financing of research and educational activities for the development of innovative drugs and substances.

Keywords: pharmaceutical market, pharmaceutical production, SK-Pharmacia, SWOT analysis, Republic of Kazakhstan.

Актуальность. В любой стране вопрос обеспечения населения доступной медицинской и фармацевтической помощью является одним из важнейших направлений государственной политики в соответствии с целями Национальной медицинской политики [1, 2]. В современном определении система фармацевтического обеспечения предстает как сложная интеграционная структура, функционирующая в соответствии с правилами, которые удивительным образом сочетают социальную, медицинскую и фармацевтическую, деловую, научную и информационную нагрузку деятельности здравоохранения [3, 4, 5, 6, 7]. При этом фармацевтический рынок является одним из высокодоходных и быстроразвивающихся секторов глобальной экономики и движущей силой экономики и социального развития страны [8]. Развитие фармацевтической промышленности является определяющим фактором в высоком инновационном процветании государственной экономики и показателем уровня благосостояния населения [9].

В статье 1 раздела I Конституции Республики Казахстан сказано, что Республика Казахстан утверждает себя демократическим, светским, правовым и социальным государством, высшими ценностями которого являются человек, его жизнь, права и свободы, соответственно, учитывая, что наиболее ценное богатство нашего государства – это человек и человеческая жизнь, основным приоритетным направлением политики обеспечения граждан Республики Казахстан лекарственными средствами является обеспечение фармацевтического рынка эффективными, безопасными и доступными лекарственными препаратами [10]. Для достижения эффективного уровня обеспечения жителей лекарствами, в первую очередь, возникает необходимость развития национальной фармацевтической промышленности, а точнее разработкой лекарственных средств из отечественного растительного сырья [11, 12, 13, 14, 15]. Из-за высокой зависимости казахстанского фармацевтического рынка от импортируемой продукции, увеличение отечественного фармацевтического производства является приоритетным направлением формирования экономической независимости государства.

Согласно данным экспертов Fortune Business Insights, в 2020 году стоимость мирового фармацевтического производства составила 1,12 трлн. долларов, а к 2023 году прогнозируется увеличение до 1,57 трлн долларов. Также увеличивается влияние доходов фармацевтической отрасли на величину внутреннего валового продукта (ВВП). Согласно итогам 2019 года, общий объем продаж фармацевтической продукции в мире превысил 2 трлн. долларов. Это примерно 1,4% мирового ВВП. Показатель мировой продажи экспортных лекарств 116 стран составил 392,9 млрд. долларов США [16].

Материалы и методы исследования. В ходе анализа тенденций развития фармацевтического рынка Республики Казахстан, использованы материалы, представленные в разделе открытого диалога правительства, а также статистические данные по фармацевтическому производству, приведенные в письме Министра индустрии и инфраструктурного развития Республики Казахстан, статистические данные Министерства здравоохранения и единого дистрибьютора «СК-Фармация», а также статистические данные приведенные в публикациях АО «Центр казахстанской индустрии и экспорта».

Проведено сравнение объема фармацевтического производства и уровня экспорта фармацевтической продукции за период 2015-2021 гг. и выявлены показатели роста в денежном и объемном соотношении. С помощью программы Microsoft Excel проведена статистическая обработка анализируемых показателей.

С целью выявления условий развития фармацевтической отрасли Казахстана Республики, был проведен экспертный опрос 153 специалистов фармации, на основании специально разработанной анкеты. На основании результатов анкетирования построена стратегическая матрица SWOT-анализа фармацевтической отрасли.

Результаты исследований. Интенсивность развития казахстанского фармацевтического рынка увеличивается с каждым годом. В 2021 г. рост фармацевтического рынка, по сравнению с 2020 г. составил 14,3%. В денежном выражении в 2021 году объем фармацевтического рынка составил 765,3 млрд. тенге. Основную долю рынка составляет розничный оборот – 445,97 млрд. тенге (58% от общего объема рынка), темпы его роста 10,4%. Государственные закупки составляют 319,3 млрд. тенге (42% от общего объема рынка), в том числе обеспечение лекарственными средствами в амбулаторных условиях - 162,06 млрд. тенге, а в стационарных условиях – 157,25 млрд. тенге, что по сравнению с 2020 годом выше на 20,1% (таблица 1) [17].

Таблица 1 - Структура казахстанского фармацевтического рынка за 2021 г. в денежном выражении, млрд. тенге

Сегмент рынка	2020			2021		
	Сумма, млрд.тг.	Кол-во ед. товара, млн.уп.	Цена за 1 ед. товара	Сумма, млрд.тг.	Кол-во ед. товара, млн.уп.	Цена за 1 ед. товара
Государственное лекарственное обеспечение:	265,96	137,86	1929,12	319,30	129,54	2464,9
- стационарный	129,56	109,26	1185,80	157,25	98,21	1601,11
- амбулаторный	136,40	28,61	4768,19	162,06	31,33	5172,66
Розничная реализация	403,80	628,41	642,58	445,97	591,47	754,01
Итоги фармацевтического рынка	669,76	766,28	874,05	765,27	721,01	1061,40

Далее мы сопоставили импорт и экспорт лекарственных средств по отношению к государственному и розничному секторам лекарственного обеспечения. В результате, мы определили, что импорт лекарственных средств в 2021 году составит 644,16 млрд.тг. (84% от общего объема рынка), из них 248,1 млрд.тг. придется на государственное обеспечение лекарственными средствами, на розничную реализацию 396,07 млрд.тг. Доля отечественных товаропроизводителей составит 121,11 млрд.тг. (16% от общего объема рынка), из них на государственный сегмент лекарственного придется 71,2 млрд.тг., на розничный сегмент – 49,9 млрд.тг.

На сегодняшний день в Республике Казахстан насчитывается 96 производственных площадок, деятельность которых связана с фармацевтическим и медицинским обеспечением населения, в том числе 33 производителя лекарственных препаратов, 41 производитель изделий медицинского назначения и 22 предприятия-производителя медицинского оборудования. В соответствии с требованиями надлежащей производственной практики GMP работают 17 производителей лекарственных препаратов и 23 производственных участка [18, 19].

Согласно официальным данным Министерства здравоохранения Республики Казахстан, общее количество, зарегистрированных в республике, лекарственных препаратов – 7455, доля отечественного производства составляет 12%, фактическое количество – 922 препарата, 7106 лекарственных препаратов, то есть 88% импортируются. Количество оригинальных лекарственных препаратов – 1863, дженерики – 5410, количество биотехнологических лекарственных препаратов – 182. А также в Республике Казахстан зарегистрировано 9154 изделия медицинского назначения, доля отечественной продукции – 10 % (916), продукция зарубежного производства составляет 8238 наименования (90%).

Согласно данным Министерства индустрии и развития инфраструктуры Республики Казахстан, по итогам 2020 года имел место рост производства фармацевтической продукции на 15% в натуральном выражении, что в объемном измерении составило 39 402 тонн. По итогам 2020 года, производство фармацевтической продукции в денежном выражении составило 138,3 млрд. тенге, фактический прирост 47%, который составляет 0,52% промышленного производства и 1,06% объема промышленного производства обработки [19]. Если в 2015 году объем фармацевтического производства составлял 37,2 млрд. тенге, то в 2020 году его объем достиг 138,3 млрд. тенге (на 142,5%). Увеличение объема отечественного производства связано с участием компаний в государственных закупках в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи, также с увеличением спроса на розничном рынке (рисунок 2).

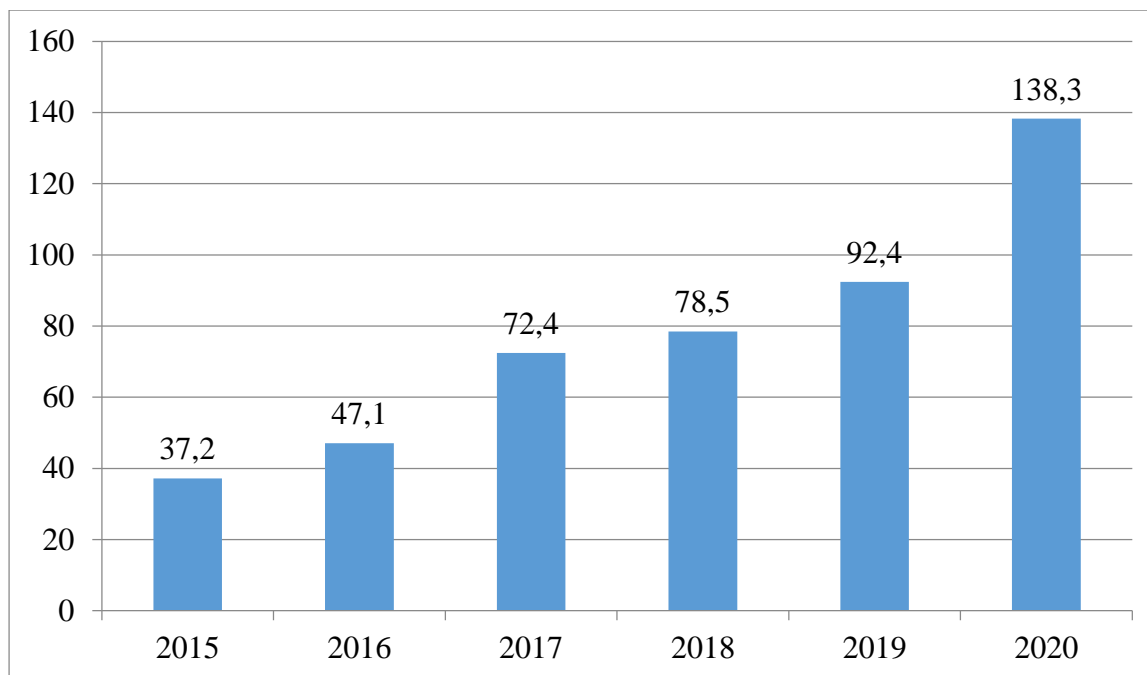


Рисунок 2 - Динамика объемов фармацевтического производства в Республике Казахстан, млрд. тг.

Казахстан является государством с высокой инвестиционной привлекательностью, в 2019 году инвестиции в основной капитал фармацевтического производства составили 9,9 млрд. тенге.

Лидеры фармацевтического производства по регионам Республики Казахстан следующие: город Шымкент (39,2%), Алматинская область (23%), город Алматы (20,6%), Карагандинская область (10,8%) (рисунок 3).



Рисунок 3 - Показатели фармацевтического производства Республики Казахстан в региональном разрезе за январь - ноябрь 2020 года, млн. тенге.

Сравнительные показатели объемов производства основных видов фармацевтической продукции за январь 2019 - ноябрь 2020 гг. представлены на рисунке 4.

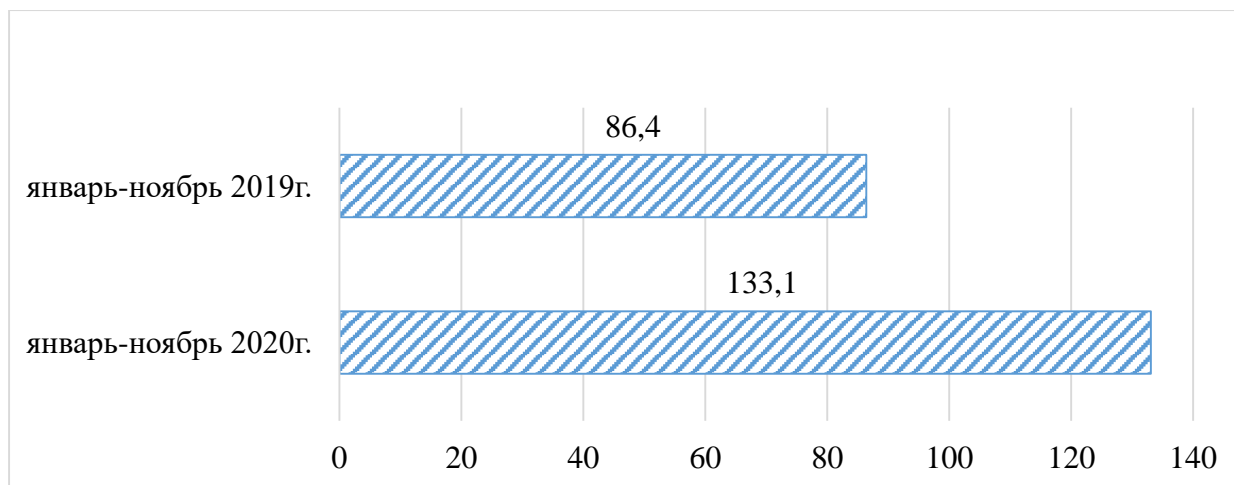


Рисунок 4 - Объем производства основных видов фармацевтической продукции, применяемых в медицине (млн. шт.)

Экспорт отечественной фармацевтической продукции в 2020 году составил 58,7 млн. долларов США (в 2019 г. – 58,9 млн. долларов США), в том числе : поставки лекарственных препаратов в Россию (76,5%), Кыргызстан (6,5%) и Узбекистан (4,8%). (рисунок 5).

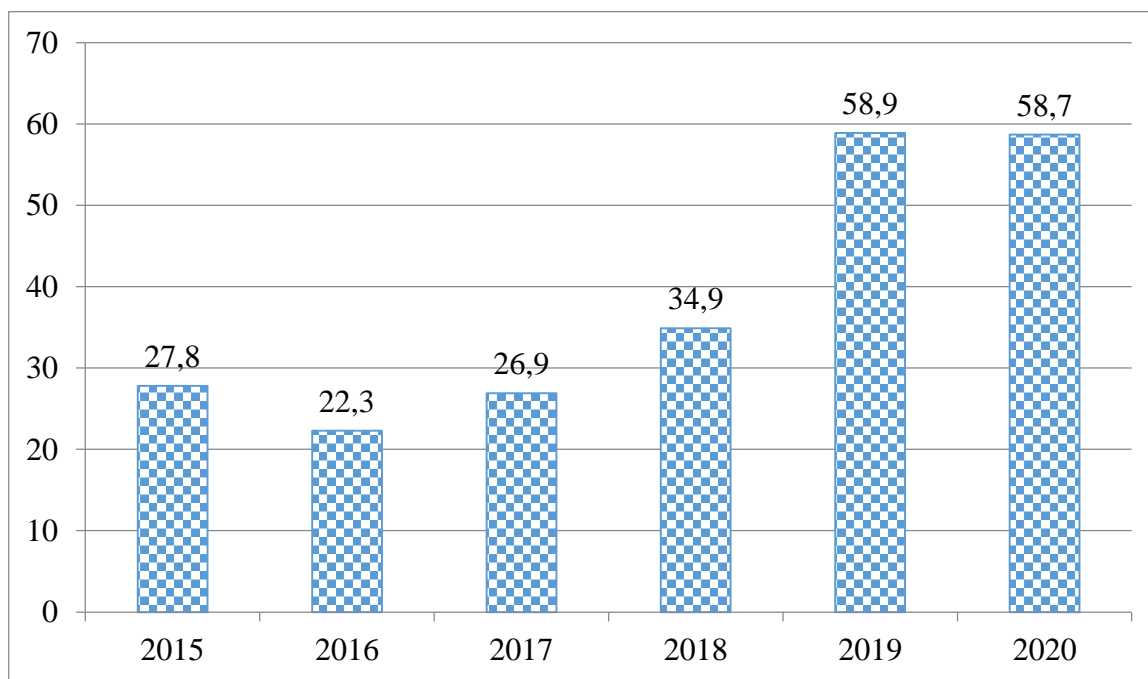


Рисунок 5 - Динамика экспорта фармацевтической продукции, млн. долл. США

Импорт фармацевтической продукции в Республику Казахстан за январь-октябрь 2020 года составил 1220,4 млн. долларов США, что на 31,2% выше данного показателя в 2019 год. (рисунок 6).

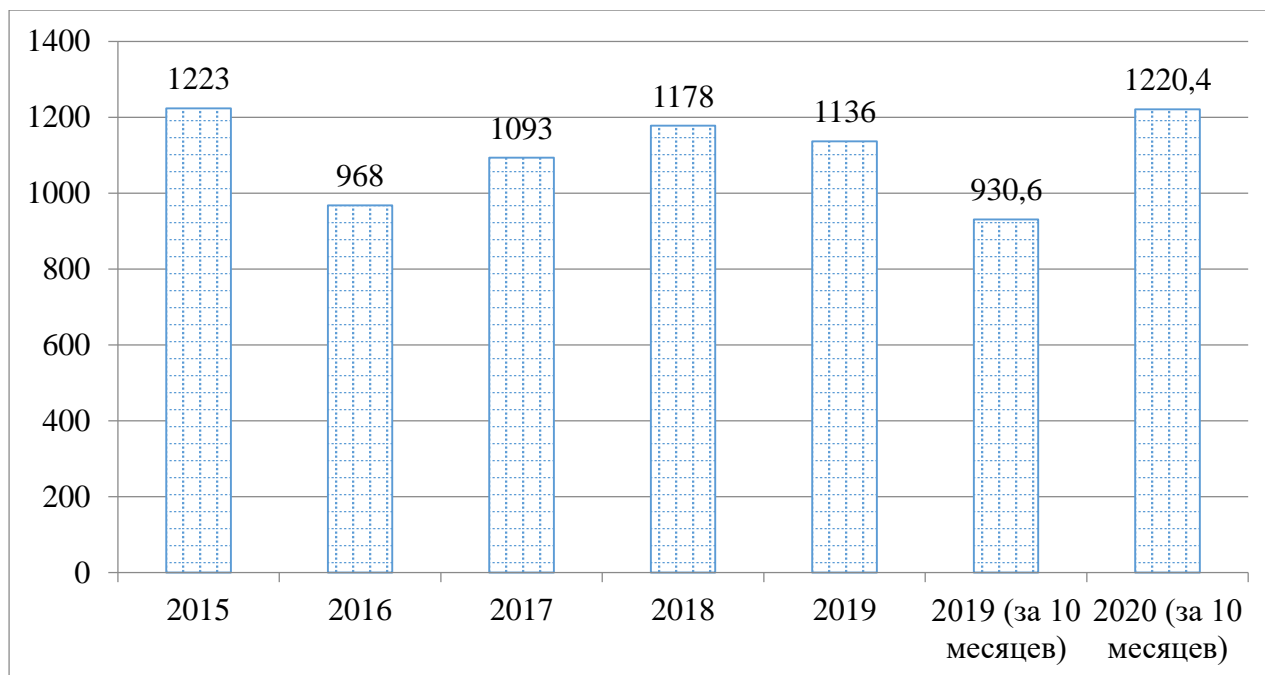


Рисунок 6 - Динамика импорта фармацевтической продукции в Республику Казахстан, млн. долл. США

Соотношение импорта/экспорта за период январь-ноябрь 2020 года по основным видам фармацевтической продукции представлено на рисунке в таблице 1.

Таблица 1 - Соотношение импорт / экспорт по основным видам продукции фармацевтической продукции за январь – ноябрь 2020 года

Наименование товара	Экспорт	Импорт
ЛС из отдельных веществ или смесей веществ	85.8	53.3%
Ветеринарные вакцины	5.5%	1.4%
ЛС, состоящие из антибиотиков	3.8%	6.9%
Человеческая кровь	2.3%	10.3%
ЛС, состоящие из пенициллинов	1.0%	1.5%
ЛС, состоящие из алкалоидов	0.7%	2.9%
ЛС, состоящие из смешанных или несмешанных продуктов	0.3%	2.4%
ЛС, состоящие из гормонов	0.2%	3.5%
Другие	0.4%	17.8%
Всего	100%	100%

Одним из мер поддержки отечественного производства является заключения долгосрочных договоров с отечественными товаропроизводителями и заказчиками контрактного производства на 10 лет Единим дистрибьютором фармацевтической продукции (Товариществом с ограниченной ответственности «СК-Фармация») в Республике Казахстан, в соответствии со статьей 247 Кодекса Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения» [20].

На сегодняшний день действуют 96 Долгосрочных договора, заключенные с 36 отечественными товаропроизводителями на поставку 5 009 наименований лекарственных средств и медицинских изделий (811 лекарственных средств и 4 198 медицинских изделий) из них 43 долгосрочных договора заключены на лекарственные средства и 53 долгосрочных договора на медицинские изделия (рисунок 7) [21].

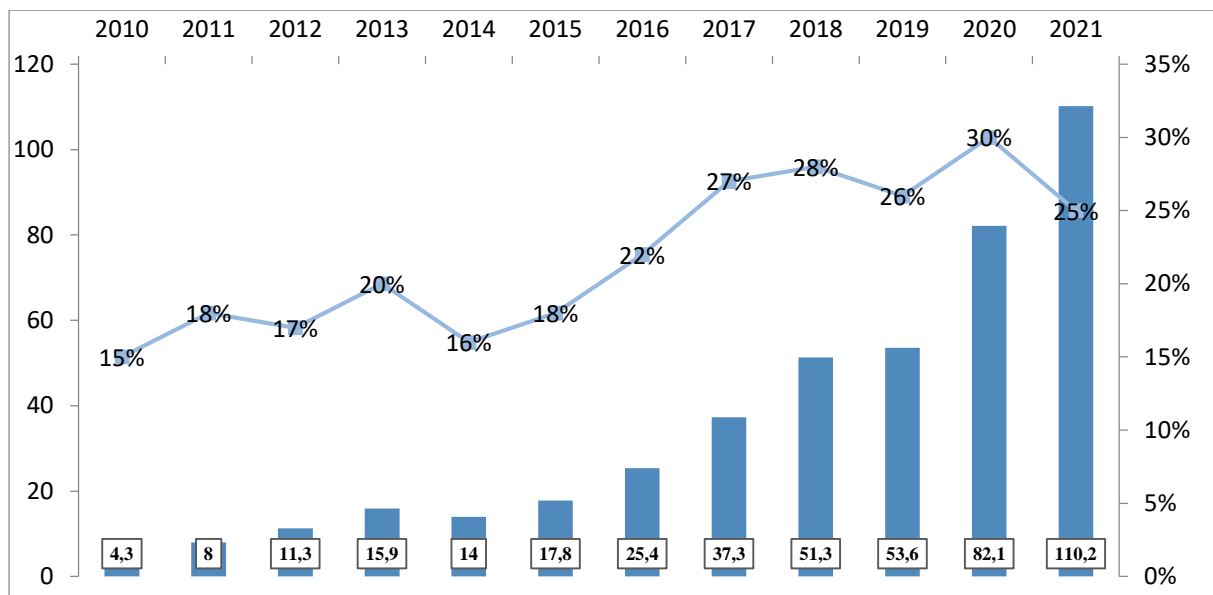


Рисунок 7 - Динамика закупок единого дистрибьютора у отечественных товаропроизводителей за 2010-2021 гг., млн. тенге

По итогам 2021 года закупки лекарственных средств и медицинских изделий на основании долгосрочных договоров с отечественными товаропроизводителями составляет 88% (79,7 млрд. тенге) (рисунок 8). Очевидно, что увеличение объема отечественного фармацевтического производства дает возможность более оперативно и эффективно обеспечить необходимыми лекарствами внутренний рынок государства по более доступным ценам.

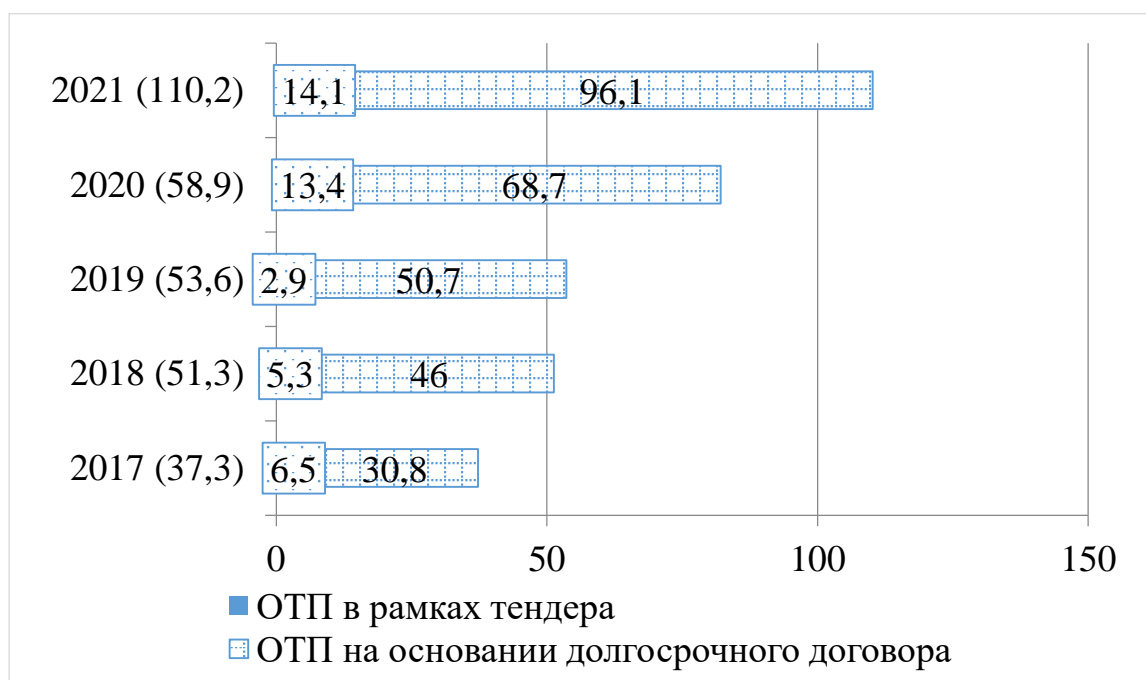


Рисунок 8 - Динамика закупок единого дистрибьютора у отечественных товаропроизводителей на основе долгосрочного договора за 2017-2021 годы, млн. тенге

По итогам 2021 года совокупность доля десяти крупнейших дистрибьюторов составила 26%, а доля десяти крупнейших производителей составил 50% от общего закупа ТОО «СК-Фармация» (таблица 2).

Таблица 2 - Топ 10 крупных производителей

№	Производитель	2020 г., млн. тг.	2021 г., млн. тг.	Прирост к 2020 г.	Доля
1	ТОО «КФК», Казахстан	7501,20	71342,56	851%	16%
2	Пфайзер	13595,71	33219,70	144%	8%
3	АО «Нобель», Казахстан	16660,17	19791,25	19%	5%

4	Санофи	19134,99	19578,53	2%	4%
5	АО «Химфарм», Казахстан	19993,45	18528,15	-7%	4%
6	Beijing Institute of Biological Product Co, Ltd, Китай		15468,39	-	4%
7	Рош	5545,61	10404,80	88%	2%
8	Глаксо	8462,85	10316,59	22%	2%
9	Веттер Фарма-Фертигунг ГмБХ и Ко. КГ	8327,78	10205,48	23%	2%
10	Бакстер	11197,02	9875,80	-12%	2%
	Топ 10		218731,27		50%
	Всего		438878,41		

По итогам закупа 1 место по размеру доли в общем объеме закупа пришлось на отечественную продукцию, 2 место заказчиками приобретались немецкая продукция. Доля Топ-10 стран по итогам закупа составила 85% от общего объема (таблица 3).

Таблица 3 - Топ-10 стран, участвующих в закупках

№	Страны	2020 г., млн. тг.	2021 г.млн. тг.	Прирост к 2020 г.	Доля
1	Казахстан	82063,36	178876,93	118%	41%
2	Германия	34320,92	41584,43	21%	9%
3	Китай	5251,09	26545,91	406%	6%
4	Бельгия	4162,15	23769,53	471%	5%
5	Швейцария	16853,48	21902,14	30%	5%
6	Франция	20209,83	21288,80	5%	5%
7	Ирландия	15526,74	16986,45	9%	4%
8	Италия	12195,99	15381,84	26%	4%
9	США	11177,53	14406,53	29%	3%
10	Индия	10936,10	11130,96	2%	3%
	Топ 10		371873,54		85%
	Всего		438876,41		

По итогам 2021 года совокупность доля десяти наиболее востребованных препаратов составила 11% от общего объема, отгруженного ТОО «СК-Фармация» в медицинские организации региона как стационарного, так и амбулаторного уровнях. Первое три места по размеру доли в общем объеме закупа медицинскими организациями пришлось на вакцину против коронавирусной инфекции.

Далее нами, с целью выявления условий развития фармацевтической отрасли Республики Казахстан, на основании онлайн-анкетирования по методике SWOT-анализа [22] нами была проведена оценка ее потенциала и возможностей (таблица 4). В анкетировании принимали участие 153 специалиста фармации. Коэффициент корреляции составляет 0,834 (> 0,75), коэффициент Пирсона выше табличного, что свидетельствует о схожести мнений экспертов. Анкета состояла из 11 вопросов, из них 4 вопроса относились к оценке факторов среды SWOT-анализа (Z).

В результате обработки анкеты нами был составлен «портрет респондента» (рисунок 9), оказалось что из 153 респондентов - 114 женского пола. Итак, нами было выявлено, что респондентом является фармацевт – женщина (74,5%).

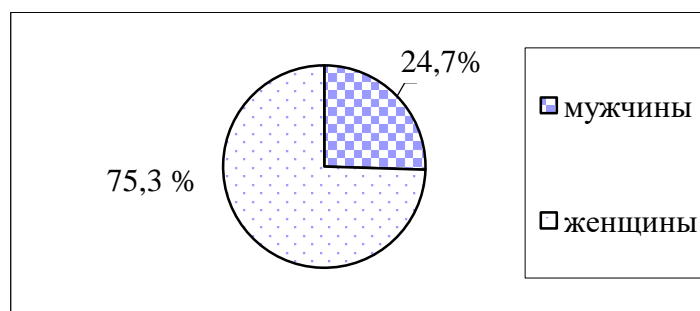


Рисунок 9 – Распределение респондентов по половому признаку

Далее, мы проанализировали возраст респондентов, выяснилось, что в работе задействованы специалисты – фармацевты в возрасте от 20-25 лет, от 26-35 лет, а также от 36-55 лет; 52,3% в возрасте от 36-55 лет (рисунок 10).

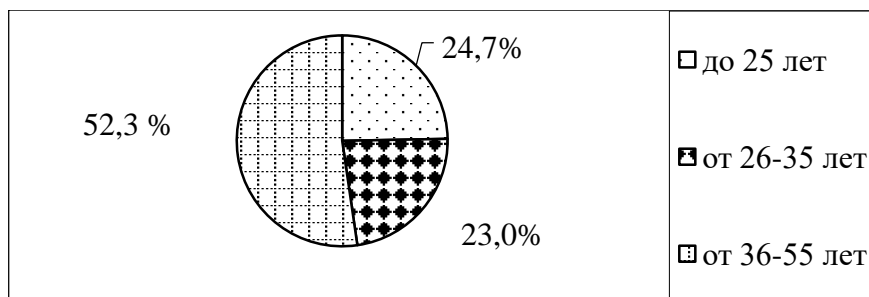


Рисунок 10 – Возраст респондентов

Статистическая обработка данных показала, что в фармацевтических организациях в основном работают зрелые личности со стажем (32,3%) от 26-30 лет (рисунок 11).

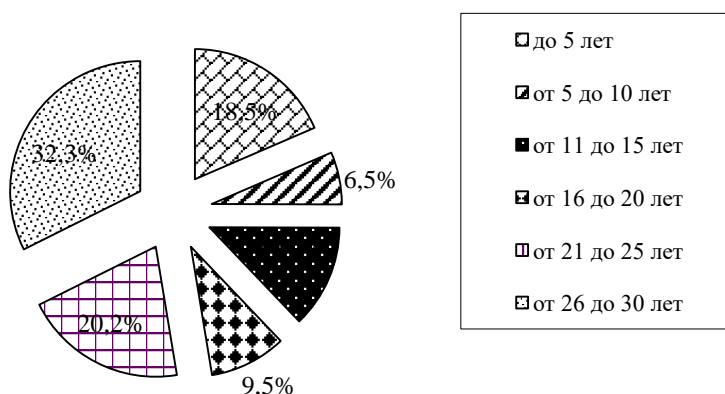


Рисунок 11 – Стаж работы респондентов

Таким образом, в результате анкетирования нами выявлено, что респондентом является фармацевт- женщина (74,5%), в возрасте от 36 до 55 лет (52,3%), стаж работы -26-30 лет (32,3%).

Учитывая вышеизложенное, с высокой вероятностью можно отметить наличие у них необходимых профессиональных знаний и навыков в области формирования конкурентных преимуществ в сфере обращения лекарственных средств.

Далее нами была проведена оценка факторов среды SWOT-анализа. Каждому из факторов (S, W, O и T) присваивалась оценка P по шкале от 0 до 5 по значимости проявления и степени влияния факторов, а также вероятности достижения описываемого события. Значимости факторов (V) оценивались с учетом его важности для выявления условий развития фармацевтической отрасли Республики Казахстан, его специфических особенностей и дальнейших перспектив (рассчитывается, как Z*P) с учетом определенности этой оценки.

Для каждого из полей матрицы SWOT была рассчитана средняя арифметическая оценка U. Введение этих оценок позволяет, помимо прочего, отобразить на диаграммах значимость сил, слабостей, возможностей и угроз, сравнить их между собой и визуально оценить привлекательность фармацевтической отрасли Республики Казахстан (Рисунок 9).

Таблица 4 - Стратегическая матрица SWOT анализа фармацевтической отрасли Республики Казахстан

Внутренние сильные стороны (S)	Z	V	Внешние возможности (O)	Z	V
S1: Положительный рейтинг Всемирного Банка (легкость ведения бизнеса) и рост потребление лекарственных средств, как в розничных, так и в бюджетных секторах лекарственного обеспечения	4	0.2	O1: Создание инновационных лекарственных средств на специальных технопарках	3	0.15
S2: Иностраные инвестиции в производство лекарственных средств	3	0.15	O2: Расширение внешнего фармацевтического рынка, формирование единого фармацевтического рынка в ЕАЭС	4	0.2
S3: Наличие научно-образовательной базы подготовки	3	0.15	O3: Активная инвестиционная политика Казахстана	5	0.25
S4: Создание фармацевтического кластера в разных регионах страны	4	0.2	O4: Расширение ассортимента фармацевтической продукции, производимой отечественными производителями	3	0.15

S5: Готовность фармацевтической отрасли к модернизации и государственная поддержка развития отечественного производства по средствам закупа лекарственных средств в рамках государственного объема бесплатной медицинской помощи (ГОБМП) у отечественных фармацевтических производителей	5	0.25	O5: Технологический трансферт производства новых лекарственных препаратов и создание нового производства дженериков	4	0.2
S6: Политическая стабильность, геостратегическое расположение Казахстана	5	0.25	O6: Расширение цифровых и дистанционных каналов (электронная коммерция, телемедицина, дистанционное продвижение и др.)	5	0.25
S7: Совершенствование контроля качества лекарственных средств	3	0.15	O7: Увеличение мощности отечественного производства	3	0.15
U=1.35			U=1.4		
Внутренние слабые стороны (W)			Внешние угрозы (T)		
	Z	V		Z	V
W1: Маленькая емкость фармацевтического рынка и ассортимент фармацевтической продукции, производимой отечественными производителями	5	0.25	T1: Импортозависимость Казахстана	5	0.25
W2: Низкий уровень научно-исследовательского, образовательного потенциала по разработке инновационных лекарственных препаратов, а также их финансирование,	4	0.2	T2: Стремительное развитие мирового фармацевтического рынка	3	0.15
W3: Недостаточный объем экспорта фармацевтической продукции отечественными товаропроизводителями	4	0.2	T3: Резкое удорожание цен на импортные лекарственные средства и субстанции	4	0.2
W4: Кадровый дефицит и недостаток квалифицированных фармацевтических кадров	3	0.15	T4: Высокая конкуренция с зарубежными фармацевтическими производителями	4	0.2
W5: Отсутствует производства субстанции и оригинальных препаратов	5	0.25	T5: Ввод в эксплуатацию новых современных мощностей в странах СНГ с целью импортозамещения лекарственных средств	3	0.15
W6: Отсутствие взаимодействия между научным сообществом Казахстана с производителями, недостаточность современных технологий	4	0.2	T6: Нарушение цепочки поставок в результате влияния эпидемиологической ситуации в мире	4	0.2
W7: Приоритет доли дженериков ЛС в розничной сети	3	0.15	T7: Высокая волатильность курса тенге к другим валютам	5	0.25
U=1.35			U=1.4		

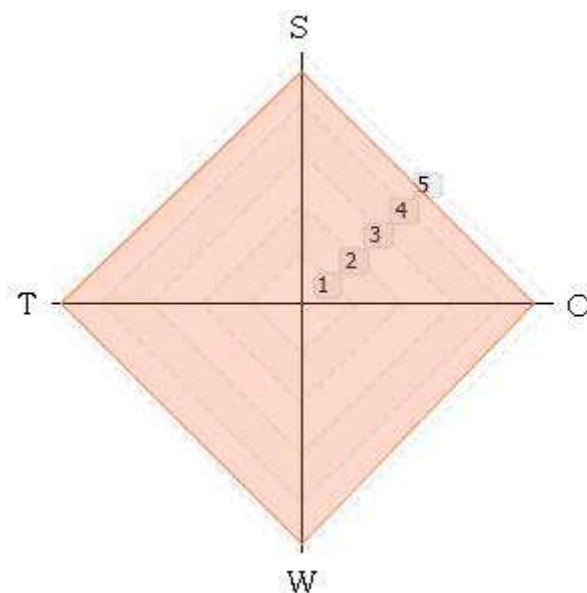


Рисунок 9 - Результаты оценки привлекательности фармацевтического рынка Республики Казахстан с учетом сравнения значимостей сил, слабостей, возможностей и угроз

Из представленного SWOT-анализа можно констатировать, что слабые стороны и внешние угрозы фармацевтической отрасли Республики Казахстан, хоть и незначительно, но преобладают над сильными сторонами и внешними возможностями. Это позволяет сформировать цель и основные направления осуществления кратко-, средне- и долгосрочной стратегий развития фармацевтической отрасли Республики Казахстан. Отрицательными чертами фармацевтического рынка Казахстана являются: девальвация национальной валюты; повышение цен на фармацевтическую продукцию, что, в свою очередь, приводит к снижению покупательной способности населения и смещению спроса в пользу дешевых генерических лекарственных средств; рост стоимости медикаментозной составляющей лечения, связанной с появлением дорогих инновационных препаратов для диагностики, лечения и профилактики распространенных заболеваний; отсутствие мониторинга эффективности применения лекарственных средств.

Вывод. Таким образом, проведенный обзор научных изданий показал, что казахстанская фармацевтическая отрасль зависима от импортируемых фармацевтических продуктов (лекарственных препаратов, субстанций и т.д.). Для решения импортозамещения в Республике Казахстан создает благоприятные условия для развития отечественной фармацевтической отрасли, такие как заключение долгосрочных договоров с отечественными товаропроизводителями и заказчиками контрактного производства, принятие государственных программ по развитию медицинской и фармацевтической промышленности и т.д. К основным крупным отечественным фармацевтическим производителям можно отнести ТОО «КФК», АО «Нобель» и АО «Химфарм». Анализ фармацевтического рынка Республики Казахстан показал, что в 2021 году происходит снижение реализованной продукции в натуральном выражении (количество упаковок) на 6%, говорящий о повышении стоимости 1 единицы товара. Так среднерыночная цена 1 ед. товара увеличилась на 21%, при этом рост в государственном сегменте лекарственного обеспечения составляет 28% (стационарное лекарственное обеспечение – 8%, амбулаторное лекарственное обеспечение – 35%), в сегменте розничной реализации лекарственных средств – 17%. Несмотря на это, ежегодно в Республике Казахстан в среднем на 30% увеличивается производство фармацевтической продукции, основную часть которого составляют лекарственные средства из отдельных веществ или смесей веществ. В основном они располагаются в Центральных и Южных регионах Казахстана. Для дальнейшего развития фармацевтической отрасли Республики Казахстан учитывая импортозависимость необходимо дополнительное финансирование научно-исследовательской и образовательной деятельности по разработке инновационных лекарственных препаратов и субстанций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Korzh, I., Olieinikova, N., Beketova, M., Kubarieva, I., Korobova, Ye., Sevriukov, O., Afanasenko, O. (2022). Comparative analysis of drug consumption for the treatment of epilepsy in Ukraine, Kazakhstan and Belarus. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 2 (36), 26–36. doi: <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.255840>.
- 2 Almurzayeva, A., Zhakipbekov, K., Ashirov, M. (2022). Competitiveness of the pharmaceutical industry of Kazakhstan. *European journal of clinical pharmacology*, 78 (suppl 1), S87-S87.
- 3 Tereshchenko, L., & Zhirova, I. (2019). Analysis of the dynamics of expenditures on pharmaceutical support of population in Ukraine, Belarus republic and in European Union. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, (4 (20), 10–14. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2019.177193>.
- 4 Datkhayev U., Shopabaeva A., Zhakipbekov K., Shertaeva C., Umurzakhova G., Sultanbekov A., Yerzhanova R., Tulegenova A. Determination of seasonal demand for pharmaceutical staff. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, 36(2), January – February 2016; Article No. 18, Pages: 105-111. <https://globalresearchonline.net/journalcontents/v36-2/18.pdf>.

- 5 Umurzakhova, G., Zhakipbekov, K., Sultanbekov, A., Tulemissov, S., Dilbarkhanov, B., Sapakbay, M., Datkhayev, U. (2017). Analyzing the Ways to Improve Personnel Management in the Pharmaceutical Industry of Kazakhstan. *Journal of Global Pharma Technology* 9(11):223-237.
- 6 Umurzakhova, G., Sultanbekov, A., Issatayeva, N., Zhakipbekov, K., Shopabaeva, A., Shertaeva, C., & Datkhayev, U. (2018). Communication skills as one of the main competences of pharmacists. *Annals of Tropical Medicine and Public Health*, 11(3), 62. <https://link.gale.com/apps/doc/A608296165/AONE?u=anon~d139b4ae&sid=googleScholar&id=730f896a>.
- 7 Serikbayeva E.A., Zhakipbekov K.S., Umurzakhova G.ZH., Datkhayev U.M., Kauypova F.E., Dyusembinova G.A. Methods of Assessing the Possibility of Forming a Branch Regional Clusters in RK. *Sys Rev Pharm* 2020; 11(6): 425-434. <https://www.sysrevpharm.org/articles/methods-of-assessing-the-possibility-of-forming-a-branch-regional-clusters-in-rk.pdf>.
- 8 Shertaeva C., Tulemissov S., Botabayeva R., Blinova O., Mamytbayeva K., Zhanabayev N., Ibragimov G., Datkhayev U., Zhakipbekov K. Improvement of medicine provision of patients with a chronic obstructive lung illness on the basis of pharmaceutical and economical investigations. *Life Sci J* 2014;11(9s):16-23]. (ISSN:1097-8135). <http://www.lifesciencesite.com>. 3
- 9 Li Z and Li X (2021) Will Innovation of Pharmaceutical Manufacturing Improve Perceived Health? *Front. Public Health* 9:647357. doi: 10.3389/fpubh.2021.647357
- 10 Umurzakhova, G., Sultanbekov, A., Issatayeva, N., Zhakipbekov, K., Shopabaeva, A., Shertaeva, C., & Datkhayev, U. (2018). Communication skills as one of the main competences of pharmacists. *Annals of Tropical Medicine and Public Health*, 11(3), 62. <https://link.gale.com/apps/doc/A608296165/AONE?u=anon~41fed8dc&sid=googleScholar&id=2ce00c77>
- 11 Murat Z. Ashirov, Ubaidilla M. Datkhayev, Diyas A. Myrzakozha, Hidetoshi Sato, Kairat S. Zhakipbekov, Nurgali A. Rakhymbayev, Bolat N. Sadykov, "Study of Cold-Pressed Tobacco Seed Oil Properties by Gas Chromatography Method", *The Scientific World Journal*, vol. 2020, Article ID 8852724, 5 pages, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/8852724>.
- 12 Turgumbayeva, A., Ustenova, G., Datkhayev, U., Rahimov, K., Abramavicius, S. et al. (2020). Safflower (*Carthamus Tinctorius* L.) a Potential Source of Drugs against Cryptococcal Infections, Malaria and Leishmaniasis. *Phyton-International Journal of Experimental Botany*, 89(1), 137–146.
- 13 Datkhayev, U.M., Sakipova, Z.B., Ustenova, G.O. et al. Validation of Spectrophotometric Method for Determination of Thiamazole in Liquids by Dissolution Test for the Transdermal Form. *Pharm Chem J* 53, 572–576 (2019). <https://doi.org/10.1007/s11094-019-02039-3>.
- 14 Meruyert I. Tleubayeva, Raisa M. Abdullabekova, Ubaidilla M. Datkhayev, Margarita Yu. Ishmuratova, Mereke B. Alimzhanova, Kaldanay K. Kozhanova, Aida M. Seitallyeva, Kairat S. Zhakipbekov, Zhanar B. Iskakova, Elmira A. Serikbayeva, Elena V. Flisyuk, "Investigation of CO2 Extract of *Portulaca oleracea* for Antioxidant Activity from Raw Material Cultivated in Kazakhstan", *International Journal of Biomaterials*, vol. 2022, Article ID 6478977, 11 pages, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/6478977>.
- 15 Turgumbayeva, A., Tileuberdi, N., Zhakipbekov, K., Tulemissov, S., Umurzakhova, G., Utegenova, G. (2021). 'Antimicrobial efficacies of Brassica Napus L. essential oils/ nanoparticles composites', *Journal of Nanostructures*, 11(3), pp. 524-533. doi: 10.22052/JNS.2021.03.010.
- 16 Technical and socio-economic problems: effective ways to solve them.: scientific monograph [pod. ed. S. M. Akhmetov]. Novosibirsk: SibAK Publishing House. - 198 p. https://sibac.info/sites/default/files/images/1/1/Mono_Ahmetov_tehn_puti_reshc.pdf.
- 17 Uninterrupted supply of medicines and MI in the post-pandemic period: the annual report of SK-Pharmacy LLP for 2021. – Nur-Sultan: SK-Pharmacy LLP, 2022. – 44 p. <https://sk-pharmacy.kz/rus/about/otchetnost>. 15.07.2022.
- 18 Results of the pharmaceutical market of GLS for 2020, «Kazakhstan Pharmaceutical Bulletin» No. 4 (603), February 2021". https://pharmnews.kz.com/ru/analytic/itogi-farmaceuticheskogo-rynka-gls-za-2020-god_17876.
- 19 Code of the Republic of Kazakhstan dated July 7, 2020 No. 360-VI ЗРК «On Public Health and Healthcare system». <https://adilet.zan.kz/kaz/docs/K2000000360>.
- 20 Report of the limited liability partnership "SK-PHARMACY" on the results of 2020. <https://skpharmacy.kz/files4/%D0%9D%D0%B0%D1%80%D0%BE%D0%B4%D0%BD%D1%8B%D0%B9%20%D0%BA%D0%BE%D0%BD%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%BB%D1%8C/%D0%93%D0%BE%D0%B4%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D0%B9%20%D0%BE%D1%82%D1%87%D0%B5%D1%82%20%D0%95%D0%94%20%D0%B7%D0%B0%202020%20%D0%B3%D0%BE%D0%B4.pdf>. 15.07.2022.
- 21 Support of domestic manufacturers. https://sk-pharmacy.kz/rus/sotrudnichestvo/podderzhka_otech_proizvoditelev/. 15.07.2022
- 22 Arutyunova D.V. Strategic management: A textbook. – Taganrog: Publishing house of TTI SFU, 2010. – 122 p.

REFERENCES

- 1 Korzh, I., Olieinikova, N., Beketova, M., Kubarieva, I., Korobova, Ye., Sevriukov, O., Afanasenko, O. (2022). Comparative analysis of drug consumption for the treatment of epilepsy in Ukraine, Kazakhstan and Belarus. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 2 (36), 26–36. doi: <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.255840>.
- 2 Almurzayeva, A., Zhakipbekov, K., Ashirov, M. (2022). Competitiveness of the pharmaceutical industry of Kazakhstan. *European journal of clinical pharmacology*, 78 (suppl 1), S87-S87.
- 3 Tereshchenko, L., & Zhirova, I. (2019). Analysis of the dynamics of expenditures on pharmaceutical support of population in Ukraine, Belarus republic and in European Union. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, (4 (20), 10–14. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2019.177193>.
- 4 Datkhayev U., Shopabaeva A., Zhakipbekov K., Shertaeva C., Umurzakhova G., Sultanbekov A., Yerzhanova R., Tulegenova A. Determination of seasonal demand for pharmaceutical staff. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, 36(2), January – February 2016; Article No. 18, Pages: 105-111. <https://globalresearchonline.net/journalcontents/v36-2/18.pdf>.

- 5 Umurzakhova, G., Zhakipbekov, K., Sultanbekov, A., Tulemissov, S., Dilbarkhanov, B., Sapakbay, M., Datkhayev, U. (2017). Analyzing the Ways to Improve Personnel Management in the Pharmaceutical Industry of Kazakhstan. *Journal of Global Pharma Technology* 9(11):223-237.
- 6 Umurzakhova, G., Sultanbekov, A., Issatayeva, N., Zhakipbekov, K., Shopabaeva, A., Shertaeva, C., & Datkhayev, U. (2018). Communication skills as one of the main competences of pharmacists. *Annals of Tropical Medicine and Public Health*, 11(3), 62. <https://link.gale.com/apps/doc/A608296165/AONE?u=anon~d139b4ae&sid=googleScholar&xid=730f896a>.
- 7 Serikbayeva E.A., Zhakipbekov K.S., Umurzakhova G.ZH., Datkhayev U.M., Kauypova F.E., Dyusembinova G.A. Methods of Assessing the Possibility of Forming a Branch Regional Clusters in RK. *Sys Rev Pharm* 2020; 11(6): 425-434. <https://www.sysrevpharm.org/articles/methods-of-assessing-the-possibility-of-forming-a-branch-regional-clusters-in-rk.pdf>.
- 8 Shertaeva C., Tulemissov S., Botabayeva R., Blinova O., Mamytbayeva K., Zhanabayev N., Ibragimov G., Datkhayev U., Zhakipbekov K. Improvement of medicine provision of patients with a chronic obstructive lung illness on the basis of pharmaceutical and economical investigations. *Life Sci J* 2014;11(9s):16-23]. (ISSN:1097-8135). <http://www.lifesciencesite.com>. 3
- 9 Li Z and Li X (2021) Will Innovation of Pharmaceutical Manufacturing Improve Perceived Health? *Front. Public Health* 9:647357. doi: 10.3389/fpubh.2021.647357
- 10 Umurzakhova, G., Sultanbekov, A., Issatayeva, N., Zhakipbekov, K., Shopabaeva, A., Shertaeva, C., & Datkhayev, U. (2018). Communication skills as one of the main competences of pharmacists. *Annals of Tropical Medicine and Public Health*, 11(3), 62. <https://link.gale.com/apps/doc/A608296165/AONE?u=anon~41fed8dc&sid=googleScholar&xid=2ce00c77>
- 11 Murat Z. Ashirov, Ubaidilla M. Datkhayev, Diyas A. Myrzakozha, Hidetoshi Sato, Kairat S. Zhakipbekov, Nurgali A. Rakhymbayev, Bolat N. Sadykov, "Study of Cold-Pressed Tobacco Seed Oil Properties by Gas Chromatography Method", *The Scientific World Journal*, vol. 2020, Article ID 8852724, 5 pages, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/8852724>.
- 12 Turgumbayeva, A., Ustenova, G., Datkhayev, U., Rahimov, K., Abramavicius, S. et al. (2020). Safflower (*Carthamus Tinctorius* L.) a Potential Source of Drugs against Cryptococcal Infections, Malaria and Leishmaniasis. *Phyton-International Journal of Experimental Botany*, 89(1), 137–146.
- 13 Datkhayev, U.M., Sakipova, Z.B., Ustenova, G.O. et al. Validation of Spectrophotometric Method for Determination of Thiamazole in Liquids by Dissolution Test for the Transdermal Form. *Pharm Chem J* 53, 572–576 (2019). <https://doi.org/10.1007/s11094-019-02039-3>.
- 14 Meruyert I. Tleubayeva, Raisa M. Abdullabekova, Ubaidilla M. Datkhayev, Margarita Yu. Ishmuratova, Mereke B. Alimzhanova, Kaldanay K. Kozhanova, Aida M. Seitallyeva, Kairat S. Zhakipbekov, Zhanar B. Iskakova, Elmira A. Serikbayeva, Elena V. Flisyuk, "Investigation of CO2 Extract of *Portulaca oleracea* for Antioxidant Activity from Raw Material Cultivated in Kazakhstan", *International Journal of Biomaterials*, vol. 2022, Article ID 6478977, 11 pages, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/6478977>.
- 15 Turgumbayeva, A., Tileuberdi, N., Zhakipbekov, K., Tulemissov, S., Umurzakhova, G., Utegenova, G. (2021). 'Antimicrobial efficacies of Brassica Napus L. essential oils/ nanoparticles composites', *Journal of Nanostructures*, 11(3), pp. 524-533. doi: 10.22052/JNS.2021.03.010.
- 16 Technical and socio-economic problems: effective ways to solve them.: scientific monograph [pod. ed. S. M. Akhmetov]. Novosibirsk: SibAK Publishing House. - 198 p. https://sibac.info/sites/default/files/images/1/1/Mono_Ahmetov_tehn_puti_reshc.pdf.
- 17 Uninterrupted supply of medicines and MI in the post-pandemic period: the annual report of SK-Pharmacy LLP for 2021. – Nur-Sultan: SK-Pharmacy LLP, 2022. – 44 p. <https://sk-pharmacy.kz/rus/about/otchetnost> 15.07.2022.
- 18 Results of the pharmaceutical market of GLS for 2020, «Kazakhstan Pharmaceutical Bulletin» No. 4 (603), February 2021". https://pharmnews.kz.com/ru/analytic/itogi-farmaceuticheskogo-rynka-gls-za-2020-god_17876.
- 19 Code of the Republic of Kazakhstan dated July 7, 2020 No. 360-VI ЗРК «On Public Health and Healthcare system». <https://adilet.zan.kz/kaz/docs/K2000000360>.
- 20 Report of the limited liability partnership "SK-PHARMACY" on the results of 2020. <https://skpharmacy.kz/files4/%D0%9D%D0%B0%D1%80%D0%BE%D0%B4%D0%BD%D1%8B%D0%B9%20%D0%BA%D0%BE%D0%BD%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%BB%D1%8C/%D0%93%D0%BE%D0%B4%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D0%B9%20%D0%BE%D1%82%D1%87%D0%B5%D1%82%20%D0%95%D0%94%20%D0%B7%D0%B0%2020%20%D0%B3%D0%BE%D0%B4.pdf>. 15.07.2022.
- 21 Support of domestic manufacturers. https://sk-pharmacy.kz/rus/sotrudnichestvo/podderzhka_otech_proizvoditelev/. 15.07.2022
- 22 Arutyunova D.V. Strategic management: A textbook. – Taganrog: Publishing house of TTI SFU, 2010. – 122 p.

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

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

Қаржыландыру жүргізілмеді.

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

Конфликт интересов – не заявлен. Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

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

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

Funding - no funding was provided.

Авторлар туралы мәліметтер:

Егізбаева Шынар Амангельдіқызы – PhD докторант, фармацевцияның ұйымдастырылуы, басқарылуы және экономикасы және клиникалық фармацевция кафедрасының ассистенті, С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Алматы қ., ҚР. +7 747 247 7806. E-mail: shynarik@list.ru

Нурдаулет Нарбекулы Жумабаев – фармацевцияның ұйымдастырылуы, басқарылуы және экономикасы және клиникалық фармацевция кафедрасының ассистенті, С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Алматы қ., ҚР. +7 776 710 0096. E-mail: nurdaulet_phd@mail.ru

Кайрат Сапарханович Жакипбеков - PhD, қауымдастырылған профессор, фармацевцияның ұйымдастырылуы, басқарылуы және экономикасы және клиникалық фармацевция кафедрасының меңгерушісі, С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Алматы қ., ҚР. +7 747 922 4950. E-mail: kairat_phd@mail.ru

Нарбек Жумабаевич Жумабаев – фарм.ғ.к., Фармация ісін басқару және ұйымдастыру кафедрасының профессоры, Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Шымкент қ., ҚР

Ольга Викторовна Посылкина - фарм.ғ.д., профессор, Ұлттық фармацевтикалық университет, Харьков қ., Украина

Умурзахова Галия Жанбурбаевна – PhD, Фармация факультетінің деканы, Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Шымкент қ., ҚР,

+7 707 932 1265. E-mail: galiaum@mail.ru

Серикбаева Эльмира Асилбековна – PhD, фармацевцияның ұйымдастырылуы, басқарылуы және экономикасы және клиникалық фармацевция кафедрасының доценті, С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Алматы қ., ҚР. +7 775 626 2986. E-mail: elmira.asyl@mail.ru

Конаш Нышанбай Ермекұлы – PhD докторант, фармацевцияның ұйымдастырылуы, басқарылуы және экономикасы және клиникалық фармацевция кафедрасының ассистенті, С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Алматы қ., ҚР. 87754288343. E-mail: nyshan.k@mail.ru

Сведения об авторах:

Егізбаева Шынар Амангельдиевна – PhD докторант, ассистент кафедры организации, управления и экономики фармации и клинической фармации Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова, город Алматы, РК, +7 747 247 7806.

Нурдаулет Нарбекович Жумабаев - ассистент кафедры организации, управления и экономики фармации и клинической фармации Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова, город Алматы, РК. +7 776 710 0096. E-mail: nurdaulet_phd@mail.ru

Кайрат Сапарханович Жакипбеков - PhD, ассоциированный профессор, заведующий кафедрой организации, управления и экономики фармации и клинической фармации Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова, город Алматы, РК. +7 747 922 4950. E-mail: kairat_phd@mail.ru

Нарбек Жумабаевич Жумабаев - кандидат фармацевтических наук, профессор кафедры организации и управления фармацевтическим делом Южно-Казахстанской медицинской академии, город Шымкент, РК

Ольга Викторовна Посылкина - доктор фармацевтических наук, профессор, Национальный фармацевтический университет, город Харьков, Украина

Умурзахова Галия Жанбурбаевна – PhD, декан факультета фармации Южно-Казахстанской медицинской академии, город Шымкент, РК, +7 707 932 1265. E-mail: galiaum@mail.ru

Серикбаева Эльмира Асилбековна – PhD, доцент кафедры организации, управления и экономики фармации и клинической фармации Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова, город Алматы, РК, +7 775 626 2986. E-mail: elmira.asyl@mail.ru

E-mail: shynarik@list.ru

Конаш Нышанбай Ермекұлы – PhD докторант, ассистент кафедры организации, управления и экономики фармации и клинической фармации Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова, город Алматы, РК. 87754288343. E-mail: nyshan.k@mail.ru

Information about the authors:

Yegizbaeva Shynar Amangeldievna - PhD doctoral student, assistant of the Department of Organization, Management and Economics of Pharmacy and Clinical Pharmacy, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan.

Nurdaulet Narbekovich Zhumabaev - Assistant Professor of the Department of Organization, Management and Economics of Pharmacy and Clinical Pharmacy of the Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, RK. +7 776 710 0096. E-mail: nurdaulet_phd@mail.ru

Kairat Saparkhanovich Zhakipbekov - PhD, Associate Professor, Head of the Department of Organization, Management and Economics of Pharmacy and Clinical Pharmacy of the Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan. +7 747 922 4950. E-mail: kairat_phd@mail.ru

Narbek Zhumabaevich Zhumabaev - Candidate of Pharmaceutical Sciences, Professor of the Department of Organization and Management of Pharmaceutical Business, South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent city, Republic of Kazakhstan.

Olga Viktorovna Posylkina - Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, National Pharmaceutical University, Kharkov, Ukraine.

Umurzakhova Galiya Zhanburbaevna - PhD, associate professor of the Department of Organization and Management of Pharmaceutical Business, South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent city, Republic of Kazakhstan. +7 707 932 1265. E-mail: galiyum@mail.ru

Serikbayeva Elmira Asilbekovna - PhD, associate professor of the department of organization, management and economics of pharmacy and clinical pharmacy of the Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty city, the Republic of Kazakhstan. +7 775 626 2986. E-mail: elmira.asyl@mail.ru

Konash Nyshanbai Yermekuly - PhD doctoral student, assistant of the Department of organization, management and economics of pharmacy and clinical pharmacy of the Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, RK. 87754288343. E-mail: nyshan.k@mail.ru

Получена: 09.01.2024 Принята: 21.05.2024 Опубликовано online: 29.06.2024

УДК 615.32:582.998.1

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.58.47.034](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.58.47.034)

Д.С. ЖҰМАБАЙ, А.Ш. АМИРХАНОВА, М.К. КОЙЛЫБАЕВА, А. АБДРАХМАН, Г.К. ЕЛЕКЕН, Ғ.Б. ОСПАНОВА
Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ЖИДКОГО ЭКСТРАКТА ЯСТРЕБИНКИ ВОЛОСИСТОЙ (*HIERACIUM PILOSELLA L.*)

Введение. Род *Hieracium L.* род насчитывает более 1000 видов. *H. pilosella*, *H. aurantiacum* и *H. murorum* используются в традиционной европейской медицине, поскольку обладают мочегонным и противовоспалительным действием. В последние годы массовый интерес к полифенольным соединениям как к веществам с потенциально полезными для здоровья свойствами привел к увеличению числа исследований, направленных на их идентификацию и количественное определение, особенно в растениях, которые веками использовались в традиционной медицине.

Цель исследования. Исследование фитохимического состава экстракта ястребинки волосистой (*Hieracium pilosella L.*).

Материалы и методы. Материалом исследования является лекарственное растительное сырье ястребинка волосистая (*Hieracium pilosella L.*).

Исследование определяли методом газовой хроматографии (Agilent MSD ChemStation (версия 1701EA)) (МФ РК I, т. 1, 2.2.28).

Результаты. Качественный и количественный состав этих экстрактов проанализирован методом газовой хроматографии.

Заключение. В данной статье рассмотрены сравнительные результаты методов экстракции лекарственного растения *H. pilosella L.* В качестве методов экстракции были выбраны методы циркуляционной экстракции и вихревой экстракции. В нынешнее время в фармацевтической практике наряду с народными методами экстракции параллельно сравниваются с новыми методами экстракции. Результаты исследований показывают, что данные экстракты *H. pilosella L.* являются перспективными источниками для получения фенольных соединений и жирных кислот. Установлено, что основными компонентами экстракта являются олеиновая кислота (41,64%), бензолпропанол, 4-гидрокси- α -метил-, (R)- (5,85%).

Ключевые слова: лекарственное растение, ястребинка волосистая (*Hieracium pilosella L.*), фенольные соединения, вихревая экстракция, циркуляционная экстракция.

D.S. ZHUMABAY, A.Sh. AMIRKHANOVA, M.K. KOILYBAEVA, A. ABDRAKHMAN, G.K. ELEKEN, G.B. OSPANOVA
S.D.Asfendiyarov Kazakh National medical university, Almaty, Kazakhstan

CHROMATO-MASS SPECTROMETRIC STUDY OF THE CHEMICAL COMPOSITION OF THE LIQUID EXTRACT OF *HIERACIUM PILOSELLA L.*

Relevance. Genus *Hieracium L.* The genus contains more than 1000 species. *H. pilosella*, *H. aurantiacum* and *H. murorum* are used in traditional European medicine because they have diuretic and anti-inflammatory effects.

In recent years, the massive interest in polyphenolic compounds as substances with potential health benefits has led to an increase in the number of studies aimed at their identification and quantification, especially in plants that have been used in traditional medicine for centuries.

Aim. Study of the phytochemical composition of the extract *Hieracium pilosella L.*

Materials and methods. The material of the study is medicinal plant raw material of *Hieracium pilosella L.*

The study was determined by gas chromatography (Agilent MSD ChemStation (version 1701EA)) (MF RK I, vol. 1, 2.2.28).

Results. The qualitative and quantitative composition of these extracts was analysed by gas chromatography.

Conclusion. In this paper, comparative results of extraction methods of medicinal plant *H. pilosella L.* The methods of extraction selected were circular extraction and vortex extraction. At present time in pharmaceutical practice along with folk methods of extraction are being compared with new methods of extraction in parallel. The results show that these extracts of *H. pilosella L.* are promising sources for obtaining phenolic compounds. The main components of the extract were found to be oleic acid (41.64%), benzolpropanol, 4-hydroxy- α -methyl-, (R)- (5.85%).

Keywords: medicinal plant, *Hieracium pilosella L.*, phenolic compounds, vortex extraction, circulation extraction.

Д.С. ЖҰМАБАЙ, А.Ш. АМИРХАНОВА, М.К. КОЙЛЫБАЕВА, А. АБДРАХМАН, Г.К. ЕЛЕКЕН, Ғ.Б. ОСПАНОВА
С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан

ТҮКТІ САРШАТЫР (*HIERACIUM PILOSELLA L.*) СҰЙЫҚ ЭКСТРАКТЫНЫҢ ХИМИЯЛЫҚ ҚҰРАМЫН ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯЛЫҚ ЗЕРТТЕУ

Кіріспе. *Hieracium L.* тұқымының 1000-нан астам түрі бар. *H. pilosella*, *H. aurantiacum* және *H. murorum* дәстүрлі еуропалық медицинада қолданылады, өйткені олар диуретикалық және қабынуға қарсы әсерге ие.

Соңғы жылдары полифенолды қосылыстар денсаулыққа пайдалы қасиеттері бар заттар ретінде жаппай қызығушылық оларды анықтауға және сандық анықтауға бағытталған зерттеулер санының артуына әкелді.

Зерттеудің мақсаты. Түкті саршатыр (*Hieracium Pilosella L.*) экстрактының фитохимиялық құрамын зерттеу.

Материалдар мен әдістер. Зерттеу материалы - дәрілік өсімдік шикізаты түкті саршатыр (*Hieracium pilosella L.*). Зерттеу газ хроматографиясы әдісімен анықталды (Agilent MSD ChemStation (нұсқа 1701EA)) (ҚР ҚМ I, Т.1, 2.2.28).

Нәтижелер. Экстрактылардың сандық құрамы газ хроматографиясы әдісімен талданды.

Қорытынды. Бұл мақалада *H. pillosela L.* дәрілік өсімдікті экстракциялау әдістерінің салыстырмалы нәтижелері қарастырылған. Экстракция әдістері ретінде айналымды экстракция және құйынды экстракция әдістері таңдалды. Қазіргі уақытта фармацевтикалық тәжірибеде экстракцияның дәстүрлі әдістерімен қатар жаңа экстракция әдістерімен қатар салыстырылады. Зерттеу нәтижелері *H. pillosela L.* экстрактылардың құрамы фенолдық қосылыстарды және май қышқылдарының алудың перспективалы екенін көрсетеді. Экстрактылардың негізгі компоненттері олеин қышқылы (41,64%), бензолпропанол, 4-гидрокси- α -метил - (R)- (5,85%) бар.

Түйінді сөздер: дәрілік өсімдік, түкті саршатыр (*Hieracium pilosella L.*), фенолды қосылыстар, құйынды экстракция, айналмалы экстракция.

Введение

Род *Hieracium L.* насчитывает более 1000 видов. *H. pilosella*, *H. aurantiacum* и *H. murorum* используются в традиционной европейской медицине, поскольку обладают мочегонным и противовоспалительным действием.

Различные типы кожных заболеваний лечатся препаратами *H. pilosella L.*. В книге Font Quer (1981) говорится, что отвар, приготовленный из всех частей растения, полезен для заживления внешних и внутренних ран. Сообщалось о некоторых других препаратах для лечения кожных заболеваний: настой надземных частей применяют для лечения ран в горах Проклетье в Черногории (Менкович и др., 2011); порошок из надземных частей готовят для лечения ран в Архангельской области, Россия (астрология и Феклистов, 2002). В Эстремадуре, Испания, *H. pilosella L.* также упоминались дерматологические свойства растения (Васкес, 2008), но метод приготовления и применения не был объяснен. В последние годы массовый интерес к полифенольным соединениям как к веществам с потенциально полезными для здоровья свойствами привел к увеличению числа исследований, направленных на их идентификацию и количественное определение, особенно в растениях, которые веками использовались в традиционной медицине [1]. Ранее Stanojević L. P. и соавторы проводили разработки на основе получения экстракта из лекарственного растительного сырья ястребинки волосистой (*Hieracium pilosella L.*) методами циркуляционной экстракции, мацерацией (Технологический факультет Нижегородского университета, Лесковац, Сербия) [2].

Компонентами, наиболее часто встречающимися во всех видах *Hieracium*, являются фенольные кислоты и флавоноиды. Фенольные кислоты и флавоноиды являются природными антиоксидантами [3] обладает антимуtagenными, антиканцерогенными [4], и противомикробные свойства [5].

Лекарственное растение *H. pillosela L.* как новый адвентивный вид Тянь-Шаня представляет собой интерес для будущего развития медицины и фармацевтики [6].

Материалы и методы

Материалом исследования является лекарственное растительное сырье ястребинка волосистая (*Hieracium pilosella L.*). Исследование определяли методом газовой хроматографии (МФ РК I, т. 1, 2.2.28). Образцы анализировали методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (7890A/5975C). Условия анализа: объем образца 1,0 мкл, температура ввода пробы 250 °С, без деления потока. Разделение проводили с помощью хроматографической капиллярной колонки DB-WaxExt 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 °С со скоростью нагрева 5 °С/мин до 280 °С (выдержка 5 мин). Время анализа 53 минуты. Детектирование проводилось в режиме SCAN m/z 34-750. 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

Экспериментально были подобраны следующие условия извлечения компонентов из ястребинки волосистой (*Hieracium pilosella L.*): для вихревой экстракции к 50 г измельченного сырья добавляли 50% этиловый спирт в соотношении 1:1 и оставляли для набухания. После этого добавляли 50% этиловый спирт в соотношении 1:15 и оставляли в вихревом перколяторе на 4 часа. В последствии извлечение фильтровали через бумажный фильтр; для циркуляционной экстракции - к 50 г измельченного сырья добавляли 50% этилового спирта в соотношении 1:15, и помещали в экстрактор. В круглодонную колбу налили необходимое количество экстрагента, то есть этилового спирта. Включили отопительный прибор и отрегулировали температурный режим до 80 °С. Закрепили обратный холодильник. Процесс экстракции занимал 3 ч 30 мин. После завершения экстракции полученный экстракт остудили и отфильтровали.

При исследовании использовались два метода экстракции: вихревая экстракция (ЭЛ-1) и циркуляционная экстракция (05-КШ-45/40) (таблица 1).

Таблица 1 - Сравнительные характеристики двух методов экстракции

Параметры процесса экстракции	Циркуляционная экстракция	Вихревая экстракция
Температура	80 °С	25±5 °С
Время	3 ч 30 мин	4 ч
Описание	Желтая жидкость	Желтая жидкость
Давление, атм.	Нет	Нет
Выход	82%	95%

В результате процесса вихревой экстракции выход экстракта относительно высок (95%) по сравнению с циркуляционной экстракцией (82%) (таблица 1).

В извлечении полученным методом вихревой экстракции было обнаружено 19 соединений, а методом циркуляционной экстракции было получено 22 соединений. Следующие соединения были обнаружены в экстрактах полученными обоими методами экстракции: пропановая кислота, 2-оксо-, метиловый эфир бутиролактон 2-фуранметанол; 1,2-циклопентандион; 2-гидрокси-гамма-бутиролактон; 2-метокси-4-винилфенол; 4Н-пиран-4-он, 2,3-дигидро-3,5-дигидрокси-6-метил-; муравьиная кислота; 2,6-диметоксифениловый эфир; 2-метоксифенол; 2,5-диметил-4-гидрокси-3(2Н)-фуранон; бензофуран; 2,3-дигидро- фталевая кислота, бутилгекс-3-иловый эфир; гидрохинон; олеиновая кислота (Таблица 2).

Таблица 2 - Результаты ГХ/МС экстрактов растительного сырья ястребинка волосистая (*Hieracium pilosella L.*) полученной методами вихревой и циркуляционной экстракции

№	Соединения	Вихревая экстракция	Циркуляционная экстракция
1	Пропановая кислота, 2-оксо-, метиловый эфир	+	+
2	Бутиролактон	+	+
3	2-Фуранметанол	+	+
4	2(5Н)-Фуранон	-	+
5	1,2-Циклопентандион	+	+
6	Гексановая кислота	-	+
7	2-метоксифенол	+	+
8	Фенол	-	+
9	2,5-Диметил-4-гидрокси-3(2Н)-фуранон	+	+
10	Циклопропилкарбинол	-	+
11	2-Гидрокси-гамма-бутиролактон	+	+
12	2-Метокси-4-винилфенол	+	+
13	4Н-Пиран-4-он, 2,3-дигидро-3,5-дигидрокси-6-метил-	+	+
14	Муравьиная кислота, 2,6-диметоксифениловый эфир	+	+
15	Гептаэтиленгликоль	-	+
16	Бензофуран, 2,3-дигидро-	+	+
17	Октадекановая кислота, 17-метил-, метиловый эфир	+	-
18	1Н-имидазол-4-метанол, 5-метил-	+	-
19	Фталевая кислота, бутилгекс-3-иловый эфир	+	+
20	2-Бутанон, 4-(4-гидроксифенил)-	+	-
21	Бензолпропанол, 4-гидрокси-α-метил-, (R)-	+	-
22	Гидрохинон	+	+
23	Олеиновая кислота	+	+
24	4-((1E)-3-гидрокси-1-пропенил)-2-метоксифенол	-	+

В данном растении выявлено большое количество фенольных соединений. По количественному составу разбор методов экстракции подводил к следующим выводам, в экстракте полученном в аппарате Сокслета было больше балластных веществ, а так же в экстракте полученном методом вихревой экстракции по сравнению с экстрактом полученном в аппарате Сокслета аналогичные и значимые вещества выделялись больше.

Результаты ГХ-МС-анализа экстракта ястребинки волосистой (*Hieracium pilosella L.*), выделенного методом вихревой экстракции, были приведены ниже (таблица 3).

Таблица 3 - Состав экстракта ястребинки волосистой (*Hieracium pilosella L.*), выделенный методом вихревой экстракции и определенный с помощью ГХ-МС-анализа

№	Соединения	Молекуляр-ная формула	Молекуляр-ная масса, г/моль	Pubchem com-pound	Время удерживания, мин	Вероятность идентификации, %	Процентное содержание, %
1	Уксусная кислота	C ₂ H ₄ O ₂	60,05	176	12,2	92	11,83
2	Пропановая кислота,	C ₄ H ₆ O ₃	102,09	11748	12,4	83	1,53

3	2-оксо-, метиловый эфир	C ₅ H ₆ O ₂	98,1	7361	16,8	82	0,99
4	2-Фуранметанол	C ₅ H ₆ O ₂	98,1	566657	19,1	87	2,09
5	1,2-Циклопентандион	C ₇ H ₈ O ₂	124,14	460	21,0	80	1,25
6	Фенол, 2-метокси-	C ₆ H ₈ O ₃	128,13	19309	24,5	65	1,42
7	2,5-Диметил-4-гидрокси-3(2H)-фуранон	C ₄ H ₆ O ₃	102,09	545831	27,0	66	1,88
8	2-Метокси-4-винилфенол	C ₉ H ₁₀ O ₂	150,17	332	27,6	77	2,50
9	4H-Пиран-4-он, 2,3-дигидро-3,5-дигидрокси-6-метил-	C ₆ H ₈ O ₄	144,12	119838	28,7	88	3,20
10	Муравьиная кислота, 2,6-диметоксифениловый эфир	C ₉ H ₁₀ O ₄	182,17	87333665	28,9	74	1,29
11	Глицерин	C ₃ H ₈ O ₃	92,09	753	29,6	90	12,60
12	Бензофуран, 2,3-дигидро-	C ₈ H ₈ O	120,15	10329	31,0	68	0,44
13	Октадекановая кислота, 17-метил-, метиловый эфир	C ₂₀ H ₄₀ O ₂	312,5	554141	32,8	64	3,75
14	Фталевая кислота, бутилгекс-3-иловый эфир	C ₁₈ H ₂₆ O ₄	306,4	91720282	36,2	81	2,78
15	1H-имидазол-4-метанол, 5-метил-	C ₅ H ₈ N ₂ O	112,13	122433	37,9	63	1,88
16	2-Бутанон, 4-(4-гидроксифенил)-	C ₁₀ H ₁₂ O ₂	164,2	21648	40,2	65	1,17
17	Гидрохинон	C ₆ H ₆ O ₂	110,11	785	40,7	68	1,91
18	Бензолпропанол, 4-гидрокси-α-метил-, (R)-	C ₁₀ H ₁₄ O ₂	166,22	919205	41,3	87	5,85
19	Олеиновая кислота	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	282,5	445639	42,7	93	41,64

В результате ГХ-МС исследования экстракта ястребинки волосистой (*Hieracium pilosella L.*), выделенное методом вихревой экстракции, была получена хроматограмма (рисунок 1).

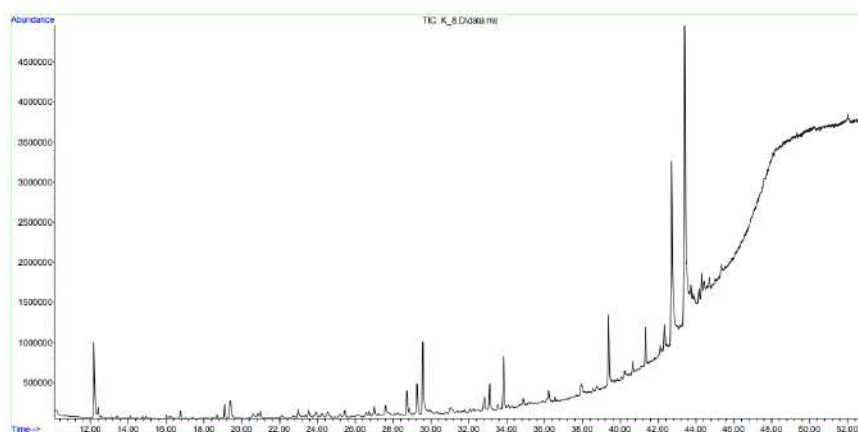


Рисунок 1 - Хроматограмма разделения компонентов

Как следует из таблицы 3 и рисунка 1, в извлечении доминируют следующие вещества: уксусная кислота, пропановая кислота, 2-оксо-, метиловый эфир; 2-фуранметанол; 1,2-циклопентандион; фенол, 2-метокси-; 4H-Пиран-4-он, 2,3-дигидро-3,5-дигидрокси-6-метил-; глицерин; фталевая кислота; бутилгекс-3-иловый эфир; бензолпропанол; 4-гидрокси-α-метил-, (R)-; олеиновая кислота. По литературным данным нами было отмечено, что перечисленные в таблице соединения оказывают антиоксидантное и противовоспалительное действие (таблица 4).

Таблица 4 - Соединения с большим содержанием, определенные в экстракте ястребинки волосистой (*Hieracium pilosella* L.)

№	Соединения	Функциональная группа
1	Пропановая кислота, 2-оксо-, метиловый эфир	Карбоновая кислота
2	Олеиновая кислота	Карбоновая кислота
3	2-Фуранметанол	Вторичный спирт
4	1,2-Циклопентандион	Кетон
5	2-метоксифенол	Дубильное вещество
6	Бензолпропанол, 4-гидрокси- α -метил-, R-	Фенилпропаноид
7	4Н-Пиран-4-он, 2,3-дигидро-3,5-дигидрокси-6-метил-	Флавоноид
8	Фталевая кислота, бутилгекс-3-иловый эфир	Алкалоид

В результате изучения химического состава надземной части *H. pilosella* L. методом ГХ/МС обнаружен ряд фенольных соединений: бензолпропанол, 4-гидрокси- α -метил-, R-, 2-метоксифенол, 4 Н-пиран-4-он, 2,3-дигидро-3,5-дигидрокси-6-метил-. Сами соединения относятся к такой группе соединений как флавоноиды, алкалоиды, дубильные вещества. Пропановая кислота, 2-оксо-, метиловый эфир в косметологии используется как ароматизатор [7]. Олеиновая кислота имеет историческую значимость и используется как противовоспалительное, антимикробное средство [8]. Так же в результате анализа был определен 2-фуранметанол, который применяется в разработке биологически активных добавок [9]. Большая часть биологически активных веществ, входящих в состав экстракта, оказывает антиоксидантное действие. К ним относятся 1,2-циклопентандион, 2-метоксифенол [10, 11]. В составе экстракта определен фенол - бензолпропанол, 4-гидрокси- α -метил-, R-, который оказывает противовоспалительное действие [12], флавоноид - 4Н-пиран-4-он, 2,3-дигидро-3,5-дигидрокси-6-метил-, который оказывает противоопухолковый эффект [13], алкалоид - фталевая кислота, бутилгекс-3-иловый эфир, который оказывает антибактериальное действие [14].

Обсуждение

Исследования выявили существенную зависимость выхода биологически активных соединений от метода экстракции.

В данном исследовании фитохимического состава *H. pilosella* L. имеются различия от ранее опубликованных данных в связи с географическим расположением данного вида.

Фенольные соединения и флавоноиды были исследованы достаточно основательно, особенно в Центральной Европе и на Балканах. В то же время большинство видов из других регионов, таких как Пиренейский полуостров или Турция, пока еще не изучены, несмотря на то, что они представляют множество видов *Hieracium*. Однако недостаточно известно о других специализированных метаболитах, таких как кумарины, сесквитерпеноиды, сесквитерпеновые лактоны и так далее. Например, ранее сообщалось, что в *Hieracium* часто преобладают эвдесманолиты, в то время как в *Crepis* доминируют гваянолиты (Zidorn, 2008). Однако более последнее исследование Милутиновича и соавторов (2018) показало, что гваянолиты также доминируют у 28 видов *Hieracium* с Балканского полуострова. Таким образом, будущие исследования должны быть направлены на нефенольные соединения, чтобы описать новообнаруженные химические компоненты и лучше понять химическое разнообразие внутри этих родов.

Количественный состав *Hieracium pilosella* L., установленный в ходе данного исследования, отличается от ранее известных данных.

Исключительная особенность данного исследования в том, что концентрация выхода олеиновой кислоты составила 41,64 %. До этого таких сведений не было обнаружено.

Заключение

Получение экстрактов *H. pilosella* L. произведено двумя методами: циркуляционной экстракцией и вихревой экстракцией. Методом газо-жидкостной хроматографии с применением масс-спектрологии (ГХ-МС) изучен компонентный состав исследуемых экстрактов. По итогам исследований определен оптимальный метод экстракции, то есть метод вихревой экстракции. Установлено, что основными компонентами экстракта являются олеиновая кислота (41,64%), бензолпропанол, 4-гидрокси- α -метил-, (R)- (5,85%).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Santini, A., & Novellino, E. Nutraceuticals: Beyond the diet before the drugs. *Current Bioactive Compounds*.2014;10(1), 1-12.
- Stanojević, L. P., Stanković, M. Z., Cakić, M. D., Nikolić, V. D., Nikolić, L. B., & Ristić, D. P. The effect of the operation conditions and the extraction techniques on the yield, kinetics and composition of methanol extracts of *Hieracium pilosella* L. *Hemjska industrija*.2009;63(2), 79-86.
- Gawrońska-Grzywacz M. Biological activity of new flavonoid from *Hieracium pilosella* L. *Central European Journal of Biology*.2011;6:397-404.
- Zidorn, C., Schubert, B., & Stuppner, H. Altitudinal differences in the contents of phenolics in flowering heads of three members of the tribe Lactuceae (Asteraceae) occurring as introduced species in New Zealand. *Biochemical systematics and ecology*,2005;33(9), 855-872.
- Konczak, I., Okuno, S., Yoshimoto, M., & Yamakawa, O. (2004). Caffeoylquinic acids generated in vitro in a high-anthocyanin-accumulating sweet potato cell line. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2004(5), 287.
- Stanojević, L. P., Stanković, M. Z., Nikolić, V. D., & Nikolić, L. B. Anti-oxidative and antimicrobial activities of *Hieracium pilosella* L. extracts. *Journal of the Serbian Chemical Society*.2008;73(5), 531-540.
- Kalsum, N., Sulaeman, A., Setiawan, B., & Wibawan, I. W. T. Phytochemical profiles of propolis *Trigona* spp. from three regions in Indonesia using GC-MS. *Journal of Biology, Agriculture and Healthcare*.2016;6(14), 31-37.
- Sales-Campos, H., Reis de Souza, P., Crema Peghini, B., Santana da Silva, J., & Ribeiro Cardoso, C. An overview of the

- modulatory effects of oleic acid in health and disease. *Mini reviews in medicinal chemistry*.2013;13(2), 201-210.
 9 URL: <https://hmdb.ca/metabolites/HMDB0013742> (дата обращения 25.12.2023)
 10 Alghamdi, S. S., Khan, M. A., El-Harty, E. H., Ammar, M. H., Fargooq, M., & Migdadi, H. M. Comparative phytochemical profiling of different soybean (*Glycine max* (L.) Merr) genotypes using GC-MS. *Saudi journal of biological sciences*.2018;25(1), 15-21.
 11 Salat, K., Librowski, T., Moniczewski, A., Stanisz-Wallis, K., Wieckowski, K., & Malawska, B. Analgesic, antioedematous and antioxidant activity of γ -butyrolactone derivatives in rodents. *Behavioural Pharmacology*.2012;23(4), 407-416.
 12 Kim, M. H., Nugroho, A., Choi, J., Park, J. H., & Park, H. J. (). Rhododendrin, an analgesic/anti-inflammatory arylbutanoid glycoside, from the leaves of *Rhododendron aureum*. *Archives of pharmacal research*.2011;34, 971-978.
 13 Teoh, Y. P., & Don, M. M. D. M. (). Extraction of 4h-pyran-4-one, 2, 3-dihydro-6-methyl-, an alternative antifungal agent, from *schizophyllum commune*: optimization and kinetic study. *Borneo Science| The Journal of Science and Technology*.2016;37(1).
 14 Sharma, S., Saxena, D. C., & Riar, C. S. Changes in the GABA and polyphenols contents of foxtail millet on germination and their relationship with in vitro antioxidant activity. *Food Chemistry*. 2018;245, 863-870.

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:

Жұмабай Дана Сәкенқызы - магистрант 2 курса по специальности «Технология фармацевтического производства» НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», Тель.: +77070176039, E-mail: jumabaid7@gmail.com

Амирханова Акерке Шынкуловна - PhD, доцент кафедры «Фармацевтической технологии» НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», ORCID: 0000-0003-1479-3171

Қойлыбаева Молдір Құдайбергеновна - PhD, лектор кафедры «Фармацевтической технологии» НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», ORCID: 0000-0002-8401-9977

Абдрахман Арай - магистр биологических наук, лектор кафедры «Фармацевтической технологии» НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова»

Елекен Гүлнұр Қабдығалымовна - PhD, доцент кафедры «Фармацевтической технологии» НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», ORCID: 0000-0002-8815-8122

Оспанова Ғалия Болатовна - магистр технических наук, ассистент кафедры «Фармацевтической технологии» НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова»

Сведения об авторах:

Жұмабай Дана Сәкенқызы - магистрант 2 курса по специальности «Технология фармацевтического производства» НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», Тель.: +77070176039, Электрондық пошта: jumabaid7@gmail.com

Әмірханова Ақерке Шынкұлқызы-PhD, "Фармацевтикалық технология" КАФЕДРАСЫНЫҢ доценті, "С.Атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті" КЕАҚ. Д. Асфендиярова", ORCID: 0000-0003-1479-3171

Қойлыбаева Мөлдір Құдайбергеновна-PhD, "Фармацевтикалық технология" КАФЕДРАСЫНЫҢ оқытушысы, "С.Атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті" КЕАҚ. Д. Асфендиярова", ORCID: 0000-0002-8401-9977

Абдрахман Арай - магистр биологических наук, лектор кафедры «Фармацевтической технологии» НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова»

Елекен Гүлнұр Қабдығалымқызы-PhD, "Фармацевтикалық технология" КАФЕДРАСЫНЫҢ доценті, "С.Атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті" КЕАҚ. Д. Асфендиярова", ORCID: 0000-0002-8815-8122

Оспанова Ғалия Болатовна - магистр технических наук, ассистент кафедры «Фармацевтической технологии» НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова»

Авторлар туралы ақпарат:

Жұмабай Дана Сәкенқызы - "фармацевтикалық өндіріс Технологиясы" мамандығы бойынша 2 курс магистранты, Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті, Тел.: +77070176039, E-mail: jumabaid7@gmail.com

Әмірханова Ақерке Шынкұлқызы - PhD, "Фармацевтика" кафедрасының доценті

Технология", Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті, ORCID: 0000-0003-1479-3171

Қойлыбаева Мөлдір Құдайбергенқызы - PhD, "Фармацевтикалық Технология" кафедрасының оқытушысы Асфендияров атындағы қазақ Ұлттық Медицина Университеті, ORCID: 0000-0002-8401-9977
Абдрахман Арай - Биология Ғылымдарының Магистрі, Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университетінің Фармацевтикалық Технологиялар Кафедрасының оқытушысы".
Елекен Гүлнұр Қабдығалымқызы - PhD, "Фармацевтикалық технология" кафедрасының доценті, Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті ORCID: 0000-0002-8815-8122
Оспанова Ғалия Болатқызы - Техника Ғылымдарының Магистрі, Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университетінің "Фармацевтикалық Технология" Кафедрасының ассистенті.

Information about the authors:

Zhumabay Dana Sakenkizi - master's student of the 2nd year on specialty "Technology of pharmaceutical production" "Asfendiyarov Kazakh National Medical University", Tel: +77070176039, E-mail: jumabaid7@gmail.com
Amirkhanova Akerke Shynkulovna - PhD, associate professor of the department of "Pharmaceutical Technology", Kazakh National Medical University, ORCID: 0000-0003-1479-3171
Koilybaeva Moldir Kudaibergenovna - PhD, lecturer, Department of "Pharmaceutical Technology" Asfendiyarov Kazakh National Medical University, ORCID: 0000-0002-8401-9977
Abdrahman Arai - Master of Biological Sciences, lecturer at the Department of Pharmaceutical Technology, Asfendiyarov Kazakh National Medical University ".
Eleken Gulnur Kabdygalymovna - PhD, associate professor of the department of "Pharmaceutical technology" Asfendiyarov Kazakh National Medical University ORCID: 0000-0002-8815-8122
Ospanova Faliya Bolatovna - Master of Technical Sciences, assistant of the Department of "Pharmaceutical Technology" Asfendiyarov Kazakh National Medical University.

Алынды: 12.02.2024 Қабылданды: 29.05.2024 Онлайн жарияланды: 29.06.2024

ӘОЖ 615.322.

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.38.56.035](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.38.56.035)

Г.А. Жумаханова¹, Д.Ю. Корулькин¹, Самир Анис Росс²

¹ Аль-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық Университеті, Алматы қаласы, Қазақстан Республикасы

² Миссисипи Университетінің табиғи өнімдерді зерттеу ұлттық орталығы, Оксфорд, АҚШ

RUMEX ҚАЗАҚСТАНДЫҚ ӨСІМДІКТЕРІНІҢ БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІГІ (ӘДЕБИ ШОЛУ)

Түйін. Бүкіл әлемде өсімдік шикізатынан жасалған дәрілерге және оларды медицинада қолданудың көп ғасырлық тәжірибесіне қызығушылық артып келеді. Біздің еліміздегі дәрілік өсімдіктердің ресурстары биологиялық ресурстардың шағын, бірақ өте маңызды бөлігін құрайды, өйткені қазіргі заманғы медицинада қолданылатын дәрілік заттардың үштен бірінен астамы шөптік препараттар болып табылады. Осыған байланысты отандық фармацевтика ғылымы мен өнеркәсібін дамытудың стратегиялық бағдарламаларының бірі – өсімдік шикізатының өз ресурстарын пайдалану жолдарын іздестіру және олардың негізінде экономикалық қолжетімді дәрі-дәрмектерді жасау.

Географиялық орналасуының ерекшеліктеріне байланысты Қазақстан Республикасы өсімдік шикізатынан дәрі-дәрмек өндірудің перспективалық базасы болып табылады. Сонымен қатар, қазақстандық аналогтардың құрамында полифенолды қосылыстар, атап айтқанда, флавоноидтар, жоғары екені тәжірибе жүзінде дәлелденді.

Жергілікті дәрілік шикізаттың негізінде, жоғарғы сапаны қамтамасыз ететін технологияларды қолдана отырып жасалған, өзіндік құны төмен дәрілік препараттардың бірегейлігі олардың бәсекеге төзімділігі және сыртқы нарыққа бейімділігін қамтамасыз етеді.

Түйінді сөздер: Rumex, отандық өсімдік шикізаты, фармацевтикалық қауіпсіздік, қымыздық, биологиялық белсенділік, шөпдері, емдік қасиеттер, химиялық құрам.

G.A. Zhumakhanova¹, D.Yu. Korulkin¹, Samir Anis Ross²

¹ Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

² National Center for National Products Research of University of Mississippi, Oxford, USA

BIOLOGICAL ACTIVITY OF RUMEX KAZAKHSTANI PLANTS (LITERATURE REVIEW)

Resume. Throughout the world, there is a growing interest in herbal medicines and the centuries-old experience of their use in medicine. The resources of medicinal plants in our country constitute a small but extremely important part of the biological resources, since more than a third of the medicinal products used in modern medicine are herbal preparations. In this regard, one of the strategic programs for the development of domestic pharmaceutical science and industry is the search for ways to use our own resources of plant raw materials and create economically accessible medicines based on them.

The Republic of Kazakhstan is a promising base for the production of medicines from plant materials. In addition, it has been experimentally proven that similar raw materials from Kazakhstan are characterized by a high content of polyphenolic compounds, especially flavonoids, which are internationally recognized antioxidants.

Low cost and high quality of pharmaceutical products are a decisive factor that ensures competitiveness, as well as allowing us to further target the foreign market.

Key words: Rumex, domestic plant raw material, pharmaceutical safety, sorrel, biological activity, herbal, medicinal properties, chemical composition.

Г.А. Жумаханова¹, Д.Ю. Корулькин¹, Самир Анис Росс²

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

² Национальный центр исследований природных продуктов Университета Миссисипи, Оксфорд, США

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КАЗАХСТАНСКИХ РАСТЕНИЙ RUMEX (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Резюме. Интерес к растительным средствам растет во всем мире, а использование лекарственных растений в медицине практикуется уже много веков. Поскольку более трети терапевтических средств, используемых в современной медицине, являются препаратами растительного происхождения, ресурсы лекарственных растений нашей страны, хоть и небольшие по количеству, представляют собой очень важную часть наших биологических ресурсов. В связи с этим одной из стратегических программ развития фармацевтической науки и промышленности в стране является поиск путей использования собственных ресурсов растительного сырья и производства на его основе экономически доступных лекарственных средств.

Республика Казахстан является перспективной базой для производства лекарственных препаратов из растительного сырья. Кроме того, экспериментально доказано, что аналогичное сырье из Казахстана характеризуется высоким содержанием полифенольных соединений, особенно флавоноидов, являющимися международно-признанными антиоксидантами.

Низкая себестоимость и высокое качество фармацевтической продукции является решающим фактором, обеспечивающим конкурентоспособность, а также позволяющим в дальнейшем брать ориентир на внешний рынок.
Ключевые слова: Rumex, отечественное растительное сырье, фармацевтическая безопасность, щавель, биологическая активность, лекарственные свойства, химический состав.

Кіріспе. Қазақстан Республикасы өсімдік шикізатына бай, бірақ олардың көпшілігі фармацевтика өнеркәсібінде қолданылмайды. Фармацевтика саласы экономиканың қарқынды дамып келе жатқан салаларының бірі болып табылады. Қазақстанның фармацевтикалық нарығында 88 отандық тауар өндіруші болса, оның 32-сі ғана отандық дәрі-дәрмек шығарады. Мемлекет басшысы Қасым-Жомарт Тоқаев 2025 жылға қарай отандық дәрі-дәрмектің ішкі нарықтағы үлесін 50 пайызға жеткізуді тапсырды. Осыған байланысты Rumex сығындысы үлкен әлеуетке және қызығушылыққа ие. Қазақстан Республикасында бұл шикізаттың 23-тен астам түрі бар [1]. Rumex әртүрлі биологиялық белсенділікке ие: бактерияға қарсы, қабынуға қарсы, ісікке қарсы, антиоксидантты. Rumex-тің химиялық құрамын зерттеу, биологиялық белсенді заттарын бөліп алу схемасын жасау, олардың биоактивтілігін зерттеу және қазақстандық түрлерінен шөптік дәрілік заттарды жасау Қазақстан Республикасының фармацевтикалық өнеркәсібін дамытудың негізгі міндеттерінің бірі болып табылады [2,3].

Материалдар мен тәсілдер. Біз соңғы 20 жылдағы ғылыми еңбектерге әдеби шолу жасадық. Бұл мета-талдау үшін біз дәлелді эксперименттік дәлелдерді қамтитын мақалаларды қолдандық.

Жұмыстың мақсаты: Rumex L жабайы өсімдігі туралы қолда бар әдебиет деректерін жинақтау.

Зерттеу нысаны: қазақстандық қымыздықтың 17 түрі

Зерттеу жағдайлары: Қымыздықтың барлық түрлерінің компоненттерін анықтау стандартты заттармен: көмірсулар, антрахинондар, флавоноидтар, фенолдар, фенол және амин қышқылдарымен салыстыру арқылы бір өлшемді қағаз хроматографиясы арқылы жүргізілді. Бұл ретте ұсатылған, ауада кептірілген шикізатты липофильді заттарды кетіру үшін бөлме температурасында бензол және хлороформмен 48 сағат бойы дәйекті түрде тұндырды. Полифенолды кешен еріткіштерді алып тастағаннан кейін, 70% сулы этанолмен үш есе инфузия арқылы экстракцияланды, мацерация әдісін (24 сағат) 60-650C температурада кейінгі термиялық экстракциямен біріктірді. Гидроспирт сығындысының құрғақ қалдығы судың ең аз мөлшерінде ерітілді. Олар әртүрлі полярлы органикалық еріткіштермен (эфир, этилацетат) дәйекті түрде өңделді, бұл олардың ерігіштігіне байланысты биологиялық белсенді заттарды алдын ала бөлуді жүзеге асыруға мүмкіндік берді. Сапалық талдау үшін бір және екі өлшемді қағаз хроматографиясының нұсқалары қолданылды.

Негізгі бөлім

Жабайы Rumex өсімдіктері Қазақстанда кең таралған, олардың кейбіреулері тек Қазақстанда өсетін эндемикалық өсімдіктер болып табылады. Хинондар, флавоноидтар, таниндер, стилбендер, нафталиндер, терпендер, дитерпен алкалоидтары, лигнандар және компоненттердің басқа түрлері сияқты қайталама метаболиттерге бай бұл өсімдіктер микробқа қарсы, қабынуға қарсы, вирусқа қарсы, бүйректі қорғайтын, антиоксидантты, ісікке және диабетке қарсы әсерлері бар, гестротестиндік әсер ететін әртүрлі фармакологиялық белсенділікті көрсетті [4,5,6]. Атап айтқанда, Rumex-тің негізгі компоненттері болып табылатын хинондар күшті бактерияға қарсы белсенділікті және бүйрек аурулары емдеуге арналған потенциалды көрсетті. Дегенмен, көптеген Rumex өнімдері олардың биоактивті компоненттерін нақтылау үшін егжей-тегжейлі фитохимиялық зерттеулерді қажет етеді. Әрі қарайғы зерттеулер мен қолдану ісікке қарсы, диабетке қарсы, микробқа қарсы, гепатопротекторлық, жүрек-қан тамырлары және асқазан-ішек жолдарының қорғаныс әсерлеріне бағытталуы мүмкін [7,8]. Сонымен қатар, Rumex өсімдіктерінің және олардың химиялық құрамдастарының уыттылығын немесе жанама әсерлерін Rumex-ті пайдалануды қауіпсіз ету үшін бағалау қажет. 268 қосылыс белгілі, оның ішінде 56 хинондар, 57-флавоноидтар, 25-таниндер, 6-стилбендер, 22-нафталиндер, 6-терпендер, 3-дитерпендер, 14-лигнандар және 29 Rumex түрінен бөлінген компоненттердің 79 басқа түрлері бар [9,10,11]. Бүгінгі күні медицинада Rumex-тің тек 2 түрі қолданылады, бұл аталған тұқымдастықтың жабайы өсімдіктер арасында биологиялық белсенді қосылыстардың жаңа көздерін іздеу қажеттілігін көрсетеді [12,13].

Rumex-тің биологиялық белсенділігі

Rumex thyrsiflorus: гемостатикалық, коагуляциялық, қабынуға қарсы, антисептикалық, диуретикалық, холеологиялық, босаңсытатын, ауыруды басатын, тыныштандыратын, ісікке қарсы және антигельминтикалық әсерлері бар [14].

Тамырларында таниндер 5-20%, антрахинондар 0,76% (хризофанол (хризофан қышқылы), ренин, эмодин, фицион) табылған. Жербеті бөлігінде органикалық қышқылдар (оксал), алкалоидтар 0,05%, аскорбин қышқылы, таниндер 2,39%, флавоноидтар (кверцетин, гиперин, рутин), антоцианиндер (цианидин 3-глюкозид) бар [15,16]. Сабағында – флавоноидтар 0,79-3,43% (гиперин, рутин, бұршіктену кезінде максимум). Жапырақта С, РР витаминдері, каротин, флавоноидтар 1,56-13,25% (гиперин, рутин – жеміс беру кезінде максимум) табылған [17]. Гүлшоғырында аскорбин қышқылы, гүлдерінде флавоноидтар (кверцетин, гиперин, рутин), антоцианин 3-глюкозид цианидин табылды. Жемістерде С витамині, РР, каротин, флавоноидтар (кверцетин, изорамнетин, гиперин, рутин, изорамнетин гликозидтері), лейкоцианидин, антоцианин 3-цианидин гликозиді, антрахинондар бар [18,19].

Rumex acetosa: босаңсытқыш, диуретикалық, құрысуға қарсы, сонымен қатар салқындатқыш ретінде қолданылады. Цинғаға қарсы, фебрильді ауытқуларда салқындатқыш сусын ретінде, шөгінділерге қарсы ем ретінде тиімді. Тұқымдары коагуляциялық зат болып табылады. Гүлдері гепатитке қарсы агент болып табылады және гемостатикалық әсерге ие [20]. Тамырлары бүйрек тастарына және гепатитке қарсы қолданылады. Жапырақтағы қымыздық қышқылы қояндарда гипогликемияны тудыруы мүмкін. Жаңа піскен өсімдік зэр шығару және бүйрек ауруларына көмектеседі. Қышқыл қымыздық жапырақтарында су (92%), ақуыздар (1,5%), көмірсулар (4%), тағамдық талшықтар (1%), органикалық қышқылдар (0,7% - қымыздық, алма, лимон, янтар, салицил қышқылдары) ; С дәрумендері (90 мг-ға дейін), А, В1, В2, Р, РР, темір тұздары (100 г-ға 2 мг), фосфор (90 мг), калий (500 мг), магний (85 мг) және көптеген күрделі органикалық заттар, ащы [21,22]. Өсімдіктің жерүсті мүшелерінде кем дегенде 5 флавоноид гликозидтері бар, олардың жапырақтарында гиперин, ал гүлдер мен жемістерде кверцетин мен цианидин

анықталған. Қымыздықтың тамырында шайырлар, крахмал, талшықтар, таниндер және органикалық қышқылдар бар [23,24].

Rumex crispus: Оның тамыры ревматизмді, өт жолдарының бұзылуын, геморройды емдеуде қолданылады. Коагуляциялық қасиеттері бар. Сондай-ақ тері ауруларын, цинга, скрофулоз, бауырдың бітелуін, гепатитті емдеуде қолданылады. Өт өндірісін ынталандырады. Тұқымы да коагуляциялық әсерге ие және дизентерияны емдеуде қолданылады. Дерматит тудыруы мүмкін [25,26].

Rumex dentatus: тері ауруларына қолданылатын, коагуляциялық әсері бар өсімдік. Оның жапырақтары диуретикалық әсер көрсетеді және салқындатқыш агент ретінде пайдаланылады, ал тамыры коагуляциялық дәрі ретінде және тері аурулары үшін қолданылады. Оның жапырақтары мен тамырлары әртүрлі биологиялық белсенділікті: бактерияға қарсы, зеңге қарсы, инсектицидтік, моллюсцидтік және аллелопатикалық белсенділікті көрсетті [27]. Шикізаттың фармакологиялық белсенділігін анықтайтын жылқы қымыздық және тектес түрлердің тамырларының негізгі биологиялық белсенді заттары катехиндердің полимерлері болып табылатын антрахинондар, таниндер болып табылады [28]. Жылқы қымыздық тамырындағы таниндердің мөлшері 16,9%-ға жетеді. Танниндердің 8-13% дейін басқа қымыздық түрлерінің тамырлары бар. Флавоноидтар – флавонолдар мен лейкоантоцианидиндер – қымыздықтардың әртүрлі түрлерінің, соның ішінде жылқы қымыздықтарының тамыры мен жерүсті мүшелерінде табылған [29]. Сонымен қатар, жылқы қымыздық тамыры бар тамырсабақтың құрамында фенолкарбон қышқылдары (кофеин, хлорогенді), лимон және сүт қышқылдары, эфир майының іздері, оксикумариндер, иридоидтер, стероидтер, шайырлар, 1,5%-ға дейін органикалық темір қосылыстары, витамин каротиноидтар, карбогидраттар бар [30]. Қымыздықтың жер үсті мүшелері биологиялық белсенді заттарға бай. Жапырақтарда антрацен гликозидтері (0,43% дейін), флавоноидтар (гиперин - 1,48%, рутин), таниндер (2-7%), аскорбин қышқылы (183,9 мг%), каротин (8 мг%), гидроксицин қышқылдары - кофеин және хлорогенді (3,31% дейін). Қымыздық гүлдерінде 2,5% эфир майы, рутин (2,5%), кверцетин, цианидин-3-глюкозид, аскорбин қышқылы бар [31]. Дәріхана мен медицина үшін перспективті шикізат, жер асты мүшелерінен басқа, жылқы қымыздықтарының жемістері болып табылады. Олардың құрамында таниндер – негізінен пирокатехол және пирогал топтарының қосылыстары (соның ішінде глюкогаллин), аз мөлшерде (0,1%) катехиндер (эпигаллокатехин және галлокатехин), сонымен қатар флавоноидтар (кверцетин, рутин), аскорбин қышқылы бар. Ең көп мөлшерде таниндер (7,36% дейін) және аскорбин қышқылы (200 мг% дейін) піспеген жемістерде, ал флавоноидтар (1,6% дейін) және шайырлы заттар (3,5% дейін) піскен жемістерде жиналады [32,33].

Rumex maritimus: әсіресе тамырларында айқын көрінетін босаңсытатын әсері бар өсімдік, күйікке жағылады. Тұқым афродизиак ретінде әрекет етеді. Тамырлары ревень алмастырғыш ретінде пайдаланылады. Изокерцетин және авикулярин флавоноидтары теңіз қымыздықтарының ауа бөліктерінде табылған [34]. Шикізаттың басым компоненті - рутин. Антрацен туындыларының ішінде хризофанол басым. Антрахинондардың ең жоғары концентрациясы (2,80±0,04%) гүлдерде табылды. Таниндер негізінен жапырақтарда жиналады (9,97 ± 0,02%). Шөптің құрамында таниндердің (6,60 ± 0,03%) және антрацен туындыларының (1,96 ± 0,03%) едәуір мөлшері бар [35].

Rumex nepalensis: босаңсытқыш ретінде әсер ететін бар тамыры бар. Жапырақтары шаншуға қарсы дәрі ретінде қолданылады, сонымен қатар сифилитикалық жараларға қолданылады. Қымыздық тамырлардың құрамында 6% дейін антрахинон туындылары бар, олар хризофан қышқылы, эмодин және хризофанол; 20% таниндер, пирокатехол топтары; флавоноидтар, органикалық қышқылдар (оксал, кофе және т.б.) [36]. Жемістерде антрахинон туындылары мен таниндер табылды. Жапырақтарда флавоноидтар, аскорбин қышқылы және каротин бар. Гүлдерде аскорбин қышқылы (56,4 мг%) бар. Өсімдіктің барлық бөліктерінде кальций оксалатының көп мөлшері бар [37].

Rumex scutatus: коагуляциялық қасиеттері бар салқындатқыш өсімдік. Дизентерияға қарсы қолданылады. Жапырақтардың шырыны цингаға қарсы тиімді [38].

Rumex vesicarius: Коагуляциялық, антикорбутикалық өсімдік, асқазан ауруына қарсы және диуретикалық әсері бар. Лимфа және бездер жүйесінің ауытқулары кезінде, бронхит және астмаға қарсы; іш қату, диспепсия, бауыр және көкбауыр аурулары, зәр шығару және бүйрек аурулары кезінде, алкоголизмге қарсы қолданылады [39]. Тұқымдары антидизентериялық әсер береді. Өсімдік, сонымен қатар, диеталық болып табылады және β-каротиндердің, дәрумендердің (әсіресе С дәрумені), ақуыздардың, липидтердің және органикалық қышқылдардың көп мөлшерін қамтиды. Өсімдік келесі минералдардың: К, Na, Са, Mg, Fe, Mn және Си жақсы көзі болып табылады. Сергіткіш, ынталандырушы және афродизиак болып табылады [40]. Ісік, бауыр аурулары, ас қорытудың нашарлауы, іш қату, кальцит, жүрек ақаулары, ауырсыну, көкбауыр аурулары, ықырық, метеоризм, астма, бронхит, диспепсия, қадалар, қышыма, лейкодермия, тіс ауруы және жүрек айнуы сияқты ауруларға қолданылады. Ақырында, өсімдік өт жолдарының бұзылуына және холестерин деңгейін бақылауға арналған [41].

Rumex confertus: тамыры босаңсытатын, қабынуға қарсы, қан тоқтататын, бактерицидтік, гипотензивті, седативті және ісікке қарсы әсерге ие. Қатерлі ісік пен тері ауруларына қарсы қолданылады. Былғары өнеркәсібінде материал ретінде қолданылады. Жылқы қымыздық тамырларында 4%-ға дейін антрахинон туындылары бар, оларға хризофан қышқылы, эмодин және хризофанол жатады; Пирокатехол тобындағы 8-15% танин (ревеньге қарағанда көп); флавоноидтар (соның ішінде неподин), органикалық қышқылдар (оксал, кофеин және басқалары), К витамині, эфир майы, шайырлар, темір (органикалық қосылыстар түрінде) [42]. Жемістерде антрахинон туындылары мен таниндер табылды. Жапырақтарда флавоноидтар (гиперозид, рутин және т.б.), аскорбин қышқылы және каротин кездеседі. Гүлдерде аскорбин қышқылы (68,4 мг%) бар [43].

Rumex patetia: Солтүстік Қытайда тамырлар қызбаны жеңілдету және детоксикация үшін, гемостатикалық агент ретінде және детумесценцияға қарсы қолданылады. Rumex пациентиясының кептірілген тамырлары дәстүрлі түрік медицинасында іш жүргізетін, іш қатуға қарсы, тазартатын және сергітетін дәрі ретінде қолданылған [44]. Тұқымның құрамында абсолютті құрғақ күйде келесі пайыздар бар: күл 10,0, ақуыз 15,0, шикі май 6,2, талшық 10,0, BEV 58,8. Аскорбин қышқылының мөлшері (мг-мен 1 кг абсолютті құрғақ затқа): гүлде 745, жапырақта 10 050. Витамині жоғары өсімдік [45].

Rumex chalepensis: тамырлар мен жапырақтар қанды тазарту үшін қолданылады, қабынуға көмектеседі және іш жүргізетін қасиетке ие. *Rumex chalepensis* құрамында 12 хинон, 8 флавоноид, 10 танин, 11 нафталин бар. 3 терпен, 2 дитерпен алкалоидтары, 8 лигнан және 45 басқа компоненттер түрлері кездеседі [46].

Rumex japonicus: Қытай медицинасында іш қатуға, гепатитке, жатырдан қан кетуге қарсы және гематемезис кезінде қолданылады. Қымыздықта витаминдер, флавоноидтар, антрахинондар, полиадролық ароматты қосылыстар, таниндер табылған [47]. Витаминдер өсімдіктің барлық бөліктерінде, атап айтқанда, жапырақтарында - С, РР, К, каротин, тамырларында - К, жемістерде - С, К, каротин, гүлдерінде - С болды. өсімдіктегі аскорбин қышқылының (990 мг%), флавоноидық заттардың (абс. құрғақ зат бойынша 590 мг%) жеткілікті жоғары мөлшері туралы деректер. Флавоноид, рутин жербеті бөліктерінде -1,08%, гүлдерде -1,2% табылған. Тамырлардағы антрахинондар арасында хризофанол табылды. Ол жерден полиадролық ароматты қосылыс да табылды – 1,8-дигидроксинафталин туындысы, таниндер, шайырлар, эфир майы, қымыздық қышқылы Са [48].

Rumex Abyssinicus: басталғаннан кейін тоқ ішек қатерлі ісігіне химиопреентивтік әсері бар. *R. abyssinicus* негізгі фитохимиялық заттары антрахинондар, флавоноидтар, терпеноидтар және фенолды қосылыстар. *R. abyssinicus* шикі сығындылары мен қосылыстарының *in vitro* және *in vivo* зерттеулері оның бактерияға қарсы, антиоксиданттық, ісікке қарсы, қабынуға қарсы, зенге қарсы, жараларды емдеу, Альцеймерге қарсы және гепатопротекторлық белсенділіктерін көрсетті [49,50].

Талқылау. Білім дәрежесін анықтау үшін патенттік мәліметтерді талдау *Rumex L.* тұқымдас өсімдіктердің химиялық құрамы мен биологиялық белсенділігі осы тақырып бойынша зерттеулердің негізгі пайызы мына елдерге: Қытай, Жапония және Пәкістан келетінін көрсетті. *Rumex L.* тұқымдасының кейбір өсімдіктерінің фармакопоеясынан құрғақ сығындының негізгі технологиялық схемасын жасау алғаш рет жүргізілді. Зерттелетін өсімдіктердің құрамындағы биологиялық белсенді заттардың негізгі бөлігі вирусқа қарсы, ісікке қарсы, қабынуға қарсы, жараларды емдейтін, антиоксиданттық, гемостатикалық белсенділікке ие полифенолды қосылыстар екендігі анықталды.

Қазақстанда белгілі 23 түрлі *Rumex* қымыздығының шамамен үштен екі бөлігі ғана толық зерттелген: *Rumex tianschanicus*, *R. confertus*, *R. Paulsenianus*, *R. acetosa*, *R. crispus*, *R. stenophyllus*, *R. conglomeratus*, *R. thyrsoiflorus*, *R. species*, *R. obtusifolus*, *R. syriacus*, *R. ucranicus*, *R. acetosella*, *R. Fischeri*, *R. Komarovii*, *R. Halacrii*. 7 түрі медицинада қолданылады. Қазақстандағы *Rumex* қымыздығының биологиялық белсенді заттарының негізгі топтарының мөлшері келесідей: дубильді заттар 22 %-ға дейін, көмірсулар 5,25 %, аминқышқылдар 8,7 %, флавоноидтар 5,79 %, фенол және фенолқышқылдар 11,80 %, антрацен қосылыстары 4,5 %-ға дейін. Сонымен қатар қымыздықтардың жасыл массасы келесі дәрумендерге бай: С, РР, Р, В1, В2, А, К.

Зерттеу нәтижелері. Патентті-ақпараттық іздеу жүргізілді. Зерттеу нәтижелері Қазақстанда өсетін көптеген *Rumex* өсімдіктердің жеткіліксіз зерттелгендігін, сонымен қатар олардың негізіндегі отандық фитопрепараттардың аз екендігін көрсетті.

Қорытынды. Осылайша, фитопрепараттарды медицинада қолданудың келешегі бар және ол дәрілік заттар бойынша импортты алмастыру жайлы Мемлекеттік бағдарламаның іске асуына мүмкіндік береді.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- Музыкаина Р.А., Корулькин Д.Ю., Абилов Ж.А. Биологически активные вещества растений. Выделение, разделение, анализ. Атамұра. 2006:438.
- Музыкаина Р.А., Корулькин Д.Ю., Абилов Ж.А. Основы химии природных соединений. Қазақ университеті. 2010:564.
- Музыкаина Р.А., Корулькин Д.Ю., Абилов Ж.А. Модифицированные оксиантрахиноны и их биологическая активность. 2010;4:1328.
- Ю.А. Литвиненко, Д.А. Бегимбетова, Т.М. Шалахметова, Р.А. Музыкаина. Гепатопротекторная активность фитопрепаратов некоторых казахстанских видов щавелей. Изв. НАН Республики Казахстан. Сер. хим. 2007(2):26-28.
- Ю. А. Литвиненко, Р. А. Музыкаина - New antioxidant phytopreparation from *Rumex thyrsoiflorus* roots. Chemistry of Natural Compounds. 2008;44(2):239-240.
- Orban-Gyapara O., Liktor-Busaa E., Kúsza N., Stefkóa D., Urbánb E., Hohmannac J., Vasas A. Fitoterapia. 2017;118:101-106.
- Корпелайнен Х., Пиетилийнен М. Щавель: не только сорняк, но и многообещающее овощное и лекарственное растение. Бот Ред. 2020;86:234-46.
- Herbert J. Fromm, Mark Hargrove. Essentials of Biochemistry. Springer Berlin Heidelberg. 2016:364.
- D.-O. Kim, S.W. Jeong, C.Y. Lee. Antioxidant capacity of phenolic phytochemicals from various cultivars of plums. Food Chem. 2003;81(3):321-326.
- Высочина Г.И. Фенольные соединения в систематике и филогении семейства Гречишных. Наука. 2004:240.
- Литвиненко Ю.А., Акжолова К.Т., Музыкаина Р.А. Получение и анализ фитопрепаратов из некоторых казахстанских видов щавелей. Вест. КазНУ. Сер. хим. 2005;1:22-24.
- Жусупова Г.Е. Биоорганическая химия. Учебное пособие. Қазақ университеті. 2009;1:148. 2016; 2:75.
- Абдуллина С.Г., О.А. Лира, Н.М. Агапова. Кулонометрический анализ лекарственных средств и лекарственного растительного сырья. Фармация. 2014;3:3-5.
- N.M. Ammar, et al. Phytochemical and cytotoxic studies of *Rumex pictus* forssk and *Rumex vesicarius* L. (Family Polygonaceae), growing in Egypt. Eur J Med Plants. 2015:1-13.
- Ahmad S., Ullah F., Sadiq A., Ayaz M., Imran M., Ali I., Zeb A., Ullah F., Shah M.R. Chemical composition, antioxidant and anticholinesterase potentials of essential oil of *Rumex hastatus* D. Don collected from the North West of Pakistan. BMC Complement. Altern. Med. 2016:16-29.
- Wegiera M., Smolarz H.D., Bogucka-Kocka A. *Rumex L.* species induce apoptosis in 1301, EOL-1 and H-9 cell lines - Acta Pol. Pharm. 2012:5-6.
- Jeong D, Irfan M, Lee DH, Hong SB, Oh JW, Rhee MH. *Rumex acetosa* modulates platelet function and inhibits thrombus formation in rats. BMC Complement Med Ther. 2020:3-23.

- 18 Evaluation of genetic stability and analysis of phytomedicinal potential in micropropagated plants of *Rumex* – A medicinally important source of pharmaceutical biomolecules. *Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants*. 2017;80-91.
- 19 Литвиненко Ю.А., Музычкина Р.А. Аmino- и жирные кислоты корней некоторых казахстанских видов *Rumex*. *Химический журнал Казахстана*. 2007;1:352-355.
- 20 Kerem Z., Regev-Shoshani G., Flaishman M.A. et al. Resveratrol and two monomethylated stilbenes from Israeli *Rumex bucephalophorus* and their antioxidant potential. *J. Nat. Prod.* 2003;66-9.
- 21 Nayeri T, Bineshian F, Khoshzaban F, Asl AD, Ghaffarifar F. Evaluation of the effects of *Rumex obtusifolius* seed and leaf extracts against *Acanthamoeba*: An in vitro study. *Infect Disord Drug Targets*. 2020;4-22.
- 22 Ha B.G., Yonezawa T., Son M.J., Woo J.T., Ohba S., Chung U.I., Yagasaki K. Antidiabetic effect of nepodin, a component of *Rumex* roots, and its modes of action in vitro and in vivo -Biofactors. 2014;40(4):436-447.
- 23 Sahreen S., Khan M.R., Khan R.A. Evaluation of *Rumex hastatus* leaves against hepatic fibrosis: a rat model - *BMC Complement. Altern. Med.* 2017;17(1):435.
- 24 Riffat B, Ejaz A, Hina S, Javed I, Saira T, Tariq M. *Rumex dentatus* could be a potent alternative to treatment of microbial infections and of breast cancer. *J Tradit Chin Med*. 2019;39(6):772-779.
- 25 Islam R, Mamat Y, Ismayil I, Yan M, Kadir M, Abdugheny A, Rapkat H, Niyaz M, Ali Y, Abay S. Toxicity of anthraquinones: differential effects of *Rumex* seed extracts on rat organ weights and biochemical and haematological parameters. *Phytother Res*. 2015;29(5):777-784.
- 26 Sumaira Sahreen, Muhammad Rashid Khan, and Rahmat Ali Khan. Evaluation of *Rumex hastatus* leaves against hepatic fibrosis: a rat model. *BMC Complement Altern Med*. 2017;17:435.
- 27 Кхалед А.З., Журавлев Н.С. Аминокислотный состав некоторых видов рода *Rumex* L. *Провизор*. 2001;21:23-24.
- 28 Y. Sun, G.B. Lenon, A.W.H. Yang. *Rumex japonicus* Houtt: A phytochemical, pharmacological and pharmacokinetic review. *Phytother*. 2020:1198-1215.
- 29 K. Takahashi, M. Hanyu. Hybridization between alien species *Rumex obtusifolius* and closely related native vulnerable species *R. longifolius* in a mountain tourist destination. 2015:13898.
- 30 Á. Löve, B.M. Kapoor. A chromosome atlas of the collective genus *Rumex*. *Cytologia*. 1967:328-342.
- 31 D. Koenemann, L. Kistler, J. Burke. A plastome phylogeny of *Rumex* (Polygonaceae) illuminates the divergent evolutionary histories of docks and sorrels, *Dryad, Dataset*. 2017: 425-432.
- 32 A.T. Nk, et al. Cytotoxicity and hepatoprotective attributes of methanolic extract of *Rumex vesicarius* L. *Biological research*. 2015:1-9.
- 33 A.A. Shahat, et al. Significance of *Rumex vesicarius* as anticancer remedy against hepatocellular carcinoma: a proposal-based on experimental animal studies. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2015:4303-4310.
- 34 M. Farooq, et al. Investigating the antiangiogenic potential of *Rumex vesicarius* (humeidh), anticancer activity in cancer cell lines and assessment of developmental toxicity in zebrafish embryos. *Saudi J Biol Sci.* 2020:611-622.
- 35 S.A. El-Hawary, et al. A profile of bioactive compounds of *Rumex vesicarius* L. *J Food Sci.* 2011:1195-1202.
- 36 S. Akbar. *Rumex vesicarius* L. (Polygonaceae). *Handbook of 200 medicinal plants*, Springer (2020), pp. 1561-1565
- 37 N.M. Ammar, et al. Phytochemical and cytotoxic studies of *Rumex pictus* forssk. And *Rumex vesicarius* L. (Family Polygonaceae), growing in Egypt. *Eur J Med Plants*. 2015:1-13.
- 38 F. Beddou, et al. Potential assessment of *Rumex vesicarius* L. as a source of natural antioxidants and bioactive compounds. *J Food Sci Technol*. 2015:3549-3560.
- 39 A. Tukappa, R.L. Londonkar. Evaluation of antibacterial and antioxidant activities of different methanol extract of *Rumex vesicarius* L. *J Food Sci Technol*. 2019:3547-3565.
- 40 Пан Ю, Чжао Х, Ким С.Х., Кан С.А., Ким Ю.Г., Пак К.Ю. Противовоспалительное действие щавеля на клетки RAW 2647, индуцированные ЛПС, и его активные соединения. *Дж Фуд Биохим*. 2020;44-52.
- 41 Zhang GQ, Zhao HP, Wang ZY, Cheng JR, Tang XM. Последние достижения в изучении химического состава и биологической активности *Rumex* L. *World Sci Technol Mod Tradit Chin Med Mater Med*. 2008: 10:86-93.
- 42 Мэн QQ, Чжао Л., Цинь Л., Цюй С., Чжан С.Л., Цай Г.З. Определение содержания эмодина и хризофанола в больничном *Rumex* var. *обработка мозолей* рисовым уксусом методом ВЭЖХ. *Женьшень*. 2017; 29:40-52.
- 43 Магдалена У., Косиковска У., Мальм А., Смоларз Х. Антимикробная активность экстрактов плодов видов *Rumex* L. *Cent Eur J Biol*. 2011; 6:1036-43.
- 44 Го Ч., Ян С.Л. Сопоставление названий ТСМ и предложения по спецификации в *Rumex*. *Китай Фарм*. 2017; 28:3597-3600.
- 45 A.A. Gaber, et al. Pharmacophore-linked pyrazolo[3,4-d]pyrimidines as EGFR-TK inhibitors: synthesis, anticancer evaluation, pharmacokinetics, and in silico mechanistic studies. *Arch Pharmazie*. 2021:210-258.
- 46 A.G.A. El-Helby, et al. Design, synthesis, molecular docking, and anticancer activity of benzoxazole derivatives as VEGFR-2 inhibitors. *Arch Pharmazie*. 2019:109-113.
- 47 M.S. Alesawy, et al. Design and discovery of new 1, 2, 4-triazolo [4, 3-c] quinazolines as potential DNA intercalators and topoisomerase II inhibitors. *Archiv der Pharmazie*. 2020:200-237.
- 48 A. Al-Karmalawy, et al. Design and synthesis of new quinoxaline derivatives as potential histone deacetylase inhibitors targeting hepatocellular carcinoma: in silico, in vitro, and SAR studies. *Front Chem*. 2021:648.
- 49 L.-F. He, et al. Activated-PAK4 predicts worse prognosis in breast cancer and promotes tumorigenesis through activation of PI3K/AKT signaling. *Oncotarget*. 2017:17573.
- 50 M. Ocker, R. Schneider-Stock. Histone deacetylase inhibitors: signalling towards p21cip1/waf1. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007:1367-1374.

REFERENCES

- 1 Muzychkina R.A., Korulkin D.Yu., Abilov Zh.A. Biologically active substances of plants. Isolation, separation, analysis. *Atamura*. 2006:438.

- 2 Muzychkina R.A., Korulkin D.Yu., Abilov Zh.A. Fundamentals of the chemistry of natural compounds. Kazakh universities. 2010:564.
- 3 Muzychkina R.A., Korulkin D.Yu., Abilov Zh.A. Modified oxyanthraquinones and their biological activity. 2010;4:1328.
- 4 Yu.A. Litvinenko, D.A. Begimbetova, T.M. Shalakhmetova, R.A. Muzychkina. Hepatoprotective activity of herbal preparations of some Kazakh species of sorrel. Izv. NAS of the Republic of Kazakhstan. Ser. chem. 2007(2):26-28.
- 5 Yu. A. Litvinenko, R. A. Muzychkina - New antioxidant phytopreparation from Rumex thyriflorus roots. Chemistry of Natural Compounds. 2008;44(2):239-240.
- 6 Orban-Gyapaia O., Liktör-Busaa E., Kúsza N., Stefkóa D., Urbánb E., Hohmannac J., Vasas A. Fitoterapia. 2017;118:101-106.
- 7 Korpelainen H., Pietiläinen M. Sorrel: not only a weed, but also a promising vegetable and medicinal plant. Bot Ed. 2020;86:234-46.
- 8 Herbert J. Fromm, Mark Hargrove. Essentials of Biochemistry. Springer Berlin Heidelberg. 2016:364.
- 9 D.-O. Kim, S.W. Jeong, C.Y. Lee. Antioxidant capacity of phenolic phytochemicals from various cultivars of plums. Food Chem. 2003;81(3):321-326.
- 10 Vysochina G.I. Phenolic compounds in the taxonomy and phylogeny of the Buckwheat family. The science. 2004:240.
- 11 Litvinenko Yu.A., Akzholova K.T., Muzychkina R.A. Preparation and analysis of herbal preparations from some Kazakhstani species of sorrel. West. KazNU. Ser. chem. 2005;1:22-24.
- 12 Zhusupova G.E. Bioorganic chemistry. Tutorial. Kazakh universities. 2009;1:148. 2016; 2:75.
- 13 Abdullina S.G., O.A. Lira, N.M. Agapova. Coulometric analysis of medicines and medicinal plant materials. Pharmacy. 2014;3:3-5.
- 14 N.M. Ammar, et al. Phytochemical and cytotoxic studies of Rumex pictus forssk and Rumex vesicarius L. (Family Polygonaceae), growing in Egypt. Eur J Med Plants. 2015:1-13.
- 15 Ahmad S., Ullah F., Sadiq A., Ayaz M., Imran M., Ali I., Zeb A., Ullah F., Shah M.R. Chemical composition, antioxidant and anticholinesterase potentials of essential oil of Rumex hastatus D. Don collected from the North West of Pakistan. BMC Complement. Altern. Med. 2016:16-29.
- 16 Wegiera M., Smolarz H.D., Bogucka-Kocka A. Rumex L. species induce apoptosis in 1301, EOL-1 and H-9 cell lines - Acta Pol. Pharm. 2012:5-6.
- 17 Jeong D, Irfan M, Lee DH, Hong SB, Oh JW, Rhee MH. Rumex acetosa modulates platelet function and inhibits thrombus formation in rats. BMC Complement Med Ther. 2020:3-23.
- 18 Evaluation of genetic stability and analysis of phytomedicinal potential in micropropagated plants of Rumex – A medicinally important source of pharmaceutical biomolecules. Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants. 2017:80-91.
- 19 Litvinenko Yu.A., Muzychkina R.A. Amino and fatty acids from the roots of some Kazakhstani species of Rumex. Chemical Journal of Kazakhstan. 2007;1:352-355.
- 20 Kerem Z., Regev-Shoshani G., Flaishman M.A. et al. Resveratrol and two monomethylated stilbenes from Israeli Rumex bucephalophorus and their antioxidant potential. J. Nat. Prod. 2003:66-9.
- 21 Nayeri T, Bineshian F, Khoshzaban F, Asl AD, Ghaffarifar F. Evaluation of the effects of Rumex obtusifolius seed and leaf extracts against Acanthamoeba: An in vitro study. Infect Disord Drug Targets. 2020:4-22.
- 22 Ha B.G., Yonezawa T., Son M.J., Woo J.T., Ohba S., Chung U.I., Yagasaki K. Antidiabetic effect of nepodin, a component of Rumex roots, and its modes of action in vitro and in vivo -Biofactors. 2014;40(4):436-447.
- 23 Sahreen S., Khan M.R., Khan R.A. Evaluation of Rumex hastatus leaves against hepatic fibrosis: a rat model - BMC Complement. Altern. Med. 2017;17(1):435.
- 24 Riffat B, Ejaz A, Hina S, Javed I, Saira T, Tariq M. Rumex dentatus could be a potent alternative to treatment of microbial infections and of breast cancer. J Tradit Chin Med. 2019;39(6):772-779.
- 25 Islam R, Mamat Y, Ismayil I, Yan M, Kadir M, Abdugheny A, Rapkat H, Niyaz M, Ali Y, Abay S. Toxicity of anthraquinones: differential effects of rumex seed extracts on rat organ weights and biochemical and haematological parameters. Phytother Res. 2015;29(5):777-784.
- 26 Sumaira Sahreen, Muhammad Rashid Khan, and Rahmat Ali Khan. Evaluation of Rumex hastatus leaves against hepatic fibrosis: a rat model. BMC Complement Altern Med. 2017;17:435.
- 27 Khaled A.Z., Zhuravlev N.S. Amino acid composition of some species of the genus Rumex L. Provisor. 2001;21:23-24.
- 28 Y. Sun, G.B. Lenon, A.W.H. Yang. Rumex japonicus Houtt: A phytochemical, pharmacological and pharmacokinetic review. Phytother. 2020:1198-1215.
- 29 K. Takahashi, M. Hanyu. Hybridization between alien species Rumex obtusifolius and closely related native vulnerable species R. longifolius in a mountain tourist destination. 2015:13898.
- 30 B. Love, B.M. Kapoor. A chromosome atlas of the collective genus Rumex. Cytologia. 1967:328-342.
- 31 D. Koenemann, L. Kistler, J. Burke. A plastome phylogeny of Rumex (Polygonaceae) illuminates the divergent evolutionary histories of docks and sorrels, Dryad, Dataset. 2017: 425-432.
- 32 A.T. Nk, et al. Cytotoxicity and hepatoprotective attributes of methanolic extract of Rumex vesicarius L. Biological research. 2015:1-9.
- 33 A.A. Shahat, et al. Significance of Rumex vesicarius as anticancer remedy against hepatocellular carcinoma: a proposal-based on experimental animal studies. Asian Pac J Cancer Prev APJCP. 2015:4303-4310.
- 34 M. Farooq, et al. Investigating the antiangiogenic potential of Rumex vesicarius (humeidh), anticancer activity in cancer cell lines and assessment of developmental toxicity in zebrafish embryos. Saudi J Biol Sci. 2020:611-622.
- 35 S.A. El-Hawary, et al. A profile of bioactive compounds of Rumex vesicarius L. J Food Sci., 2011:1195-1202.
- 36 S. Akbar. Rumex vesicarius L. (Polygonaceae). Handbook of 200 medicinal plants, Springer (2020), pp. 1561-1565
- 37 N.M. Ammar, et al. Phytochemical and cytotoxic studies of Rumex pictus forssk. And Rumex vesicarius L. (Family Polygonaceae), growing in Egypt. Eur J Med Plants. 2015:1-13.
- 38 F. Beddou, et al. Potential assessment of Rumex vesicarius L. as a source of natural antioxidants and bioactive compounds. J Food Sci Technol. 2015:3549-3560.

- 39 A. Tukappa, R.L. Londoncar. Evaluation of antibacterial and antioxidant activities of different methanol extract of Rumex vesicarius L. J Food Sci Technol. 2019:3547-3565.
- 40 Pan Y, Zhao H, Kim SH, Kang SA, Kim YG, Park KY. Anti-inflammatory effect of sorrel on RAW 2647 cells induced by LPS and its active compounds. J Food Biochem. 2020;44-52.
- 41 Zhang GQ, Zhao HP, Wang ZY, Cheng JR, Tang XM. Recent advances in the study of the chemical composition and biological activity of Rumex L. World Sci Technol Mod Tradit Chin Med Mater Med. 2008: 10:86-93.
- 42 Meng QQ, Zhao L, Qin L, Qu X, Zhang XL, Cai GZ. Determination of the content of emodin and chrysophanol in hospital grade Rumex var. treatment of calluses with rice vinegar by HPLC. Ginseng. 2017; 29:40-52.
- 43 Magdalena W., Kosikowska U., Malm A., Smolarz H. Antimicrobial activity of fruit extracts of the species Rumex L. Cent Eur J Biol. 2011; 6:1036-43.
- 44 Guo C., Yang S.L. Matching TCM names and specification proposals in Rumex. China Pharm. 2017; 28:3597-3600.
- 45 A.A. Gaber et al. Pharmacophore-linked pyrazolo[3,4-d]pyrimidines as EGFR-TK inhibitors: synthesis, anticancer evaluation, pharmacokinetics, and in silico mechanistic studies. Arch Pharmazie. 2021:210-258.
- 46 A.G.A. El-Helby, et al. Design, synthesis, molecular docking, and anticancer activity of benzoxazole derivatives as VEGFR-2 inhibitors. Arch Pharmazie. 2019:109-113.
- 47 M.S. Alesawy, et al. Design and discovery of new 1, 2, 4-triazolo [4, 3-c] quinazolines as potential DNA intercalators and topoisomerase II inhibitors. Archiv der Pharmazie. 2020:200-237.
- 48 A. Al-Karmalawy, et al. Design and synthesis of new quinoxaline derivatives as potential histone deacetylase inhibitors targeting hepatocellular carcinoma: in silico, in vitro, and SAR studies. Front Chem. 2021:648.
- 49 L.-F. He, et al. Activated-PAK4 predicts worse prognosis in breast cancer and promotes tumorigenesis through activation of PI3K/AKT signaling. Oncotarget. 2017:17573.
- 50 M. Ocker, R. Schneider-Stock. Histone deacetylase inhibitors: signaling towards p21cip1/waf1. Int J Biochem Cell Biol. 2007:1367-1374.

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:

Жумаханова Гульнур Адильжановна – Әл-Фараби атындағы ҚазҰУ-нің докторанты. Тел: +77752334187; email: zjumahanova-96@mail.ru

Коренькин Дмитрий Юрьевич – химия ғылымдарының докторы, Әл-Фараби атындағы ҚазҰУ-нің химия және органикалық заттар технологиясы кафедрасының профессоры. Тел: +7701177999; email: physcion@gmail.ru <https://orcid.org/0000-0003-0545-0935>

Самир Анис Росс - PhD, Миссисипи университеті Табиғи өнімдерді зерттеу ұлттық орталығының профессоры, Оксфорд, АҚШ, email: ross@olemiss.edu <https://orcid.org/0000-0002-3807-1299>

Сведения об авторах:

Жумаханова Гульнур Адильжановна – студент PhD, КазНУ имени Аль-Фараби. Тел: +77752334187; email: zjumahanova-96@mail.ru

Коренькин Дмитрий Юрьевич – д.х.н., профессор кафедры химии и технологии органических веществ КазНУ имени Аль-Фараби. Тел: +7701177999; email: physcion@gmail.ru <https://orcid.org/0000-0003-0545-0935>

Самир Анис Росс – PhD, профессор Национального Центра Исследования Природных Продуктов Университета Миссисипи, Оксфорд, США, email: ross@olemiss.edu <https://orcid.org/0000-0002-3807-1299>

Information about authors:

Zhumakhanova Gulnur Adilzhanovna – PhD student, Al-Farabi Kazakh National University. Tel: +77752334187; email: zjumahanova-96@mail.ru

Korulkin Dmitry Yurievich – Doctor of Chemical Sciences, Professor of the Department of Chemistry and Technology of Organic Substances of Al-Farabi Kazakh National University. Tel: +7701177999; email: physcion@gmail.ru <https://orcid.org/0000-0003-0545-0935>

Samir Anis Ross – PhD, Professor, National Center for Natural Products Research, University of Mississippi, Oxford, USA, email: ross@olemiss.edu <https://orcid.org/0000-0002-3807-1299>

A. Kadyrbai, L.N. Ibragimova, M.B. Ibrayeva, T.S. Bekezhanova,
R.V. Kuzmina, V.V. Kuzmina, A.A. Bakytzhanova, A.A. Satur, Z.B. Sakipova
Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan

ANALYSIS OF PHARMACEUTICAL PREPARATIONS OF ANTIPARASITIC PROFILE

Introduction. Currently, parasitic diseases are among the most widespread in the world. Statistical analysis of the recent years' epidemic situation among the population of the Eurasian Economic Union countries has demonstrated a dynamic increase in the incidence of parasitic invasions. This situation indicates the need to analyze the satisfaction of the population of the Republic of Kazakhstan with antiparasitic medicines and to introduce into domestic production new innovative pharmaceutical developments of scientists of S.D. Asfendiyarov KazNMU School of Pharmacy, worked out based medicinal plant raw materials.

Purpose. Analysis of the pharmaceutical market of antiparasitic drugs registered in the territory of Kazakhstan.

Materials and methods. The object of the study is the list of trade names in the State Register of Medicines and Medical Devices registered in the territory of Kazakhstan, in the "i-teka.kz" database and other pharmacy markets, and the "IQVIA" database.

Results. Based on the results of the analysis, it was established that the share of antiparasitic drugs in the context of all registered ones was only 1.49%, with only 10% of domestic production, represented by 5 Kazakh pharmaceutical companies. Analysis of the studied drugs according to the ATC classification showed that a large subgroup includes antimicrobial drugs and antiseptics used in gynecology. Among all registered drugs, tablets and suppositories are the most common. The cost of drugs and their course of treatment varies widely. According to sales analysis, the leader is albendazole, with a sales volume of 500 thousand packs annually.

Conclusion. Thus, the market of antiparasitic drugs is represented mainly by imported products. Therefore, one of the most significant tasks of the domestic pharmaceutical industry is to ensure import substitution, which is to develop and create antiparasitic products based on domestic raw materials.

Keywords: marketing analysis, pharmaceutical market, antiparasitic drugs, Republic of Kazakhstan

А. Кадырбай, Л.Н. Ибрагимова, М.Б. Ибраева, Т.С. Бекежанова, Р.В. Кузьмина,
В.В. Кузьмина, А.А. Бақытханова, А.А. Сатур, З.Б. Сакипова

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медициналық Университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

ПАЗИТКЕ ҚАРСЫ ПРОФИЛІ БАР ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ПРЕПАРАТТАРДЫ ТАЛДАУ

Кіріспе. Қазіргі уақытта паразиттік аурулар әлемде ең көп таралған аурулардың бірі болып табылады. Еуразиялық экономикалық одақ елдерінің тұрғындары арасындағы эпидемиялық жағдайды статистикалық талдау соңғы жылдардағы паразиттік инвазиямен сырқаттанушылықтың қарқынды өсуін көрсетті. Ағымдағы жағдай Қазақстан Республикасы халқының паразиттерге қарсы препараттармен қанағаттануына талдау жасау, сондай-ақ дәрілік өсімдік шикізатынан алынған С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ ғалымдарымен жаңа инновациялық фармацевтикалық әзірлемелерді отандық өндіріске енгізу қажеттілігін көрсетеді.

Мақсаты. Қазақстан Республикасының аумағында тіркелген паразитке қарсы препараттардың фармацевтикалық нарығын талдау.

Материалдар мен әдістер. Зерттеу нысаны Қазақстан Республикасының аумағында тіркелген Дәрілік заттар мен медициналық мақсаттағы бұйымдардың мемлекеттік тізілімінде, «i-teka.kz» деректер базасында және басқа да дәріхана нарықтарында, «IQVIA» дерекқорда тіркелген фирмалық атаулардың тізбесі болып табылады.

Нәтижелер. Талдау нәтижелері бойынша барлық тіркелген дәрілік заттардың контекстіндегі паразитке қарсы препараттардың үлесі бар болғаны 1,49% құрайтыны, оның ішінде 5 қазақстандық фармацевтикалық кәсіпорынның 10% ғана отандық өндірілгені анықталды. АТС классификациясы бойынша зерттелетін препараттарды талдау үлкен топшаға гинекологияда қолданылатын микробқа қарсы препараттар мен антисептиктер кіретінін көрсетті. Барлық тіркелген препараттардың ішінде таблеткалар мен суппозиторийлер ең көп таралған. Дәрі-дәрмектің құны және оларды емдеу курсы әртүрлі. Сатылымды талдау бойынша көшбасшы болып альбендазол болды - жыл сайын 500 мың пакет сату көлемімен.

Қорытынды. Осылайша, паразиттерге қарсы препараттар нарығы негізінен импорттық өнімдермен ұсынылған. Әртүрлі кіріс деңгейі бар тұтынушыларды қолжетімді өніммен қамтамасыз ету үшін отандық фармацевтика өнеркәсібі маңызды міндетті - отандық шикізат негізінде паразиттерге қарсы өнімдерді әзірлеу мен құрудан тұратын импортты алмастыруды қамтамасыз етуі керек.

Түйінді сөздер: маркетингтік талдау, фармацевтикалық нарық, паразитке қарсы препараттар, Қазақстан Республикасы

А. Кадырбай, Л.Н. Ибрагимова, М.Б. Ибраева, Т.С. Бекежанова, Р.В. Кузьмина,
В.В. Кузьмина, А.А. Бақытханова, А.А. Сатур, З.Б. Сакипова

Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан

АНАЛИЗ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПРОТИВОПАЗИТАРНОГО ПРОФИЛЯ

Введение. В настоящее время паразитарные заболевания относятся к числу наиболее распространенных в мире. Статистический анализ эпидемической обстановки среди населения стран Евразийского Экономического Союза за последние годы продемонстрировал динамический рост заболеваемости паразитарными инвазиями. Сложившаяся ситуация указывает на необходимость анализа удовлетворенности населения Республики Казахстан противопаразитарными лекарственными препаратами, а также внедрения в отечественное производство новых инновационных фармацевтических разработок ученых Школы Фармации КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, созданных на основе лекарственного растительного сырья.

Цель. Анализ фармацевтического рынка противопаразитарных лекарственных препаратов, зарегистрированных на территории Республики Казахстан.

Материалы и методы. Объектом исследования, является перечень торговых наименований, зарегистрированных в Государственном реестре лекарственных средств и медицинских изделий, зарегистрированных на территории Республики Казахстан, в базе данных «i-teka.kz» и других аптечных маркетах, базе данных «IQVIA».

Результаты. По результатам анализа установлено, что удельный вес противопаразитарных препаратов в разрезе всех зарегистрированных лекарственных препаратов составил всего 1,49 %, при этом из них отечественного производства только 10 %, представленные 5 казахстанскими фармацевтическими компаниями. Анализ изучаемых препаратов по АТХ-классификации показал, что обширной подгруппой являются противомикробные препараты и антисептики, применяемые в гинекологии. Среди всех зарегистрированных препаратов таблетки и суппозитории являются наиболее распространенными. Стоимость лекарственных препаратов и курса их лечения находится в широком диапазоне. В соответствии с анализом продаж лидером является альбендазол, с объемом реализации 500 тысяч упаковок ежегодно.

Заключение. Таким образом, рынок противопаразитарных препаратов представлен преимущественно импортной продукцией. Поэтому одной из важнейших задач отечественной фармацевтической промышленности является обеспечение импортозамещения, которое заключается в разработке и создании противопаразитарной продукции на основе отечественного сырья.

Ключевые слова: маркетинговый анализ, фармацевтический рынок, противопаразитарные препараты, Республика Казахстан

Introduction. Parasitic diseases are a group of diseases different in etiology, the common feature of which is the presence of parasites inside the body or on its surface. There are three types of diseases: protozoal diseases - caused by protozoa (dysenteric amoeba, malarial plasmodium, giardia); helminthic diseases - caused by helminths (ascarids, pinworms, schistosomes, trichinella); ectoparasites - caused by parasites existing on the host surface (lice and fleas) [1-3].

Of the approximately 1,420 human pathogens known to medicine, a high proportion (about 540 pathogens) are bacteria and rickettsiae, 20% are fungi, and just over 210 ones are viruses. Human diseases are caused by 287 species of helminths and about 70 species of pathogenic protozoa [4, 5].

Currently, parasitic diseases are among the most common human diseases. According to WHO, parasitic diseases infect more than 4.5 billion people in the world, with an annual average incidence of about 100 million. [6]. It is well known that helminthic diseases affect every third person, malaria - every sixth, protozoic and ectoparasites - every fourteenth. Therefore, intestinal helminthic diseases are among the four leading causes of all diseases and injuries [7].

A statistical analysis of the recent years' (2020-2022) epidemic situation regarding parasitic diseases in the population of the Eurasian Economic Union (EAEU) countries has demonstrated a dynamic increase in morbidity. In the Republic of Kazakhstan (RK), for the period 2020-2021 41.14 cases per 100,000 people were recorded, which is 7% higher than for the previous period [8]; for the period 2021-2022 - 49.91 cases, which is 21.3% higher than for 2020-2021 [9]. In the Russian Federation in 2022, 187.82 thousand cases of parasitic diseases were registered, 127.8 cases per 100,000 people, which is 4.39% higher than the previous year [10]. In the Republic of Belarus for the period 2020-2021, an increase in the incidence of some infectious and parasitic diseases, taking into account Covid-19, was recorded by 34.2% and amounted to a total of 27378.6 cases per 100,000 people [11]. In the Republic of Armenia, 1984.7 cases of incidence of some infectious and parasitic diseases per 100,000 population excluding Covid-19 were recorded for the period 2020-2021, which is 15.1% lower than the previous period [12]; for the period 2021-2022 - 2704.6 cases, which is 26.6 % higher than the previous year [13]. In the Republic of Kyrgyzstan for the period 2020-2021, 350.7 cases of parasitic diseases per 100,000 people were registered, which is 47.1 % higher than the previous period; for the period 2021-2022, 515.9 cases, which is 32.0% higher than the previous period [14]. It should be noted that the fewest cases have been recorded in the RK. A high proportion of cases in the RK are accounted for by enterobiasis - 55.56%, giardiasis - 15%, ascariasis - 14%, echinococcosis - 8.7% and opisthorchiasis - 5.8%. The scabies incidence rate increased from 1.87 cases per 100,000 people (2021) to 2.73 cases (2022). The current situation requires various measures to reduce the increase in the incidence of parasitic diseases, including using the domestic scientists' developments based on medicinal plants growing in the territory of the RK.

Purpose of the study. Analysis of the pharmaceutical market for antiparasitic drugs (APDs) registered in the RK.

Research methods. The object of the study is the list of trade names (TN) in the State Register of Medicines and Medical Devices registered in the territory of the RK. To carry out price segmentation, we studied the assortment of APDs presented in the "i-teka.kz" database and other pharmacy markets [15, 16]. The source of information on the cost of individual APDs was the values of retail price intervals of regional pharmacy organizations. Determination of trends in the RK population's APDs consumption was carried out on the basis of materials obtained from the IQVIA database [17-20].

Price segmentation was carried out using a grouping method based on the application of the Sturges formula [21-23]:

$$N = 1 + 3,322 \lg n$$

where N – the number of APD groups;

n – the number of units in total.

Grouping with equal intervals was used to segment the range of boundaries (low, medium, high) of the cost segment of one unit of APD packaging. The interval value (h) was determined by the formula:

$$h = \frac{Y_{max} - Y_{min}}{q}$$

where h – the interval value;

Y_{max} – the maximum price of one package of APD;

Y_{min} – minimum price of one APD package;

q – number of APD groups.

The price range boundaries were calculated by summing the minimum price of one package of APD and the value of the interval h [24].

The liquidity ratio of the APD price (C_{liq}) was calculated by the formula [25-27]:

$$C_{liq} = \frac{P_{i\ max} - P_{i\ min}}{P_{i\ min}}$$

where $P_{i\ max}$ – the maximum retail price of the i -th APD;

$P_{i\ min}$ – minimum retail price of the i -th APD.

In order to process and analyse primary information on the structure of the APD market, statistical grouping and classification methods and marketing tools were used.

Results and their discussions. According to the data of the State Register of Medicinal Products of the RK, 7104 names of medicinal products (drugs) were registered in the RK as of December 2023. Data analysis showed that the pharmaceutical market of APDs in Kazakhstan is represented by 110 TN: 11 TN (10%) of domestic production and 99 TN (90%) of imported production. In addition, in the register of the RK, only 1.49% of the registered drugs are antiparasitic drugs, while the share of domestically produced drugs is only 0.146% (Table 1).

Table 1 - Analysis of the number of registered APDs by manufacturing companies in the pharmaceutical market of Kazakhstan

Country of manufacture	Number of TN		Names of manufacturing companies
	Share, %	Number of TN, unit	
1	2	3	4
India	21,81	1	Bliss Gvs Pharma LTD
		1	Protech Biopharma PVT. LTD
		1	Akriti Pharmaceuticals PVT. LTD
		2	Glenmark Pharmaceuticals LTD
		2	ZIM Laboratories LTD
		3	Ipka Laboratories LTD
		11	Kusum Heltker PVT. LTD
		2	Lincoln Pharmaceutical LTD
		1	Unique Pharmaceutical Laboratories
Turkey	10	4	World Medicine Ilach San. ve Tij. A.Sh
		3	Abdi Ibrahim
		1	Biopharma Ilac San. ve Tij. A.Sh.
		1	MERKEZ Laboratory Pharmaceutical and Trade Co.
		1	World Medicine Ilach San. Ve Tij. A.Sh.
		1	Pharmamag Amabalazh San. ve Tij A.O.
Moldova	10,0	11	Pharmaprim
Kazakhstan	10,0	4	JSC "Nobel AFF"
		2	PC "Firm "Kyzylmay"
		2	TK Pharm Aktobe
		1	LLP "Pharmacy 2010"
		2	Shansharov-Pharm LLP
Italy	8,18	2	Doppel Pharmaceuticals S.R.L.
		4	Catalent Itali S.P.A
		2	Recordati Chemical and Pharmaceutical Industry S.P.A.
		1	Temmler Italia S.R.L
Belarus	5,45	1	Belmedpreparaty RUP
		4	Rubicon LLC

		1	UE "Minskintercaps"
Russia	5,45	4	JSC "Nizhpharm"
		1	"Altaivitamins"
		1	JSC "Avva"
		1	Delpharm Poznan Spolka Akcyjna
Poland	4,54	4	Pharmaceutical plant Polpharma JSC
		1	Aspen Bad Oldesloe GmbH
Germany	4,54	2	Meda Manufacturing GmbH
		1	Trommsdorff GmbH and Co. under license from Ferrer International A.O.
		1	Pharma Wernigerode GmbH
		1	"Kusum Farm"
Ukraine	3,63	1	Borshchagovskiy ChPR and Production Center Gideon Richter
		1	LLC FZ "Biopharma"
		1	PrJSC Lekhim-Kharkiv
		1	Innotera Shuzi
France	2,72	1	Sofartex
		1	Tepene Pharma and Cosmetics
		3	Gedeon Richter Romania A.O.
Romania	2,72	3	LMP
Latvia	2,72	3	LMP
Egypt	1,18	2	Medical Union Pharmaceuticals
Hungary	1,18	1	Gideon Richter
		1	CJSC "EGIS Pharmaceutical Plant"
South Africa	0,91	1	GlaxoSmithKline Consumer Healthcare South Africa (Pty) LTD
Estonia	0,91	1	Tallinn Pharmaceutical Plant
Switzerland	0,91	1	Swiss Keps AG
Greece	0,91	1	Lavifarm SA
Argentina	0,91	1	Laboratorio Elea Phoenix S.A.

As follows from the data in Table 1, the APD market is represented by goods from 20 producing countries (Fig. 1).

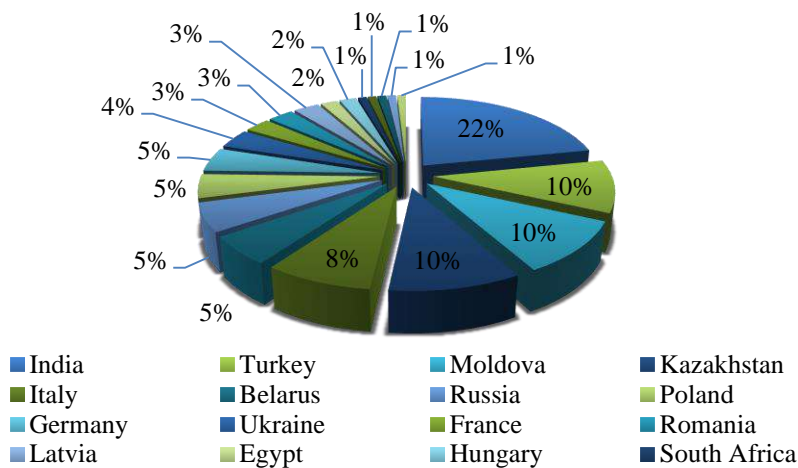


Figure 1 – Segmentation of the APD market by manufacturing countries

The leaders in the production of drugs of this group in the RK are: India - 21.81% (24 TN), Turkey - 10.0% (11 TN), Moldova - 10.0% (11 TN), Kazakhstan - 10.0% (11 TN). It was revealed that APDs are produced by 5 Kazakh pharmaceutical companies. Among them, the first ranking positions in terms of the number of drugs produced are occupied by JSC "Nobel AFF" - 3.63% (4 TH), PK "Firm "Kyzylmay" - 1.18% (2 TH), TC "Farm Aktobe" - 1.18% (2 TH), LLP "Pharmacia 2010" - 0.91% (1 TH), LLP "Shansharov-Pharm" LLP - 1.18% (2 TN).

The market of the studied group of drugs was analyzed by the number of products according to TN registered in Kazakhstan and presented in the Kazakhstani pharmaceutical market (Table 2).

Table 2 – Assortment of APDs registered and produced in the territory of the RK

No.	INN	Subgroups according to ATC classification	Number of TN	
			Registered in the RK	Produced in the RK

1	2	3	4	5
Subgroup P01 - "Antiprotozoal drugs"				
1	Metronidazole	P01AB01	1	-
2	Ornidazole	P01AB03	8	2
3	Hydroxychloroquine	P01BA02	1	-
4	Secnidazole	P01AB07	2	-
Total			12	2
Subgroup P02 - "Anthelmintics"				
1	Mebendazole	P02CA01	1	-
2	Албендазол	P02CA03	11	1
3	Albendazole	P02CC01	4	-
4	Levamisole	P02CE01	4	2
Total			20	3
Subgroup P03 - "Preparations for the destruction of ectoparasites (including scabies mites), insecticides and repellents"				
1	Sulfur-containing compounds	P03AA	2	2
2	Phenothrin	P03AC03	1	-
3	Permethrin	P03AC04	3	-
4	Benzyl benzoate	P03AX01	2	-
5	Dimethicone	P03AX05	1	-
Total			9	2
Subgroup G01 - "Antimicrobials and antiseptics used in gynecology"				
1	Anti-infective and antiseptic drugs, excluding combinations with corticosteroids	G01A	2	1
2	Nystatin	G01AA01	1	-
3	Natamycin	G01AA02	4	-
4	Clindamycin	G01AA10	3	-
5	Nystatin in combination with other drugs	G01AA51	3	-
6	Dequalinium chloride	G01AC05	1	1
7	Lactic acid	G01AD01	1	-
8	Ascorbic acid	G01AD03	1	-
9	Imidazole derivatives	G01AF	2	1
10	Metronidazole	G01AF01	3	-
11	Clotrimazole	G01AF02	12	-
12	Miconazole	G01AF04	2	-
13	Ornidazole	G01AF06	1	-
14	Ketoconazole	G01AF11	2	-
15	Fenticonazole	G01AF12	5	-
16	Sertaconazole	G01AF19	2	-
17	Imidazole derivative combinations	G01AF20	12	-
18	Other antiseptics and antimicrobials	G01AX	7	1
19	Nifuratel	G01AX05	1	-
20	Povidone-Iodine	G01AX11	3	-
21	Antibacterial drugs and glucocorticosteroids	G01BA	1	-
Total			69	4

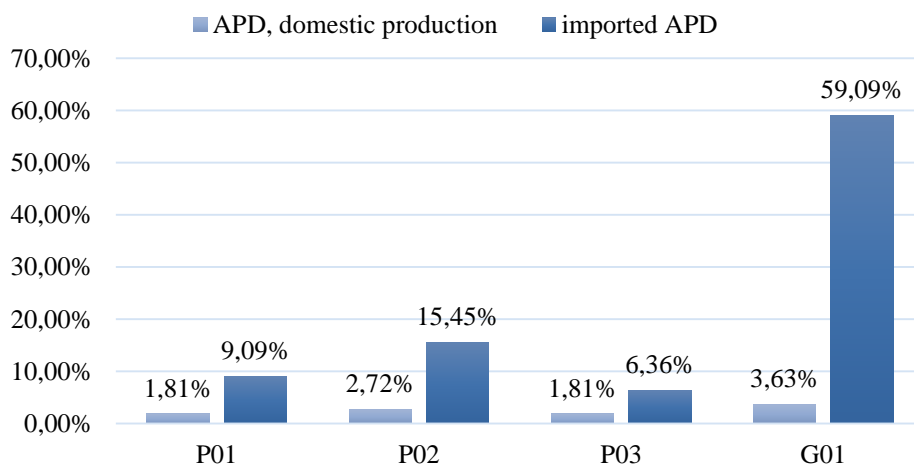


Figure 2 – Segmentation of the APD assortment, according to the ATC classification in the pharmaceutical market of the RK

The APDs were assessed according to the ATC classification, and both domestic and foreign manufacturers were included in this analysis (Table 2, Figure 2). The largest subgroup is G01, which includes 69 registered TNs for 21 international non-proprietary names (INNs), with domestic manufacturers representing 3.63%. Then comes subgroup P02, consisting of 4 INNs (mebendazole, albendazole, pyrantel, levamisole) - 20 TN, of which 2.72% are domestic. P01 - 4 INN has 12 TN, of which 1.81% are domestic.

Subgroup P03 - 5 INN, represented by 9 TNs, among which the share of domestically produced medicines is 1.81%. It should be noted that subgroups P01 and P02 of the ATC classification require expansion of the range of drugs, including for domestic manufacturers. Of great interest to scientists are herbal drugs, which, in addition to high efficacy and safety, have a wide range of action.

The studied segment of drugs is represented by different dosage forms (DF): solid - 87 TN (79.09%), liquid - 7 TN (6.36%) and soft - 13 TN (11.81%). As can be seen from Figure 3, tablets - 41 TN (37.27%) and suppositories - 38 TN (34.5%) dominate as the most convenient dosage forms. Capsules and powders account for less than 6% - 6 TN (5.45%) and 2 TN (1.18%) respectively.

Among the liquid forms, suspensions predominate - 5 TN (4.54%), external liquids and therapeutic shampoos are represented by only 1 TN each, i.e. 0.91%. Soft forms are presented in the form of ointments, creams - 5 TN (4.54%) and gels - 3 TN (2.72%).

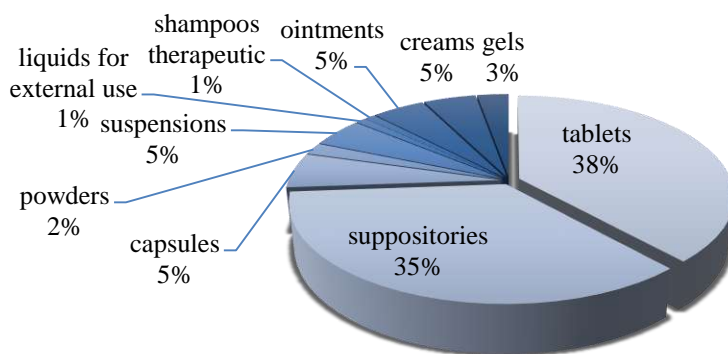


Figure 3 - Segmentation of the assortment by types of drugs in the pharmaceutical market of the RK.

Based on the analysis of the pharmaceutical market of the RK, a macro-contour of APDs was created (Fig. 4), which shows the predominance of mostly imported APDs in the pharmaceutical market of the RK - 90.0% (in particular, Indian -21.81%), in solid DF -79.09% (in particular, tablets -37.27%).

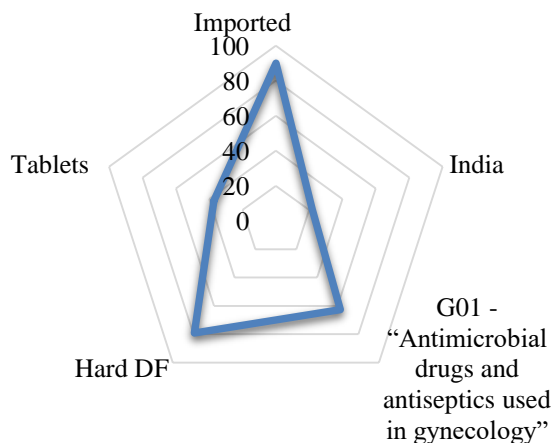


Figure 4 – Macro-contour of APDs registered in the pharmaceutical market of RK

Retail prices of APDs in pharmacies in the RK were analysed by subgroups according to ATC classification, and prices per unit and per course of treatment for various parasitic diseases were examined (Table 3).

Table 3 - Price segmentation of APDs per unit and per course of treatment presented on the territory of the RK

Drug name	Dosage form	Dosage	Manufacturer	Country	Price per drug unit, tenge	Recommendations for use		
						Indications for use	Frequency of application	Price per course of treatment, tenge
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Subgroup P01 (Antiprotozoal drugs)								
Samitol	Film-coated tablets	500 mg No. 4	Kusum Heltker Pvt. Ltd.	INDIA	1835-2305	Trichomonas urethritis and vaginitis	Once - 4 tablets per day	1835-2305
						Amebiasis and acute intestinal giardiasis	Once - 4 tablets per day	1835-2305
						Chronic amoeba bacteria carriers	3 days - 3 tablets per day	5505-6915
						Liver amoebiasis	5 days - 3 tablets per day	7340-9220
						Giardiasis	Once - 4 tablets per day	1835-2305
Orgil	Film-coated tablets	500 mg No. 10	Kusum Heltker Pvt. Ltd.	INDIA	1700-2505	Acute trichomoniasis	Single dose - 3 tablets in the evening orally	1700-2505
						Chronic trichomoniasis	5 days - 2 tablets per day	1700-2505
						Acute amoebiasis	3 days - 3 tablets per day	1700-2505
						Chronic amoebiasis	5-10 days - 2 tablets per day	3400-5010
						Giardiasis	1-2 days: 4 tablets per day	1700-2505
Seknidox	Film-coated tablets	1 g No. 2	"World Medicine Ilach San. ve Tij. A.Sh."	TURKEY	2465-2890	Urogenital trichomoniasis	Once - 2 tablets once per day or in two doses	2465-2890
						Acute intestinal amoebiasis	Single dose - 2 tablets once per day or in two doses with an interval	2465-2890
						Chronic intestinal amoebiasis	3 days - 1.5 tablets per day	7395-8670
						Hepatic amoebiasis	5 days - 1.5 tablets per day	9860-11560
						Giardiasis	Once - 2 tablets once per day or in two doses	2465-2890
Immard	Film-coated tablets	200 mg No.30	Ipca Laboratories Limited	INDIA	3475-4720	Treatment of rheumatoid arthritis	Once - 3 tablets per day	1160-1574
						Prevention of Lucite	15 days - 2 tablets per day	3475-4720
Ozol	Film-coated tablets	500 mg No.10	Lincoln Pharmaceutical Ltd.	INDIA	855-1060	Acute trichomoniasis	Once - 3 tablets in the evening	855-1060
						Trichomoniasis	5 days - 1 tablet 2 times per day	855-1060
						Amoebic dysentery	3 days - 3 tablets per day in the evening	855-1060
						Other forms of amoebiasis	5-10 days - 1 tablet 2 times per day	1710-2120
						Giardiasis	1-2 days - 3 tablets	855-1060

Trichopolum	Tablets	250 mg No.20	Pharmaceutical plant Polpharma JSC	POLAND	835 - 1510		per 1 dose in the evening		
						Amebiasis	7 days – 6 tablets per day, divided into 3 doses	1670-3020	
						Trichomoniasis	10 days – 1 tablet 2 times per day	835 - 1510	
						Giardiasis	5 days - 1 tablet 3 times per day	835 - 1510	
Ornicap	Film-coated tablets	250 mg No.20	Nobel Almaty Pharmaceutical Factory	KAZAKHSTAN	1685 – 2125		Acute trichomoniasis	Once - 6 tablets per day in the evening	842-1062
							Chronic trichomoniasis	5 days – 2 tablets 2 times per day	1685 – 2125
							Amoebic dysentery	3 days - 6 tablets per day in the evening	1685 – 2125
							Other forms of amebiasis	5-10 days - 2 tablets 2 times a per day	3370-4250
							Giardiasis	1-2 days - 6 tablets per day in the evening	1685 – 2125
							Nonspecific vaginitis	7 days - 2 tablets 2 times per day	3370-4250
Ornicap	Film-coated tablets	500 mg No.10	Nobel Almaty Pharmaceutical Factory	KAZAKHSTAN	1685– 2125		Acute trichomoniasis	Once - 3 tablets per day in the evening	1685 – 2125
							Chronic trichomoniasis	5 days – 1 tablet 2 times per day	1685 - 2125
							Amoebic dysentery	3 days - 3 tablets per day in the evening	1685 – 2125
							Other forms of amebiasis	5-10 days - 1 tablet 2 times per day	3370-4250
							Giardiasis	1-2 days - 3 tablets per day in the evening	1685 – 2125
							Nonspecific vaginitis	7 days – 1 tablet 2 times per day	3370-4250
Ornimedes	Film-coated tablets	500 mg No.20	Rubicon LLC	BELARUS	3200-4040		Trichomoniasis	1 day - 3 tablets in the evening	1600-2020
							Trichomoniasis	5 days - 2 tablets per day	1600-2020
							Amoebic dysentery	3 days - 3 tablets in the evening	1600-2020
							Other forms of amoebiasis	5-10 days - 2 tablets per day	3200-4040
							Giardiasis	1-2 days - 3 tablets 1 time in the evening	1600-2020
Ornisid	Film-coated tablets	250 mg No.20	ABDI IBRAHIM	TURKEY	2310-3055		Acute trichomoniasis	Once - 6 tablets in the evening orally	1155-1527
							Trichomoniasis	5 days – 4 tablets per day (2 in the morning, 2 in the evening orally)	2310-3055
							Amoebic dysentery	3 days - 6 tablets single dose in the evening orally	2310-3055

						Other forms of amoebiasis	5-10 days - 4 tablets per day (2 in the morning, 2 in the evening orally)	4620-6110
						Giardiasis	1-2 days - 6 tablets single dose in the evening orally	2310-3055
Ornisid forte	Film-coated tablets	500 mg No.10	ABDI IBRAHIM	TURKEY	2620-3200	Trichomoniasis	Single dose - 3 tablets orally	2620-3200
						Trichomoniasis	5 days - 2 tablets per day (1 in the morning, 1 in the evening)	2620-3200
						Amoebic dysentery	3 days - 3 tablets 1 time per day in the evening	2620-3200
						Other forms of amebiasis	5-10 days - 1 tablet 2 times per day (1 in the morning and 1 in the evening)	5240-6400
						Giardiasis	1-2 days - 3 tablets 1 time per day in the evening	2620-3200
						Giardiasis	5-10 days - 2 times per day (1 in the morning and 1 in the evening)	5240-6400
Subgroup PO2 (Anthelmintic drugs)								
Intazol	Oral suspension	10 ml No.1 bottle	Lincoln Pharmaceutical Ltd	INDIA	1390-1850	Ascariasis, trichuriasis	Single dose - 10 ml suspension	1390-1850
						Enterobiasis (pinworms)	Single dose - 10 ml suspension	1390-1850
						Strongyloidiasis (intestinal eel)	3 days - 10 ml suspension 1 time per day	4170-5550
						Trichinosis	7-10 days - 10 ml of suspension 1 time per day	13900-18500
Nemozol	Film-coated tablets	400 mg No.1	Ipka Laboratories Limited	INDIA	1320-3375	Enterobiasis	Single dose - 1 tablet 1 time per day	1320-3375
						Ascariasis, Hookworm, Trichocephalosis	Single dose - 1 tablet 1 time per day	1320-3375
						Trichinosis	10-15 days - 1 tablet two times per day	39600-101250
Zentel	Tablets	400 mg No.1	GlaxoSmithKline Consumer Healthcare South Africa (Pty) Limited	THE REPUBLIC OF SOUTH AFRICA (South Africa)	1100-1830	Pinworms	Single dose - 1 tablet 1 time per day	1100-1830
						Ascariasis, Hookworm, Trichocephalosis	Single dose - 1 tablet 1 time per day	1100-1830
						Strongyloidiasis, Taeniasis (associated with other concomitant parasitoses)	3 days - 1 tablet 1 time per day	3300-5490
						Giardiasis	5 days - 1 tablet 1 time per day	5500-9150
						Trichinosis	10 - 15 days - 1 tablet 2 times per day	33000 - 54900

Andazol	Film-coated tablets	200 mg No.40	Biopharma Ilac San. ve Tij. A.Sh.	TURKEY	9700-11990	Enterobiasis, hookworm disease, necatoriasis, ascariasis, trichuriasis	Single dose - 2 tablets 1 time per day	2425-2997
						Strongyloidiasis, taeniasis	3 days - 2 tablets 1 time per day	2425-2997
						Clonorchiasis	3 days - 2 tablets 2 times per day	4850-5995
						Giardiasis	5 days - 2 tablets 1 time per day	2425-2997
						Cystic echinococcosis	28 days - 1.5 tablets 2 times per day	19400-23980
						Alveolar echinococcosis	28 days - 1.5 tablets 2 times per day	19400-23980
						Trichinosis	5-10 days - 2 tablets 2 times per day	9700-11990
Nemozol	Oral suspension	100 mg /5 ml 20 ml	Ipka Laboratories Limited	INDIA	1340-1450	Ascariasis, trichuriasis (whipworm)	Single dose - 20 ml per day	1340-1450
						Enterobiasis (pinworms)	Single dose - 20 ml per day	1340-1450
						Strongyloidiasis (intestinal eel)	3 days - 20 ml per day	4020-4350
						Trichinosis	7 - 10 days - 40 ml per day in 2 doses приема	26800-29000
						Toxocariasis	10 days - 40 ml per day in 2 doses	26800-29000
						Giardiasis, opistochochosis	3 days - 20 ml 1 time per day	4020-4350
Levamisole-TK	Pills	50 mg No.2	TK Pharm Aktobe	KAZAKHSTAN	552	Ascariasis, necatoriasis, hookworm disease	Once 1.5-2 tablets	552
Levamisole-TK	Pills	150 mg No.1	TK Pharm Aktobe	KAZAKHSTAN	545-750	Ascariasis, necatoriasis, hookworm disease	Once 1 tablet	545-750
Gelminorm 400	Chewable tablets	400 mg No.1	ZIM LABORATORIES LIMITED	INDIA	750	Echinococcosis of the bladder	28 days - 1.5 tablets daily, divided into two doses	31500
						Alveolar echinococcosis	28 days - 1.5 tablets daily, divided into two doses	31500
Pirantel	Oral suspension	250 mg /5 ml 15 ml	Pharmaceutical plant Polpharma JSC	POLAND	880 - 1100	Enterobiasis and ascariasis	Single dose - 15 ml (750 mg) per day	880 - 1100
						Hookworm	3 days - 30 ml (1500 mg) per day	5280 - 6600
Pirantel	Tablets	250 mg No.3	Pharmaceutical plant Polpharma JSC	POLAND	680 - 840	Ascariasis, enterobiasis	Single dose - 3 tablets per day	680 - 840
Gelmadol	Film-coated tablets	200 mg No.2	"World Medicine Ilach San. ve Tij.	TURKEY	2440 - 2980	Cystic or alveolar echinococcosis	28 days - 2 tablets 2 times per day	136640 - 166880
						Trichinosis	6 days - 2 tablets 2 times per day	29280 - 35760

Albezol	Tablets	400 mg No.1	A.Sh." Nobel Almaty Pharmaceutical Factory	KAZAKH STAN	1245 - 1605	Pinworm	Single dose - 1 tablet per day	1245 - 1605
						Ascariasis, Hookworm, Trichocephalosis	Single dose - 1 tablet per day	1245 - 1605
						Eel intestinalis, Taeniasis	3 days - 1 tablet per day	3735 - 4815
						Giardiasis	5 days - 1 tablet per day	6225 - 8025
						Trichinosis	10-15 days - 1 tablet 2 times per day	37350 - 48150
Decaris	Tablets	150 mg No.1	Gedeon Richter Romania A.O.	ROMANIA	790 - 990	Gastrointestinal helminthiasis	Single dose - 1 tablet per day	790 - 990
Decaris	Tablets	50 mg No.2	Gedeon Richter Romania A.O.	ROMANIA	865 - 1045	Gastrointestinal helminthiasis	Single dose - 3 tablets per day	865 - 1045
Vermox	Tablets	100 mg No.6	Gedeon Richter Romania A.O.	ROMANIA	1080 - 1950	Enterobiasis	Single dose - 1 tablet per day	1080 - 1950
						Ascariasis, trichuriasis, hookworm and mixed parasitic infections	3 days - 2 tablets 2 times per day	2160-3900
Zentel	Oral suspension	4% 10 ml	Aspen Bad Oldesloe GmbH	GERMANY	990 - 1450	Enterobiasis	Single dose - 1 bottle 10 ml 4%	990 - 1450
						Ascariasis, Hookworm, Trichocephalosis	Single dose - 1 bottle 10 ml 4%	990 - 1450
						Strongyloidiasis Taeniasis (with associated parasitic diseases)	3 days - 1 bottle 10 ml 4% per day	2970 - 4350
						Giardiasis	5 days - 1 bottle 10 ml 4% per day	4950 - 7250
						Trichinosis	10-15 days - 1 bottle of 10 ml 4% 2 times per day	29700-43500
Helmintox	Film-coated tablets	250 mg No.3	Innotera Shuzi	FRANCE	780-1075	Enterobiasis and ascariasis	Single dose - 3 tablets per day	780-1075
						Hookworm infection	3 days - 6 tablets in two doses per day	4680 - 6450
Helmintox	Oral suspension	125 mg /2,5 ml 15 ml	Tepene Pharma and Cosmetics	FRANCE	975-1560	Enterobiasis and ascariasis	Single dose - 15 ml per day in one dose	975-1560
						Hookworm infection	3 days - 30 ml per day in one dose	5850 - 9360
Subgroup PO3 (Preparations for the destruction of ectoparasites (including scabies mites), insecticides and repellents)								
Benzyl benzoate	Ointment for external use	20% 25 g	"Altaivitamins"	RUSSIA	190-1900	Scabies	4 days	190-1900
Simple sulfur ointment - TK	Ointment for external use	33,3% 25g	Pharmacy 2010	KAZAKH STAN	105-150	Scabies	5 days - 2-3 times per day	105-150

REMOV	Liquid for external use	4 % 50 ml	Kusum Heltker Pvt. Ltd.	INDIA	1320-1635	Pediculosis	Single dose	1320-1635
Anti-Bit	Treatment shampoo	4 mg/ml 150 ml	Pharmag Amabala zh San. ve Tij A.O.	TURKEY	1220	Pediculosis	Single dose	1220
Pedex	Solution for external use	0,5% 60 ml	LMP	LATVIA	1450 - 2089	Pediculosis	Single dose	1450 - 2089
Permethrin ointment with bactericide	Ointment for external use	40 mg	LMP	LATVIA	910 - 1200	Scabies	Leave for 24 hours, up to 5 times with an interval of 1-2 days	910 - 1200
Benzyl benzoate Grindeks	Ointment for external use	200 mg 30g	Tallinn Pharmaceutical Plant	ESTONIA	1900-2150	Scabies	5 days - 1 time per day	1900-2150
Pedex	Gel for external use	0,5% 40 g	LMP	LATVIA	1235-3100	Pediculosis	Single dose	1235-3100
Sulfuric ointment	Ointment	33,3% 25 g	Shansharov-Farm	KAZAKHSTAN	50-100	Scabies	7-10 days – 1 time per day	200-400
Subgroup G01 (Antimicrobials and antiseptics used in gynecology)								
KLOFAN	Vaginal suppositories	500 mg No.1	Kusum Heltker Pvt. Ltd.	INDIA	1700-2105	Vulvovaginal candidiasis, trichomoniasis	Single dose – 1 time in the evening	1700-2105
Candide B	Vaginal gel	1% 15 g	Glenmark Pharmaceuticals Ltd.	INDIA	2230-2665	Dermatomycosis, Athlete's foot, Dermatitis	3-4 weeks - 2-3 times a day	2230-2665
Candide - B6	Vaginal tablets	100 mg No.6	Glenmark Pharmaceuticals Ltd.	INDIA	1050-1420	Vulvovaginal candidiasis	6 days – 1 tablet once a day	1050-1420
GINEX	Vaginal suppositories	500/100 mg No.14	Kusum Heltker Pvt. Ltd.	INDIA	3330-3950	Vulvovaginal candidiasis, bacterial vaginosis, trichomonas vaginitis	7 days – 2 times per day	3330-3950
GINEX Forte	Vaginal suppositories	750/200 mg No.7	Kusum Heltker Pvt. Ltd.	INDIA	3695-4235	Vulvovaginal candidiasis, bacterial vaginosis, trichomonas vaginitis	7 days – 1 time per day	3695-4235
DERMAZOL	Vaginal suppositories	400 mg No.10	Kusum Heltker Pvt. Ltd.	INDIA	1870-2060	Acute candidiasis	3-5 days – 1 time per day	935-1030
						Chronic candidiasis	10 days – 1 time per day	1870-2060
MISTOL	Vaginal	500 mg	Kusum	INDIA	1135-	Trichomonas	10 days – 1 time per	1135-1375

	suppositories	No. 10	Heltker Pvt. Ltd.		1375	vaginitis	day	
						Nonspecific vaginitis	7 days – 1 time per day	1135-1375
Ovumix	Vaginal suppositories	500 mg No.6	Laboratorio Elea Phoenix S.A.	ARGENT I-NA	5460-6040	Vulvitis, vaginitis, vulvovaginitis, cervicovaginitis, candidiasis, leukorrhea	5-10 days – 1 time per day	10920-12080
Clotrim	Vaginal tablets	100 mg No.10	Protech Biopharma Pvt. Ltd.	INDIA	570-760	Vulvovaginal candidiasis, trichomoniasis	6-7 days – 1 time per day	570-760
METROMIKON FORTE	Vaginal suppositories	750 mg/mg No.7	PHARMA PRIM	THE REPUBLIC OF MOLDOVA	3355-4320	Vaginal candidiasis, Trichomonas, vulvovaginitis, bacterial vaginosis, vaginitis	7 days – 1 time per day	3355-4320
Metromicon	Vaginal suppositories	100 mg No.10	PHARMA PRIM	THE REPUBLIC OF MOLDOVA	1625-2240	Trichomonas vaginitis and urethritis, vaginal candidiasis	10 days– 1 time per day	1625-2240
Clindabiox	Vaginal suppositories	100 mg No.3	PHARMA PRIM	THE REPUBLIC OF MOLDOVA	3445-4480	Bacterial vaginosis	3 days – 1 time per day	3445-4480
Vagid-CL	Vaginal suppositories	100 mg No.3	BLISS GVS PHARMA LTD	INDIA	2020-2580	Acute vaginitis	3 days – 1 time per day	2020-2580
						Bacterial vaginitis	3 days – 1 time per day	2020-2580
						Trichomoniasis	3 days – 1 time per day	2020-2580
						Nonspecific vaginitis	3 days – 1 time per day	2020-2580
Ecofucin AVVA	Vaginal suppositories	100 mg No.6	JSC "AVVA RUS"	RUSSIA	2890	Candidiasis vaginitis, vulvitis, vulvovaginitis	3-6 days – 1 time per day	2890
Metrogil Plus	Vaginal gel	50 g	Unique Pharmaceutical Laboratories (a division of J.B. Chemicals and Pharmaceuticals Ltd.)	INDIA	4500	Bacterial vaginosis, candidal vulvitis and vulvovaginitis, trichomoniasis.	5 days – 1 suppository 2 times per day	4500
Nystatin	Vaginal suppositories	500 000 U No.10	PHARMA PRIM	THE REPUBLIC OF MOLDOVA	505-685	Candidiasis of the mucous membranes	10-14 days – 1 suppository 2 times per day	1010-1370
Aquidin	Vaginal tablets (pessaries)	200 mg No.10	Akriti Pharmaceuticals Pvt. Ltd.	INDIA	1500-2110	Acute vaginitis	7 days – 1 suppository 2 times per day	1500-2110
						Chronic and	14 days – 1	3000-4220

						subacute vaginitis	suppository 1 time per day	
Primaflungin	Vaginal suppositories	100 mg No.3	PHARMA PRIM	THE REPUBLIC OF MOLDOVA	2000 - 2390	Vaginitis, vulvitis, vulvovaginitis	3-6 days - 1 suppository 1 time per day	4000-4780
Candisilk	Vaginal cream	2% 20 g	Pharma Wernigerode GmbH	GERMANY	2475-2810	Inflammatory fungal diseases of the vagina	3 days - 5 g per day	2475-2810
KM - Kalefit®	Suppositories	1,86 g No.10	PC "Firm "KYZYLMAI"	KAZAKHSTAN	1000-1625	Colpitis, cystitis, urethritis	10-15 days - 1 suppository 2 times per day	2000-3250
KM-Metrofit®	Suppositories	1,86 g No.10	PC "Firm "KYZYLMAI"	KAZAKHSTAN	1140-1770	Colpitis, cervicitis, erosion, cystitis, prostatitis	10-15 days - 1 suppository 2 times per day	2000-3250
Exagin	Vaginal tablets	750 mg No.7	MERKEZ Laboratory Pharmaceutical and Trade Co.	TURKEY	3360-4790	Vaginal candidiasis, bacterial vaginitis, mixed vaginal infections	7 days - 1 tablet per day	3360-4790
KLOFAN	Cream	10% 7 g	Kusum Heltker Pvt. Ltd.	INDIA	1450-1820	Candidal vaginitis	Single dose - 5 g	1450-1820
CHLORHEXIDINE EFFECT	Vaginal suppositories	16 mg No.10	PrJSC Lekhim-Kharkiv	UKRAINE	2145-3200	Venereal diseases; bacterial vaginosis, colpitis, cervical erosion.	7-10 days - 1 suppository 2 times per day	4290-6400
Limenda	Vaginal suppositories	750 mg/200 mg No. 7	WORLD MEDICAL ILACH SAN. WE TIJ. A.Sh.	TURKEY	3380-3910	Vulvovaginitis, bacterial vaginosis and mixed vaginal infections	7 days - 1 suppository per day	3380-3910
Macmiror Complex	Vaginal Cream	30 g	Doppel Pharmaceuticals S.r.l.	ITALY	15630	Vulvovaginal infections	8 days - 2.5 g 1 time per day	15630
Macmiror Complex	Vaginal capsules	200000 iu +500 mg No.8	Catalent Itali S.P.A	ITALY	7145-9050	Vulvovaginal infections	8 days - 1 capsule per day	7145-9050
Macmiror	Film-coated tablets	200 mg No.20	Doppel Pharmaceuticals S.r.l.	ITALY	7455-8820	Vulvovaginal infections	7 days - 1 tablet 3 times per day	7455-8820
						Urinary tract infections	7-14 days - 2 tablets 3 times per day	29820-35280
						Intestinal amoebiasis	10 days - 2 tablets 3 times per day	22365-26460
						Giardiasis	7 days - 2 tablets 3 times per day	14910-17640
Polygynax	Vaginal capsules	35000 IU +35000 IU +100000 IU No. 12	Swiss Keps AG	SWITZERLAND	2390-3100	Vaginitis, bacterial vaginosis	12 days - 1 capsule per day	2390-3100

Livarol	Vaginal suppositories	400 mg No.5	JSC "Nizhpharm"	RUSSIA	3180 - 3690	Acute vaginal candidiasis	3-5 days – 1 suppository per day	3180 - 3690
						Chronic vaginal candidiasis	10 days – 1 suppository per 1 day	6360-7380
Hexicon	Vaginal suppositories	100 mg / 16 mg No.10	JSC "Nizhpharm"	RUSSIA	3375-4490	Bacterial vaginosis, colpitis, cervical erosion	7-10 days – 1 suppository 2 times per day	6750-8980
Depanthol	Vaginal suppositories	100 mg / 16 mg No.10	JSC "Nizhpharm"	RUSSIA	3920-5185	Bacterial vaginosis, cervical erosion, acute and chronic vaginitis	7-10 days – 1 suppository 2 times per day	7840-10370
Miconaz	Vaginal capsules	400 mg No.3	Medical Union Pharmaceuticals	EGYPT	1520-1680	Candidiasis	14 days – 1 suppository per 1 day	7600-8400
Sertazol	Vaginal suppositories	300 mg No.1	Rubicon LLC	BELARUS	1905-2205	Vulvovaginal candidiasis	Single dose - 1 suppository per day	1905-2205
ANTIBACT	Vaginal tablets	10 mg No.6	Nobel Almaty Pharmaceutical Factory	KAZAKHSTAN	1550-1950	Bacterial vaginosis	6 days – 1 tablet 1 time per day	1550-1950
KLION - D	Vaginal tablets	100 mg No.10	Gideon Richter	HUNGARY	1900-2280	Trichomoniasis	10 days – 1 tablet 2 times per day	3800-4560
						For fungal infection	10 days – 1 tablet 1 time per day	1900-2280
Clotrimazole	Vaginal tablets	100 mg No.6	Borshchegovsky CPP SPC	UKRAINE	550-650	Candidal vaginitis	3 days - 1 tablet 2 times per day	550-650
Femilex	Vaginal suppositories	100 mg No.10	JSC "Nizhpharm"	RUSSIA	2540-2800	Bacterial vaginosis	10 days – 1 suppository 1 time per day	2540-2800
Pimafucin	Vaginal suppositories	100 mg No.3	Temmler Italia S.r.L	ITALY	2770-3490	Candidal vaginitis	3–6 days - 1 suppository 1 time per day	5540-6980
Nagin	Vaginal suppositories	16 mg No.10	Rubicon LLC	BELARUS	1800-3110	Bacterial vaginosis	10 days - 1 suppository 2 times per day	3600-6220
Vagil	Powder	10 g No.10	Medical Union Pharmaceuticals	EGYPT	1500-1940	Irritation, itching of the genitourinary organs, burning sensation	5 days – 1 sachet 2 times per day	1500-1940
KLOFAN	Vaginal suppositories	500 mg No.1	Kusum Heltker Pvt. Ltd.	INDIA	1780-2000	Vulvovaginal candidiasis, trichomoniasis	Single dose – 1 suppository per day	1780-2000
BANBACT	Vaginal suppositories	100 mg No.3	Kusum Heltker Pvt. Ltd.	INDIA	3370-3980	Bacterial vaginosis	3-6 days - 1 suppository per day	6740-7960
Natatsin	Vaginal suppositories	100 mg No.6	Rubicon LLC	BELARUS	3740-4170	Candidal vaginitis	3-6 days - 1 suppository per day	7480-8340
Terzhinan	Vaginal tablets	65000 units+ 100000 units + 3 mg +200 mg No.10	Sofartex	FRANCE	3270-3750	Trichomoniasis, Candidal vaginitis	10 days – 1 tablet per day	3270-3750

Clomesol	Vaginal suppositories	150 mg+500 mg +200 mg No.10	PHARMAPRIM	THE REPUBLIC OF MOLDOVA	1850-3200	Acute vaginitis	6-8 days – 1 suppository 2 times per day	3700-6400
						Chronic vaginitis	8-10 days - 1 suppository per day	1850-3200
METROMIKON-NEO	Vaginal suppositories	500 mg + 100 mg No.14	PHARMAPRIM	THE REPUBLIC OF MOLDOVA	2750-3990	Vulvovaginal candidiasis, bacterial vaginosis, trichomonas vaginitis	7 days - 1 suppository 2 times per day	2750-3990
Ornisid	Vaginal tablets	250 mg No.20	ABDI IBRAHIM	TURKEY	2290-2800	Amebiasis	3 days – 2 tablets 2 times per day	2290-2800
						Giardiasis	Single dose – 2 tablets 3 times per day	1145-1400
						Trichomoniasis	5 days – 2 tablets 2 times per day	2290-2800
Vagil-ShF	Powder	10 g	Shansharov-Farm	KAZAKHSTAN	165-1700	Irritation, itching of the genitourinary organs, burning feeling	1-2 times per day	165-1700
Clotrimazole	Vaginal suppositories	100 mg No.6	PHARMAPRIM	THE REPUBLIC OF MOLDOVA	410-900	Candidal vaginitis	3 days – 2 suppositories 2 times per day	410-900
Povidone-iodine	Vaginal suppositories	200 mg No.14	PHARMAPRIM	THE REPUBLIC OF MOLDOVA	1500-2070	Acute vaginitis	7 days - 1 suppository 2 times per day	1500-2070
						Subacute and chronic vaginitis	14 days - 1 suppository 1 time per day	1500-2070
Kandibene	Vaginal tablets	100 mg No. 6	MEDA Manufacturing GmbH	GERMANY	1085-1420	Candidiasis vulvovaginitis, trichomoniasis	3 days – 1 tablet 2 times per day	1085-1420
Kandibene	Vaginal tablets	200 mg No.3	MEDA Manufacturing GmbH	GERMANY	1100-1350	Candidiasis vulvovaginitis, trichomoniasis	3 days – 1 tablet 1 time per day	1100-1350
Zalain	Vaginal suppositories	300 mg No.1	Trommsdorff GmbH and Co.(Germany) under license from Ferrer International A.O.	GERMANY	2780-3140	Vaginal candidiasis	Single dose - 1 suppository per 1 day	2780-3140
Miconazole	Vaginal suppositories	100 mg No.7	PHARMAPRIM	THE REPUBLIC OF MOLDOVA	875-1255	Vaginal candidiasis	7 -14 days – 1 suppository 1 time per day	875-1255
Metronidazole	Vaginal suppos	500 mg No.10	PHARMAPRIM	THE REPUBLIC	545-660	Trichomonas vaginitis and	10 days – 1 suppository 2 times	545-660

	itories			C OF MOLDO VA		urethritis	per day	
Trichopolum	Vaginal tablets	250 mg No.20	Pharmaceutical plant "Polpharma" JSC	POLAND	890-1120	Amebiasis	7 days – 2 tablets 3 times per day	1780-2240
						Trichomoniasis	10 days – 2 tablets 1 time per day	890-1120
						Giardiasis	5 days – 1 tablet 3 times per day	890-1120
						Nonspecific vaginitis	7 days – 2 tablets 2 times per day	890-1120
Clotrimazole	Vaginal tablets	100 mg No.6	Delpharm Poznan Spolka Akcyjna	POLAND	470-660	Candidal vaginitis	3 days – 1 tablet 2 times per day	470-660
Lomexin	Vaginal capsules	600 mg No.1	CATALANT ITALI S.P.A.	ITALY	2400-2950	Candidiasis of the vulva and vagina	Single dose - 1 capsule 1 time per day	2400-2950
Lomexin	Vaginal capsules	200 mg No.3	CATALANT ITALI S.P.A.	ITALY	2870-3404	Candidiasis of the vulva and vagina	3 days - 1 capsule 1 time per day	2870-3404
Lomexin	Cream	2% 30 g	Recordati Chemical and Pharmaceutical Industry S.P.A.	ITALY	2330-2880	Candidiasis of the vulva and vagina	7 days - 5 g 1 time per day	2330-2880
Lomexin	Cream	2% 78 g	Recordati Chemical and Pharmaceutical Industry S.P.A.	ITALY	3060-3750	Candidiasis of the vulva and vagina	7 days - 5 g 2 times per day	3060- 3750
Lomexin	Vaginal capsules	1000 mg No.1	CATALANT ITALI S.P.A.	ITALY	3330-3980	Candidiasis of the vulva and vagina	Single dose - 1 capsule 1 time per day	3330-3980
Betadine	Vaginal suppositories	200 mg No.7	CJSC "EGIS Pharmaceutical Plant"	HUNGARY	1815-2310	Acute and chronic vaginitis, bacterial vaginosis, trichomoniasis	7 days - 1 suppository 1 time per day	1815-2310

The results of the analysis showed a wide enough range of prices per unit from 50 tg to 15,630 tg, and the range of prices per course of treatment from 105 tg to 166,880 tg, indicating the availability of medicines for different segments of the population. The gradation of prices by subgroup is shown below:

- the cost of drugs per unit of subgroup P01 ranges from 835 tg to 4,720 tg, for a course of treatment from 835 tg to 11,560 tg;
 - the cost of drugs per unit of subgroup P02 - from 545 tg to 11,990 tg, for a course of treatment - from 545 tg to 166,880 tg;
 - the cost of drugs per unit of subgroup P03 - from 50 tg to 3,100 tg, for a course of treatment - from 105 tg to 3,100 tg;
 - the cost of drugs per unit of subgroup G01 - from 165 tg to 15,630 tg, for a course of treatment - from 410 tg to 35,280 tg.
- Price segmentation allowed distributing the drugs presented on the market into low, medium and high price segments, which is appropriate for identifying the availability of drugs for the prevention and treatment of parasitic diseases (Table 4).

Table 4 - Price segmentation and liquidity ratio indicators of APDs presented on the pharmaceutical market of the RK

ATC subgroup of APD	APD unit cost segment, tg	Range of APD unit cost segment, tg	Number of TM of individual APDs	Share, %	Price liquidity ratio C_{liq}
1	2	3	4	5	6
P01 - "Antiprotozoal drugs"	Low	835-2130	7	58,3	4,7
	Average	2130-3425	3	25,0	
	High	3425-4720	2	16,7	
	Total	-	12	100	
P02 - "Anthelmintic drugs"	Low	545-4360	18	90	21
	Average	4360-8175	1	5	
	High	8175-11990	1	5	
	Total	-	20	100	
P03 - "Preparations for the destruction of ectoparasites (including scabies mites), insecticides and repellents"	Low	50-1067	2	22,2	61
	Average	1067-2084	6	66,7	
	High	2084-3100	1	11,1	
	Total	-	9	100	
G01 - "Antimicrobials and antiseptics used in gynecology"	Low	165-5320	64	92,8	93,7
	Average	5320-10475	4	5,8	
	High	10475-15630	1	1,4	
	Total	-	69	100	

The price segmentation per package unit for subgroups P02 and G01 showed the predominance of preparations in the low price segment: more than 90% for subgroup P01 does not exceed 60% and P03 - 22.2%. The analysis of the medium price segment showed the predominance of preparations for the elimination of ectoparasites, insecticides and repellents. Their share was 66.7%. Among the high-priced products, preparations of subgroup P01 predominate - 16.7%. Segmentation of the cost of APDs for a course of treatment showed that a significant proportion of drugs in each subgroup covered all three price segments, taking into account the frequency of drug use for different diseases. The calculation of the price liquidity coefficient ($C_{liq} = 93.7\%$) showed that during the study period there was significant competition between antimicrobials and antiseptics used in gynaecology.

In order to determine the characteristics and trends in the consumption of APDs by the population of Kazakhstan, in particular the INN subgroup P01 - "Anthelmintics", an analysis of the sales indicators of the above subgroup of drugs in natural and monetary units (in Kazakh and US currencies) was carried out (Figures 5-7).

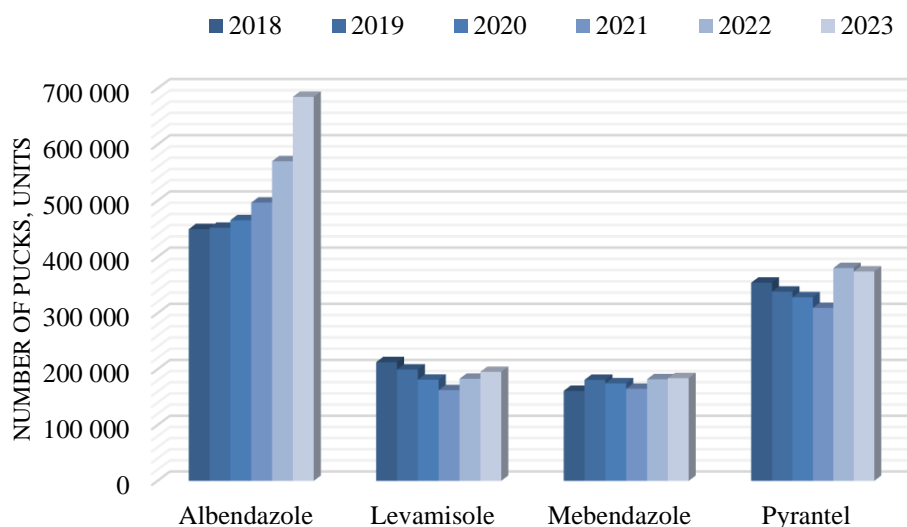


Figure 5 - Dynamics of sales of antihelmintics in physical units

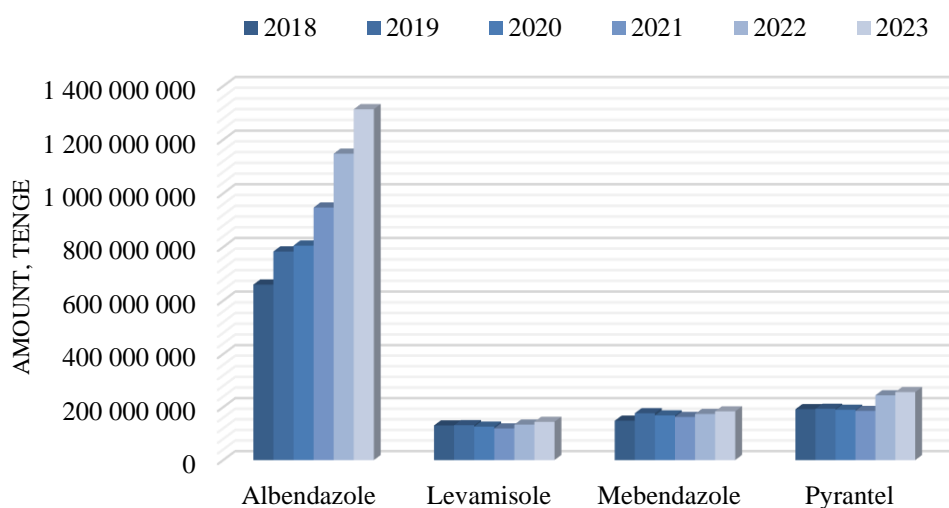


Figure 6 - Dynamics of sales of antihelmintics in monetary terms (Kazakh currency)

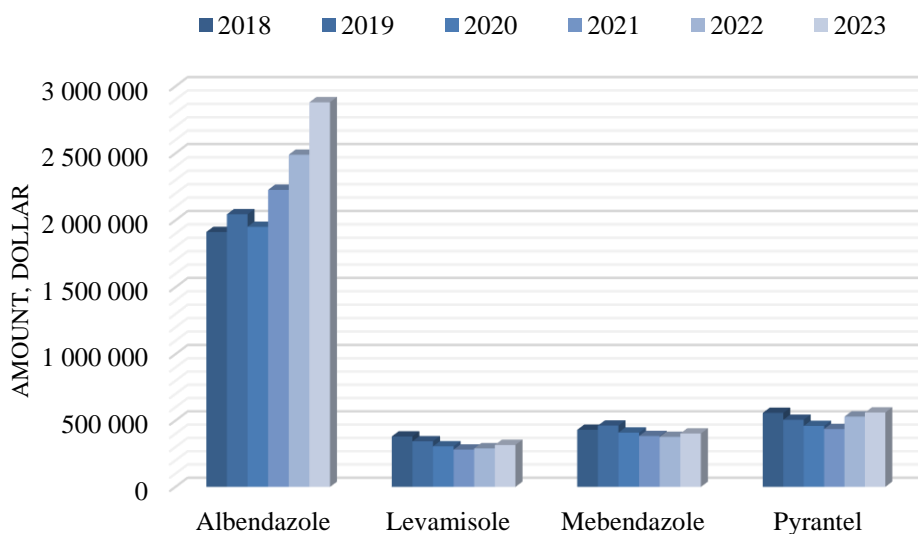


Figure 7 - Dynamics of antihelmintic sales in monetary terms (US currency)

Based on the results of the analysis, it was determined that in terms of physical sales indicators in the period 2018-2023, the leader in this segment is the drug albendazole, the average sales volume of which is almost 500 thousand packages per year,

while monetary indicators showed a dynamic increase in sales of albendazole drugs from 684 million tenge to 1,342 million tenge, due to the low-cost segment and availability of drugs of this group. The analysis of sales of levamisole, mebendazole and pyrantel drugs in physical and monetary terms showed their significant decrease in the period 2018-2021, which was caused by the difficult epidemiological situation in the world, which arose as a result of the spread of diseases caused by the Covid-19 virus among the population.

Discussion. Thus, based on the results of the analysis, it was established that the share of drugs used in the treatment and prevention of parasitic diseases in relation to all registered drugs on the territory of the RK was only 1.49%, with 10% of domestic production, represented by 5 Kazakh pharmaceutical companies. When segmented according to the ATC classification, it was found that a large subgroup was antimicrobial drugs and antiseptics used in gynecology. The analysis of dosage forms showed the predominance of solid dosage forms, with tablets and suppositories being the most convenient for use. The price segmentation per packaging unit showed the predominance of drugs from subgroups P02 and G01 in the low price segment (more than 90%). As a result of the analysis of the sales of the group of anthelmintics, it was established that the leader in terms of physical sales indicators of this segment are albendazole drugs, whose average sales volume is almost 500 thousand packs per year.

The data obtained indicate that domestic manufacturers should pay attention to the production of medicines based on the developments of domestic scientists. On the basis of the School of Pharmacy of S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, extensive scientific research is being carried out on the use of domestic raw materials in the development of new drugs, including those used in the fight against parasitic diseases [28-30].

Conclusion. The analysis of the pharmaceutical products market used for the treatment and prevention of parasitic diseases shows the predominance of imported products. Therefore, one of the most significant tasks of the domestic pharmaceutical industry is import substitution through domestic scientists' developments and the creation of antiparasitic products based on domestic raw materials.

LITERATURE

- 1 Momčilović S, Cantacessi C, Arsić-Arsenijević V, Otranto D, Tasić-Otašević S. Rapid diagnosis of parasitic diseases: current scenario and future needs. *Clin Microbiol Infect.* 2019 Mar;25(3):290-309. doi: 10.1016/j.cmi.2018.04.028. Epub 2018 May 3. PMID: 29730224.
- 2 Hesse AA, Nouri A, Hassan HS, Hashish AA. Parasitic infestations requiring surgical interventions. *Semin Pediatr Surg.* 2012 May;21(2):142-50. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2012.01.009. PMID: 22475120.
- 3 Theel ES, Pritt BS. Parasites. *Microbiol Spectr.* 2016 Aug;4(4). doi: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0013-2015. PMID: 27726821.
- 4 Ji S, Ceylan O, Ma Z, Galon EM, Zafar I, Li H, Hasegawa Y, Sevinc M, Masatani T, Iguchi A, Kawase O, Umemiya-Shirafuji R, Asada M, Sevinc F, Xuan X. Protozoan and Rickettsial Pathogens in Ticks Collected from Infested Cattle from Turkey. *Pathogens.* 2022 Apr 22;11(5):500. doi: 10.3390/pathogens11050500. PMID: 35631021; PMCID: PMC9146054.
- 5 Hunter CA, Whitworth JA. Immune deficiencies and parasitic diseases. *Parasite Immunol.* 2006 Nov;28(11):545-7. doi: 10.1111/j.1365-3024.2006.00919.x. PMID: 17042926.
- 6 World health statistics 2023: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 7 World Health Organization. 2014. World malaria report 2014. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
- 8 On the epidemiological situation regarding parasitic diseases for 2021, Branch "Scientific and Practical Center for Sanitary and Epidemiological Expertise and Monitoring" of the Republican State Enterprise with the right of economic management "National Center for Public Health" of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, 2021. – URL: <https://rkncph.kz/resources/situation/monthly> (accessed 2023-10-10).
- 9 On the epidemiological situation regarding parasitic diseases for 2022, Branch "Scientific and Practical Center for Sanitary and Epidemiological Expertise and Monitoring" of the Republican State Enterprise with the right of economic management "National Center for Public Health" of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, 2022. – URL: <https://rkncph.kz/resources/situation/monthly> (accessed 2023-10-10).
- 10 Prevention of parasitic diseases. Opisthorchiasis., Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare (Rosпотребнадзор), 2022. – URL: <http://pda.04.rospotrebnadzor.ru/index.php/epid-otdel/org/18593-14072023.html> (accessed 2023-10-10).
- 11 Healthcare in the Republic of Belarus: official statistical collection for 2018–2020 — Minsk: Republican Scientific and Practical Center for Medical Technologies, 2019 – 2021.
- 12 Healthcare in the Republic of Armenia: Statistical Committee of the Republic of Armenia, 2021. – URL: <https://armstat.am> (accessed 2023-10-10).
- 13 Health care in the Republic of Armenia: Statistical Committee of the Republic of Armenia, 2022. – URL: <https://armstat.am> (accessed 2023-10-10).
- 14 Health care in the Republic of Kyrgyzstan: National Statistical Committee of the Kyrgyz Republic, 2022. - URL: <https://www.stat.kg> (accessed 2023-10-10).
- 15 I-teka.kz - Antiparasitic agents. – URL: <https://i-teka.kz/almaty> (accessed 2023-10-10).
- 16 "Biosfera". – URL: https://biosfera.kz/about_us (accessed 2023-10-10).
- 17 IQVIA. IQVIA – about us. <https://www.iqvia.com/about-us>. (accessed 2023-12-03).
- 18 Hedenmalm, K., Quinten, C., Kurz, X. et al. A collaborative study of the impact of N-nitrosamines presence and ARB recall on ARB utilization – results from IQVIA™ Disease Analyzer Germany. *Eur J Clin Pharmacol* 79, 849–858 (2023). <https://doi.org/10.1007/s00228-022-03439-3>.
- 19 Pierce SL, Kompaniyets L, Freedman DS, Goodman AB, Blanck HM. Children's rates of BMI change during pre-pandemic and two COVID-19 pandemic periods, IQVIA Ambulatory Electronic Medical Record, January 2018 Through November 2021.

- Obesity (Silver Spring). 2023 Mar;31(3):693-698. doi: 10.1002/oby.23643. Epub 2023 Feb 1. PMID: 36350181; PMCID: PMC9877959.
- 20 Myland, M. et al. (2021). IQVIA Medical Research Data (IMRD). In: Sturkenboom, M., Schink, T. (eds) Databases for Pharmacoepidemiological Research. Springer Series on Epidemiology and Public Health. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-51455-6_4.
- 21 Buletova N.E., Kuzibetskaya G.V., Demicheva E.V., Zlochevsky I.A., Demyanchuk S.N. Statistical methods for studying macroeconomic phenomena and processes: textbook. Volgograd: Publishing house of the Volgograd branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Russian Academy of National Economy and Public Administration, 2014. 320 p.
- 22 Scott, D.W. Sturges' rule. WIREs Comput. Stat. 2009,1, 303–306.
- 23 David P. Doane (1976) Aesthetic Frequency Classifications, The American Statistician, 30:4, 181-183, doi: 10.1080/00031305.1976.10479172
- 24 Berezhnaya L.I., Kolyadov L.V., Tarasenko P.F. Systematization and analysis of statistical information using analytical grouping. The use of variation indicators in the analysis of relationships between characteristics of socio-economic phenomena: a textbook. M.: Publishing house "Oil and Gas" Republican State Institution of Oil and Gas named after I.M. Gubkina, 2014. 30 p.
- 25 Lee M, Choi M. The Determinants of Research and Development Investment in the Pharmaceutical Industry: Focus on Financial Structures. Osong Public Health Res Perspect. 2015 Oct;6(5):302-9. doi: 10.1016/j.phrp.2015.10.013. Epub 2015 Nov 6. PMID: 26730355; PMCID: PMC4677505.
- 26 Kotvitskaya A.A., Lobova I.A. Analysis of price characteristics of neuroprotective drugs presented on the pharmaceutical market of Ukraine // Scientific bulletin of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy. 2013;11(154):32–38.
- 27 Chupandina E.E., Kurolop M.S. Analysis of the economic availability of drugs for the treatment of glaucoma on the pharmaceutical market of the Voronezh region // Scientific bulletin of the Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy. 2012;10(129):191–196.
- 28 Kadyrbay A., Sakipova Z.B., Krishtanova N.A., Ibragimova L.N., Ibrayeva M.B., Sakipov A.E., Bekbolatova E.N., Ridvanov Ch., Sermukhamedova O.V., Adilbek Y., Seiduali T.Y., Anartayeva A.K., Kazim A.U. Development of Optimal Technology for Drying Herbal Medicinal Raw Materials from Autumn Wormwood (*Artemisia serotina* Bunge) Based on Comparative Analysis. Drug development & registration. 2023;12(4):80-90. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4-1578>
- 29 Mamatova, A.S., Korona-Glowniak, I., Skalicka-Wozniak, K. et al. Phytochemical composition of wormwood (*Artemisia gmelinii*) extracts in respect of their antimicrobial activity. BMC Complement Altern Med 19, 288 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2719-x>
- 30 Sakipova, Z.; Giorno, T.B.S.; Bekezhanova, T.; Siu Hai Wong, N.; Shukirbekova, A.; Fernandes, P.D.; Boylan, F. Pharmacological Evaluation of Artemisia cina Crude CO2 Subcritical Extract after the Removal of Santonin by Means of High Speed Countercurrent Chromatography. Molecules 2020, 25, 2728. <https://doi.org/10.3390/molecules25122728>

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.

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

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

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

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

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами. Финансирование – не проводилось.

Author information:

Arshyn Kadyrbai, Master of Technical Sciences, PhD doctoral student, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan, e-mail: karshyn@internet.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5288-6742>.

Ibragimova Liliya Nikolaevna, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Engineering Disciplines and Proper Practices, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan, e-mail: pln_19@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8381-5330>.

Ibrayeva Mariyam Bulatovna, master's student, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan, e-mail: ibraevamb2001@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1916-8084>.

Bekezhanova Tolkyun Slyamovna, PhD, Associate Professor, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan, e-mail: bekezhanova.t@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0000-0002-6088-5002>.

Kuzmina Ruslana Vadimovna, undergraduate student, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan, e-mail: kruslana20031411@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0001-5559-0226>.

Kuzmina Vladislava Vadimovna, undergraduate student, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan, e-mail: woody.adolescent@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0003-5656-0568>.

Bakytkhanova Aiyim Aidoskyzy, undergraduate student, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan, e-mail: aiymbkh@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-9341-2757>.
Satur Abdulaziz Amangeldiuly, undergraduate student, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan, e-mail: saturabdulaziz02@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0007-1432-9850>.
Sakipova Zuriyadda Bektemirovna, Doctor of Pharmacy, Professor, Dean of the School of Pharmacy, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan, e-mail: sakipova.z@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0000-0003-1400-1971>.

Авторлар туралы ақпарат:

Аршын Қадырбай, техника ғылымдарының магистрі, PhD докторанты, С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан, e-mail: karshyn@internet.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5288-6742>.
Ибрагимова Лилия Николаевна, фармацевтика ғылымдарының кандидаты, профессор, инженерлік пәндер және практика кафедрасы, С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан, e-mail: pln_19@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8381-5330>.
Ибраева Мариям Булатовна, магистратура студенті, С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан, e-mail: ibraevamb2001@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1916-8084>.
Бекежанова Толқын Слямовна, медицина ғылымдарының кандидаты, доцент, С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан, e-mail: bekezhanova.t@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0000-0002-6088-5002>.
Кузьмина Руслана Вадимовна, бакалавриат студенті, С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан, e-mail: kruslana20031411@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0001-5559-0226>.
Кузьмина Владислава Вадимовна, бакалавриат студенті, С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан, e-mail: woody.adolescent@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0003-5656-0568>.
Бақытханова Айым Айдосқызы, бакалавриат студенті, С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан, e-mail: aiymbkh@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-9341-2757>.
Сатур Абдулазиз Амангелдіұлы, бакалавриат студенті, С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті.

Информация об авторах:

Аршын Қадырбай, магистр технических наук, докторант PhD, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан, e-mail: karshyn@internet.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5288-6742>.
Ибрагимова Лилия Николаевна, кандидат фармацевтических наук, профессор, кафедра инженерных дисциплин и практик, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Казахстан, e-mail: pln_19@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8381-5330>.
Ибраева Мариям Булатовна, студентка магистратуры, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан, e-mail: ibraevamb2001@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1916-8084>.
Бекежанова Толқын Слямовна, кандидат медицинских наук, доцент, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан, e-mail: bekezhanova.t@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0000-0002-6088-5002>.
Кузьмина Руслана Вадимовна, студентка бакалавриата, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан, e-mail: kruslana20031411@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0001-5559-0226>.
Кузьмина Владислава Вадимовна, студентка бакалавриата, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан, e-mail: woody.adolescent@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0003-5656-0568>.
Бақытханова Айым Айдосқызы, студентка бакалавриата, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан, e-mail: aiymbkh@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-9341-2757>.
Сатур Абдулазиз Амангелдиұлы, студент бакалавриата, Казахский национальный медицинский университет им. С.Д.Асфендиярова

G.K. Kairanova¹, A.T. Mamurova¹, A. Beyatli²¹*al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan*²*University of Health Sciences, Istanbul, Turkey***E-mail: gulzat-amanzholova@mail.ru*ANALYSIS OF THE GEOGRAPHICAL DISTRIBUTION AND MEDICINAL PROPERTIES
OF THE PROMISING TYPE *ZYGOPHYLLUM FABAGO* L.

Resume: Plants are the rich source of bioactive compounds for pharmaceutical production and are widely used in traditional medicine around the world. The use of phytopreparations from medicinal plants for the treatment and prevention of diseases has been a growing trend in recent years due to the combination of therapeutic activity and relative safety of many medicinal products. *Zygophyllum fabago* L. is one of the plant species with potential medicinal properties. The distribution of the medicinal plant *Zygophyllum fabago* L., botanical characteristics, ecological and phytocoenosis features, as well as chemical composition are considered in the scientific research work.

Key words: *Zygophyllum fabago* L., *Zygophyllaceae*, phytochemical composition, geographical distribution, medicinal plants, biodiversity, phytocenology, botany.

Кайранова Г.К.¹, Мамурова А.Т.¹, Бейатлы А.²¹*ал-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық Университеті Алматы, Қазақстан*²*Медицина Ғылымдарының Университеті Стамбул, Түркия***E-mail: gulzat-amanzholova@mail.ru**ZYGOPHYLLUM FABAGO* L. ПЕРСПЕКТИВТІ ТҮРІНІҢ ГЕОГРАФИЯЛЫҚ ТАРАЛУЫН ЖӘНЕ ДӘРІЛІК ҚАСИЕТТЕРІН ТАЛДАУ.

Түйін: Фармацевтикалық өндірісте өсімдіктер биоактивті қосылыстардың көзі болып табылады және бүкіл әлемде дәстүрлі медицинада кеңінен қолданылады. Ауруларды емдеу және алдын алу үшін дәрілік өсімдіктерден жасалған фитопрепараттарды қолдану соңғы жылдары көптеген дәрілік препараттардағы емдік белсенділік пен салыстырмалы қауіпсіздіктің комбинациясы арқасында өсіп келе жатқан үрдіс болып есептелінеді. *Zygophyllum fabago* L. потенциалды емдік қасиеттерімен ерекшеленетін өсімдік түрлерінің бірі болып табылады. Ғылыми зерттеу жұмысында *Zygophyllum fabago* L. дәрілік өсімдігінің таралуы, ботаникалық сипаттамалары, экологиялық және фитоценоздық ерекшеліктері, сонымен қатар химиялық құрамы қарастырылған.

Түйінді сөздер: *Zygophyllum fabago* L., *Zygophyllaceae*, фитохимиялық құрамы, географиялық таралуы, дәрілік өсімдіктер, биоалуантүрлілік, фитоценология, ботаника.

Кайранова Г.К.¹, Мамурова А.Т.¹, Бейатлы А.²¹*Казахский национальный университет имени аль-Фараби Алматы, Казахстан*²*Университет Медицинских Наук Стамбул, Турция***E-mail: gulzat-amanzholova@mail.ru*АНАЛИЗ ГЕОГРАФИЧЕСКОГО РАСПРОСТРАНЕНИЯ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ СВОЙСТВ ПЕРСПЕКТИВНОГО ТИПА
ZYGOPHYLLUM FABAGO L.

Резюме: Растения являются источником биологически активных соединений для фармацевтического производства и широко используются в традиционной медицине во всем мире. Использование фитопрепаратов из лекарственных растений для лечения и профилактики заболеваний является растущей тенденцией в последние годы в связи с сочетанием терапевтической активности и относительной безопасности многих лекарственных средств. *Zygophyllum fabago* L. — один из видов растений с потенциальными лечебными свойствами. В научно-исследовательской работе рассмотрены распространение, ботаническая характеристика, экологические и фитоценозные особенности, а также химический состав лекарственного растения *Zygophyllum fabago* L.

Ключевые слова: *Zygophyllum fabago* L., *Zygophyllaceae*, фитохимический состав, географическое распространение, лекарственные растения, биоразнообразие, фитоценология, ботаника.

Introduction. Kazakhstan is a huge country located in Central Asia. It covers an area of 2 million 715 thousand km², stretches 3000 km from west to east and 1600 km from north to south [1]. Kazakhstan crosses three flat natural and climatic zones from north to south: the forest-steppe, steppe, and desert. The territory of our country is bordered by high mountains in the south and east. This combination of different natural and climatic conditions, and latitudinal and altitudinal zoning explains the diversity of the flora and fauna of the country. The appearance of each landscape is primarily determined by the basis of all life green plants. In Kazakhstan, according to the latest data, there are 5754 species of higher root plants [1]. Kazakh botanists are constantly supplementing it and discovering new species. The rich flora of our country has been serving people since ancient times. The inhabitants of our country have used the beneficial properties of plants in their daily lives. For example, as fuel, as a source of food, in medicine, weaving carpets, making leather goods, obtaining dyes, and, of course, the healing properties of plants have been known for a long time [2-3]. Currently, determining the composition of medicinal

plants and increasing their number is considered one of the most urgent problems because they are known to be cures for a number of diseases, and for this reason, the demand for medicinal plants is also increasing [1].

The supplementing the composition of medicinal plants is one of the most important issues. The demand for medicinal plants is increasing every day. The composition of higher plants has medicinal properties. One of such plant can be called *Zygophyllum fabago* L., commonly known as «Syrian beancaper». Based on scientist data, the plant we are studying has special therapeutic properties [22].

Zygophyllum fabago L. is a perennial herbaceous plant, branched with spreading branches 30-75 cm high. The leaves are oppositely pinnate, with a small shoot at the apex. There are only two leaves, which are oblong-ovate, fleshy, and unequal. The stipules are green, 4-10 mm in length, falling. The flowers are whitish with orange petals at the bottom, and there are five sepals falling. The corolla is white with an orange center; the petals are almost equal to the sepals, measuring 5-8 mm long, obovate, as well as 10 stamens orange. The fruit is a drooping, cylindrical, multi-seeded, five-sided capsule 10 (15) - 40 mm long [11, 34]. The seeds are flattened and yellowish-gray. Grows on salt marshes, hilly sands, and saline loamy soils along the banks of reservoirs, wastelands in oases, in temperate and up to mid-mountain zones. Raw material - whole plant. Buds, roots, and grass (stems, leaves, and flowers) are used for medicinal purposes. Roots are collected in autumn and early spring buds in May, and flowers - in May-June [33].

Nowadays *Zygophyllum fabago* L. is widely used in the following areas: medicinal, collects honey in flower nectar. The plant has antiseptic, anthelmintic, anti-inflammatory, and wound-healing effects [22]. *Zygophyllum fabago* L. plant contains biologically active substances, such as:

- Alkaloid peganine cleanses the body, lowers blood pressure, regulates the cardiovascular system, and relaxes the muscles of the uterus and intestines.
 - Ascorbic acid (vitamin C) helps absorb iron, strengthens immunity, participates in the synthesis of collagen and cartilage tissue, improves the emotional state, and eliminates inflammation.
 - Flavonoids cleanse the body of toxins and slags, improve the functioning of the adrenal glands, prevent the formation of ulcers, protect the veins from varicose veins, have an antispasmodic effect on the muscles, strengthen the walls of blood vessels, prevent the formation of cataracts, reduce the level of cholesterol in the blood, normalize the content of bile, and regulates sugar level.
 - Carotenes - strengthen the immune system, slow down the aging of the body, reduce the risk of infectious diseases, and regulate the work of sweat glands.
 - Saponins - reduce viscosity, and remove mucus from the walls of the respiratory tract, prevent the development of cancer, regulate water-salt exchange, relieve inflammation, and improve the synthesis of corticosteroids.
 - Tannin compounds regulate the functioning of the stomach and intestines, prevent gastrointestinal disorders, accelerate tissue regeneration, and inhibit the effects of pathogenic microflora.
 - Fatty acids - improve the regeneration of cells and tissues, accelerate wound healing processes, increase immunity, remove excess cholesterol from the body, prevent premature aging, prevent the development of cardiovascular diseases, normalize the work of the endocrine system and gonads, activate metabolism, skin, hair, and strengthens nails [21, 37, 40]. (Table-1)
- In folk medicine, the plant is used for bladder diseases, rheumatism, and skin diseases as an anthelmintic, antisyphilitic, and laxative. A decoction of the roots is used for carbuncles, and an ointment made with lamb fat is used as a wound-healing agent. The leaves are used as an anthelmintic, wound-healing, and detoxifying agent; fresh leaves are used like a blister plaster [33].



Picture 1 - *Zygophyllum fabago* L. Plant (Herbarium materials of the collection fund (AA) of the Institute of Botany and Phytointroduction. Almaty, Kazakhstan)

According to the main features of the research work, the goal is to systematically study the botanical, phytocenotic features and distribution areas of the promising medicinal species *Zygophyllum fabago* L., to make an expert opinion on its useful properties.

This article provides an analysis of the distribution of the medicinal plant *Zygophyllum fabago* L. in the world, taking into account different geographical zones, climatic conditions and, as a consequence, potentially medicinal properties depending on the zone of growth.

Methods:

Classical botanical (orientational, ecological-systematic, and ecological-geographical) [5, 6] methods were used in the research process. In the course of the work, the herbarium materials of the collection fund (AA) of the Institute of Botany and Phytointroduction (Almaty, Kazakhstan) were studied (Picture - 1). Fundamental calculations were used to match the

collected materials: Fundamental reports and botanical references, such as the "Flora of Kazakhstan" (1956-1966), "Illustrated guide to plants of Kazakhstan" (1969; 1972), and "Guide to the Plants of Central Asia" (1968-1993) [3-7], were consulted. It was conducted according to Cherepanov (1995) [3-4]. A new scheme of floristic zoning was adopted to show species distributed on the territory of Kazakhstan. Plants were studied using traditional geobotanical research methods [3-4]. Compounds detected in the oil extracted from *Zygophyllum fabago* L. by GC-MS.

The article analyzes current situation in the world using statistics from the *Zygophyllum fabago* L. study. To analyze this issue, the results of previously conducted practical studies were used. Based on this analytical material, prospects for researching *Zygophyllum fabago* L. as a plant raw material for the production of medicines are formulated.

Results. Composition of the saturated and unsaturated carboxylic acids (fatty acids) in *Zygophyllum fabago* L. [35-38].

Table 1 - Comparative composition analysis of the carboxylic acids (fatty acids) in *Zygophyllum fabago* L. in different countries.

Country	Total amino acids Composition of the saturated and unsaturated carboxylic acids (fatty acids) Percent (%)	Name of compound Percent (%)
Kazakhstan	96.51%	Oleic acids 77.1% Linoleic acids 12.8%
Turkey	72.58%	Oleic acids – 21.56% Linoleic acids – 51.02%
Iran	81%	Oleic acids – 12.83% Linoleic acids – 10.62%
The Sultanate of Oman	90%	Oleic acids – 5.81% Linoleic acids – 23.99%

Fatty acids are vital for human health, particularly essential fatty acids, or EFAs. EFAs are essential for proper nutrition. Two examples of these are linoleic and oleic acids, which come from various kinds of oils. A diet with rich essential fatty acids (EFAs) has also been suggested to have various health benefits, such as delaying the onset of inflammatory conditions like rheumatoid arthritis and ulcerative colitis, psoriasis, atopic dermatitis, and cancerous diseases. [39, 40].

Recent research has demonstrated the impact of oleic acids (OA) on human health and illness. In addition to its ability to hasten wound healing, oleic acids is thought to have modulatory effects on a variety of physiological systems. Furthermore, studies have suggested that it may be helpful in the treatment of inflammatory, cancerous, and immunological disorders. Diets with high oleic acids (OA) may enhance the immune response linked to a more effective elimination of pathogens such as bacteria and fungi by interfering with various immune system components, such as neutrophils, lymphocytes, and macrophages [41]. The main idea is that oleic acid, which is present in *Zygophyllum fabago* L. plants that are grown in Kazakhstan, is a valuable and promising raw material for pharmacology.

Discussion. The floral world of our country is rich in various plants, and among them, the role of medicinal plants is special. It is known that 40-50% of many medicines are made on the basis of medicinal plants [3]. There are about 500 types of medicinal plants on the territory of the country.



Picture 2 - Distribution areas of *Zygophyllum fabago* L. in the world

Distribution in Kazakhstan: Uzintubek Western Betpak-Dala, right bank of the river Syr-Darya, Turkestan, Lake Sorkol, Karasu, and Ashchikol. Areal: Widespread in the European part of Russia, Moldova (rarely), Central Asia, Western Siberia, the Far East, and Central Europe [7, 10].

Local areas where this plant grows are shown in yellow on the map, native to: Afghanistan, Bulgaria, China, North-Central, Egypt, Inner Mongolia, Iran, Iraq, Kazakhstan, Krym, Lebanon-Syria, North Caucasus, Pakistan, Palestine, Qinghai, Romania, Sinai, South European Russia, Transcaucasus, Turkey, Turkmenistan, Ukraine, and Xinjiang [32].

The localized areas are shown in green, introduced into: Colorado, France, Idaho, Montana, New Mexico, New York, Sardegna, Spain, Texas, and Washington [32]. (Picture -2)

The plant contains alkaloids: harman - 0.08, harmine - 0.002. Carbohydrates and triterpene saponins were found in the roots: zygophyllosides A, B, C, D, and E; alkaloids: harmane - 0.014, harmine - 0.007, harmol; and tannins, coumarins, phenolic acids,

essential and fatty oils, gum, sulfated saponins [21]. The rhizome contains the alkaloid zygofabagin. Saponins were found in the grass - 6-12.3% [34, 35], triterpenoids in the hydrolyzate - oleic acid, an isomer of dihydromaric acid lactone, pentacyclic triterpene; alkaloids (zygofabagin, harmine, harmol), catechins, and flavonoids. The leaves are contain carbohydrates and related compounds - 0.9% (starch, gum), essential oil, saponins, alkaloids, vitamins C, and K, phenolcarboxylic acid (p-coumaric), coumarins, scopoletin, flavonoids (quercetin, kaempferol), and fatty oil. Glucose was found in leaves and fruits - 0.56%. The plant has laxative, detoxifying, vasodilating, antibacterial, an expectorant, antirheumatic, antiasthmatic, cough, antitumor, antiseptic, anthelmintic, anti-inflammatory, and wound-healing effects [34, 35]. Representatives of classical medicine, traditional healers, and homeopaths appreciated the richness of the composition of *Zygophyllum fabago* L. and actively use it for therapeutic purposes.

In clinical trials, ointment from fresh leaves proved to be effective for carbuncles, dermatoses, and chronic eczema. Aqueous infusion and leaf extract had a vasodilating effect in the experiment.

Conclusions. In conclusion, one of the primary concerns at the interstate level is the wise use and conservation of plant resources. The studies done revealed that all life states occur during a single vegetation period based on data regarding *Zygophyllum fabago* L. cultivation. However, the plant is perennial, it will go through this entire vegetative period again the next year (blooming, flowering, and fruiting). The introduction of beneficial species is seen to be a crucial stage in the creation of a stable raw material basis when employing plant raw materials to create therapeutic medicines. Implementing the National Drug Policy—which includes giving the public access to new, safe, effective, and inexpensive medications—as well as lowering reliance on imports, reviving local pharmaceuticals, and using medications in accordance with them—is one of the most crucial tasks of healthcare in our Republic.

REFERENCES

- 1 Ivashchenko A.A. Flora of Kazakhstan. Almaty: Almaty Kitap Baspasy; 2009. 176 p. ISBN: 978-601-01-0227-9.
- 2 Baitenov, M. S. Flora of Kazakhstan. Alma-Ata: "Science", 2001. Vol 2. p. 280. ISBN 9965-07-036-9.
- 3 "Flora of Kazakhstan". Alma-Ata: Nauka; 1956-1966. 9 volumes. Publisher: Publishing House of the Academy of Sciences of the Kazakh SSR. ISBN: 978-5-4458-5983-3.
- 4 "Guide to the Plants of Central Asia." Tashkent: «Fan». 1968-1993. Vol 1-10.
- 5 Publisher: Institute of Botany, Academy of Sciences of the UzSSR.
- 6 Karamysheva ZV, Rachkovskaya EI. Experience of large-scale geobotanical mapping (based on the vegetation of the southwestern part of the Central Kazakhstan hillock). In: Principles and methods of geobotanical mapping. Moscow; Leningrad: 1962. p. 54-63.
- 7 Sochava VB. Geobotanical mapping // Vegetation classification as a hierarchy of dynamic systems. Leningrad, 1972. P. 3-38.
- 8 Illustrated Guide to Plants in Kazakhstan. Alma-Ata: "Science", 1969. Vol. 1 - 642 p.; Vol. 2, 1972 - 572 p.
- 9 State Pharmacopoeia of the USSR X. Moscow: Meditsina Publ.;1968.1079 p.
- 10 State Pharmacopoeia of Kazakhstan. Vol. 2. Almaty: Zhibek zholy; 2009. p. 804. ISBN: 978-601-7152-43-7.
- 11 Kazflora. RSE "Institute of Plant Biology and Biotechnology". SC MES RK (Almaty, Kazakhstan). 2024. Available from: https://kazflora.kz/extension/?lang=ru&PAGEN_1=24.
- 12 Healing herbs directory catalog. Medherb. 2017. Available from: <http://medherb.ru/zygoph.htm>.
- 13 Lukicheva AN, Saburov DN. Identification of landscape-geographical connections of vegetation during geobotanical mapping on a large scale. Geobotanical mapping 1969. Leningrad: 1969. p. 33-42. doi: <https://doi.org/10.31111/geobotmap/1969.33>
- 14 Uranov AA, Smirnova OV. Classification and main features of the development of populations of perennial plants. Bulletin of the Moscow Society of Nature Testers. Department of Biology, Moscow State University Publishing House. Univ. Moscow. 1969;74(1):119-134.
- 15 Lyubarsky EL. Cenopopulation and phytocenosis. Kazan Publishing House. 1976. 156 p.
- 16 Miller C., Ulate W. World Flora Online Project : An online flora of all known plants : // Biodiversity Information Standards (TDWG) 2017 Annual Conference, Ottawa, Canada. World Flora Online. Available from: <https://wfoplantlist.org/taxon/wfo-0000429634-2023-12?page=1>.
- 17 State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan. Vol. 1. Almaty: Zhibek Zholy Publishing House; 2008. 592 p. ISBN 9965-759-97-9.
- 18 Medicinal plants of Kazakhstan and their use. Almaty: Nauka. 1996. 344 p.
- 19 Arystangaliyev S.A. Medicinal plants of Kazakhstan. Almaty: Science; 1977. 67 p.
- 20 Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union. Vol. 1, part 2. Moscow: Eurasian Economic Commission; 2023. 455 p. ISBN: 978-5-6049680-0-0.
- 21 Goloskokov, V.P. Illustrated Key Kazakhstan Plants . Almaty: Science; Vol 1. 1969. - 644 p.
- 22 Yaripour S, Delnavazi MR, Asgharian P, Valiyari S, Tavakoli S, Nazemiyeh H. A survey on phytochemical composition and biological activity of *Zygophyllum fabago* from Iran. Adv Pharm Bull. 7(1):109-114.
- 23 doi: [10.15171/apb.2017.014](https://doi.org/10.15171/apb.2017.014) . PMID: PMC5426722.
- 24 Gemejjeva NG, Sitpayeva GT, Karzhaubaeva ZhZh, Choi SH, Paik JH. Medical Plants of Kazakhstan. Vol. 1. Daejeon: Biological Material Research Center, Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology; 2022. p. 314-315. ISBN: 978-89-6709-196-5.
- 25 Rasoul Barzegar; Hamid Reza Safaei, Maryam Sadat Masoumzadeh. Chemical composition and Antibacterial activity of *Zygophyllum Qatarense* Hadidi leaf extract. Adv Herb Med. 2018; 4(4): 23-32.
- 26 López-Orenes A, Dias MC, Ferrer MÁ, Calderón A, Moutinho-Pereira J, Correia C, et al. Different mechanisms of the metalliferous *Zygophyllum fabago* shoots and roots to cope with Pb toxicity. Environ Sci Pollut Res Int;25(2):1319-1330. PMID: 29086176. doi: <https://doi.org/10.1007/s11356-017-0505-1>
- 27 Xu H, Fu W, Xie W, Wang Y, Zhang Y. The complete chloroplast genomes of two species of *Zygophyllum* (Zygophyllaceae). 2020. PMID: 33458209. PMID: PMC7782148. DOI: <https://doi.org/10.1080/23802359.2020.1825132>

- 28 Wang X, Dorjee T, Chen Y, Gao F, Zhou Y. The complete chloroplast genome sequencing analysis revealed an unusual IRs reduction in three species of subfamily Zygophylloideae. *PLoS One*. 2022;17(2):e0263253. PMID: 35108324. PMCID: PMC8809528. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263253>
- 29 Risueño Y, Petri C, Conesa HM. Edaphic factors determining the colonization of semiarid mine tailings by a ruderal shrub and two tree plant species: Implications for phytomanagement. *Chemosphere*. 2020;259:127425. PMID: 32599384. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.127425>
- 30 Duncan M. Porter. *Zygophyllum fabago*, in Jepson Flora Project (eds.) *Jepson eFlora* ; May 27, 2024. Available from: https://ucjeps.berkeley.edu/eflora/eflora_display.php?tid=48962
- 31 Amini-Chermahini F, Ebrahimi M, Farajpour M. Karyological studies in *Zygophyllum fabago* L. (Syrian bean caper) in Iran. *Chromosome Botany*; 12(4):289-294. doi: <https://doi.org/10.1080/00087114.2017.1349259>
- 32 *Zygophyllum fabago* L. *Worldfloraonline.org*. Available from: <https://www.worldfloraonline.org/taxon/wfo-0000429634>
- 33 Zamakhaeva EA, Oleshko OA, Yaborova OV, Smirnova MM. Chemical analysis of the main groups of biologically active substances in sedative collection. *Drug Dev Regist*. 2022;11(4):68-72. doi: [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4\(1\)-68-72](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4(1)-68-72)
- 34 MARTIN Y. *Zygophyllum fabago* L., Syrian bean-caper (World flora). 2014. Available from: <https://identify.plantnet.org/k-world-flora/species/Zygophyllum%20fabago%20L./data>
- 35 Grudzinskaya, L. M., Gemedzhieva, N. G., Nelina, N. V., & Karzhaubekova, Z. Annotated List of Medicinal Plants in Kazakhstan. *Almaty, Kazakhstan*. 2014; 20(1). ISBN 978-601-7511-00-5.
- 36 Isambaev, I., Rakhimov, D., Egeubaeva, R. (2000). *Diseased Medicinal Plants in Folk Medicine*. Almaty: 117-118p. ISBN 9965-510-05-9.
- 37 Abdel-Hamid RA, Abilov ZA, Sultanova NA, Saitjanova SB, Gemedzhieva NG. Preliminary phytochemical screening of *Zygophyllum fabago*. *International Journal of Biology and Chemistry*; 6(2):60-4. Available from: <https://ijbch.kaznu.kz/index.php/kaznu/article/view/101/56>
- 38 Erdemoglu N, Kusmenoglu S. Fatty acid composition of *Zygophyllum fabago* seeds. *Chem Nat Compd*; 39(6):595-59 doi: <https://doi.org/10.1023/B:CONC.0000018118.52743.a8>
- 39 Mazoochi A, Pourmousavi SA, Bamoniri A. Essential oil analysis and biological activities of the aerial parts of *Zygophyllum eichwaldii* C. A. Mey., a native plant from Iran. *J Med Plants*. 2021; 20(79):85-98. Available from: <https://jmp.ir/article-1-3130-en.html>. doi: 10.52547/jmp.20.79.85.
- 40 Shah, R., Alabri, S. J., Ashehi, A. S. A., Asiyabi, N. S. A., AlMamari, W. K. A., AlSabahi, J. N. A., & Al-Ruqaishi, H. (2020). Antibacterial Activity and Chemical Composition of Crude Extract and Oil of *Zygophyllum (Fagonia) luntii* (Baker) 1894 (Family Zygophyllaceae). *Journal of Agricultural and Marine Sciences [JAMS]*, 25(2), 58-66. Retrieved from <https://journals.squ.edu.om/index.php/jams/article/view/3524>
- 41 Yao Y, Cai X, Fei W, Ye Y, Zhao M, Zheng C. The role of short-chain fatty acids in immunity, inflammation and metabolism. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(1):1-12. PMID: 33261516
- 42 doi: <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1854675>
- 43 Dyal SC, Balas L, Bazan NG, Brenna JT, Chiang N, da Costa Souza F, Dalli J, Durand T, Galano JM, Lein PJ, Serhan CN, Taha AY. Polyunsaturated fatty acids and fatty acid-derived lipid mediators: Recent advances in the understanding of their biosynthesis, structures, and functions. 2022. PMID: 35508275. PMCID: PMC9346631. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2022.101165>
- 44 Santa-María C, López-Enríquez S, Montserrat-de la Paz S, Geniz I, Reyes-Quiroz ME, Moreno M, Palomares F, Sobrino F, Alba G. Update on Anti-Inflammatory Molecular Mechanisms Induced by Oleic Acid. 2022. PMID: 36615882. PMCID: PMC9824542. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15010224>

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) Кайранова Гульзат Канатқызы¹ - <https://orcid.org/0009-0002-8063-5403>

PhD докторант кафедры Биоразнообразия и Биоресурсов факультета Биологии и Биотехнологии КазНУ им. аль-Фараби

e-mail: gulzat-amanzholova@mail.ru

телефон : 8(775)499-90-03

Алматы, Казахстан.

2) Мамурова Асем Тлеужановна¹ - <https://orcid.org/0000-0002-4676-9443>
И.о профессор кафедры биоразнообразия и биоресурсов факультета биологии и биотехнологии КазНУ им.аль-Фараби

Е-mail: amamurova81@mai.ru

Алматы, Қазақстан.

3) Ахмет Бейатлы² - <https://orcid.org/0000-0001-5225-6217>

И.о. профессор кафедры медицинских и ароматических растений Университета Медицинских Наук

Е-mail: ahmet.beyatli@sbu.edu.t

Стамбул,Турция.

Авторлар туралы мәліметтер

1)Кайранова Гүлзат Қанатқызы¹ - <https://orcid.org/0009-0002-8063-5403>

Әл-Фараби атындағы ҚазҰУ Биология және Биотехнология факультетінің Биоалуантүрлілік және биоресурстар кафедрасының PhD докторанты

e-mail: gulzat-amanzholova@mail.ru

телефон : 8 (775) 499-90-03

Алматы, Қазақстан.

2) Мамурова Асем Тлеужановна¹ - <https://orcid.org/0000-0002-4676-9443>

Әл-Фараби атындағы ҚазҰУ Биология және Биотехнология факультетінің Биоалуантүрлілік және биоресурстар кафедрасының профессор м.а.

Е-mail: amamurova81@mai.ru

Алматы, Қазақстан.

3) Ахмет Бейатлы² - <https://orcid.org/0000-0001-5225-6217>

Медицина Ғылымдары Университетінің дәрілік және хош иісті өсімдіктер кафедрасының профессор м.а.

Е-mail: ahmet.beyatli@sbu.edu.t

Стамбул,Түркия.

Information about authors

1)Kairanova Gulzat Kanatkyzy¹- <https://orcid.org/0009-0002-8063-5403>

PhD student of Department of Biodiversity and Bioresources Faculty of Biology and Biotechnology Al-Farabi KazNU

e-mail: gulzat-amanzholova@mail.ru

Phone number: 8 (775) 499-90-03

Almaty, Kazakhstan.

2) Mamurova Asem Tleuzhanovna¹- <https://orcid.org/0000-0002-4676-9443>

Associate Professor of the Department of Biodiversity and Bioresources of the Faculty of Biology and Biotechnology of al-Farabi KazNU

Е-mail: amamurova81@mai.ru

Almaty, Kazakhstan.

3) Ahmet Beyatli²- <https://orcid.org/0000-0001-5225-6217>

Associate Professor of the Department of Medicinal and Aromatic Plants of the University of Medical Sciences

Е-mail: ahmet.beyatli@sbu.edu.t

Istanbul, Turkey.

Получена: 02.02.2024 Принята: 27.05.2024 Опубликовано online: 29.06.2024

УДК: 615.32:635.25

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.88.70.038](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.88.70.038)

Г.Т. Мурзалиева¹, Н.М. Әнуарова², Г.Т. Хасенов³, М.Ю. Ишмуратова⁴

¹Ассоциированный профессор Школы Фармации НАО «Медицинский Университет Караганды», к. фарм. н.

²Магистрант 2 курса специальности технология фармацевтического производства НАО «Медицинский Университет Караганды»

³Студент 4 курса специальности технология фармацевтического производства НАО «Медицинский Университет Караганды»

⁴Профессор кафедры ботаники Карагандинского университета имени академика Е.А. Букетова, к.б.н.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АНАТОМО-МОРФОЛОГИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ КОРНЕВИЩА POTENTILLA BIFURCA L С НЕКОТОРЫМИ ПРЕДСТАВИТЕЛЯМИ РОДА POTENTILLA L

Резюме: Лапчатка вильчатая (*Potentilla bifurca* L., семейство Розоцветные - *Rosaceae*) представляет собой многолетнее растение, 10-25 см высотой, с многочисленными почти-стелющимися побегам. Подземные органы данного вида обладают потенциально лекарственными свойствами, что может служить основой для практического применения данного вида лекарственного сырья. В ходе работы были проведены сравнительные исследования анатомо - морфологического строения корневищ 5 видов *Potentilla* (P.). На основании проведенных исследований определены диагностические признаки на макроскопическом и микроскопическом уровнях *Potentilla bifurca* L., произрастающего в Карагандинской области.

Ключевые слова: род *Potentilla*, *P. bifurca*, *P. alba*, *P. recta*, *P. erecta*, *P. argentea*, корневища, морфологическое строение, диагностические признаки, анатомический анализ.

Г.Т. Мурзалиева¹, Н.М. Әнуарова², Г.Т. Хасенов³, М.Ю. Ишмуратова⁴

¹ КеАҚ «Қарағанды Медицина университеті» Фармации мектебінің қауымдастырылған профессоры, фарм. ғ. к.

² КеАҚ «Қарағанды Медицина университеті» фармацевтикалық өндіріс технологиясы мамандығының 2 курс магистранты

³ КеАҚ «Қарағанды Медицина университеті» фармацевтикалық өндіріс технологиясы мамандығының 4 курс студенті

⁴ Академик Е.А. Букетов атындағы Караганды университетінің ботаника кафедрасының профессоры, б. ғ. к.

POTENTILLA BIFURCA L. ТАМЫРСАБАҒЫН АНАТОМО-МОРФОЛОГИЯЛЫҚ ЗЕРТТЕУ ЖӘНЕ ОНЫҢ МОРФОЛОГИЯЛЫҚ ҚҰРЫЛЫСЫН POTENTILLA L. ТУЫСТАРЫНЫҢ КЕЙБІР ӨКІЛДЕРІМЕН САЛЫСТЫРМАЛЫ ТАЛДАУ

Түйін: Айырбас қазтабан (*Potentilla bifurca* L., Раушангүлділер тұқымдасы - *Rosaceae*) - көп жылдық өсімдік, биіктігі 10-25 см, көптеген жайылған бұтақтары бар. Осы түрдің жерасты мүшелері әлеуетті дәрілік қасиеттерге ие, бұл дәрілік шикізаттың осы түрін практикалық қолдану үшін негіз бола алады.

Жұмыс барысында *Potentilla* (P.) туыстарының 5 түрінің тамырсабақтарына анатомиялық және морфологиялық құрылысына салыстырмалы зерттеулер жүргізілді. Жүргізілген зерттеулер негізінде Қарағанды облысында өсетін *Potentilla bifurca* L.-ның макроскопиялық және микроскопиялық деңгейінде диагностикалық белгілері анықталды.

Түйінді сөздер: *Potentilla* туыстары, *P. bifurca*, *P. alba*, *P. recta*, *P. erecta*, *P. argentea*, тамырбақ, морфологиялық құрылым, диагностикалық белгілер, анатомиялық талдау.

¹Murzalieva G.T., ²Anuarova N.M., ³Khasenov G.T., ⁴Ishmuratova M.Yu.

¹Associated Professor of the School of Pharmacy of the NAO "Medical University of Karaganda"

²Magistrant student 2nd year of specialty pharmaceutical production technology of NAO "Medical University of Karaganda"

³4th year student of the specialty pharmaceutical production technology NAO "Medical University of Karaganda"

⁴Professor of the Department of Botany of the Karaganda University named after Academician E.A. Buketov

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE ANATOMICAL AND MORPHOLOGICAL STRUCTURE OF THE RHIZOME OF POTENTILLA BIFURCA L. WITH SOME REPRESENTATIVES OF THE GENUS POTENTILLA L.

Resume: Cinquefoil (*Potentilla bifurca* L., family *Rosaceae*) is a perennial plant, 10-25 cm tall, with numerous almost creeping shoots. The underground organs of this species have potential medicinal properties, which may serve as the basis for the practical use of this type of medicinal raw material. In the course of the work, comparative studies of the anatomical and morphological structure of the rhizomes of 5 *Potentilla* (P.) species were carried out. Based on the studies conducted, diagnostic features were determined at the macroscopic and microscopic levels of *Potentilla bifurca* L., growing in the Karaganda region.

Keywords: genus *Potentilla*, *P. bifurca*, *P. alba*, *P. recta*, *P. erecta*, *P. argentea*, rhizomes, morphological structure, diagnostic characters, anatomical analysis.

Введение. Род лапчатки (*Potentilla*) является одним из самых распространенных родов растений семейства Розоцветные (*Rosaceae*). Виды рода *Potentilla* нередко играют заметную роль в составе растительных сообществ. Многие лапчатки имеют практическое значение, в частности, как лекарственное сырье [1,2].

Лапчатка вильчатая (*Potentilla bifurca* L.) вид растений которое мало изучен. Морфологическая диагностика некоторых представителей рода Лапчатка (*Potentilla* L.) достаточно сложна, что связано, от части, с влиянием экологических факторов среды, а также с внутривидовой изменчивостью дикорастущих травянистых растений [3]. В Школе Фармации НАО «МУК» проводится исследовательская работа по изучению надземных и подземных частей лапчатки вильчатой, которой произрастают в Центральном Казахстане [4].

Цель исследования: является изучение особенностей анатомо-морфологического строения корневища лапчатки вильчатой в сравнений с некоторыми представителями рода Лапчатки.

Объекты и методы исследования

Объект изучения подземная часть – корневище – Лапчатки вильчатой собранный в Каркаралинском районе Карагандинской области.

Были проанализированы подземные органы следующих видов лапчаток: *P. bifurca*, *P. alba*, *P. recta*, *P. erecta*, *P. argentea* по внешним признакам: форма, наружная поверхность корневищ, характер излома, расположения проводящих элементов, размер, цвету излома, а также по запаху и вкусу [5,6]. При изучении морфологи лапчаток были использован стереоскопические приборы «LEVENHUK» и «NEXCOPE NSZ608T».

При анатомическом исследовании сырье размачивали в смеси глицерин : вода дистиллированная : этиловый спирт 96% в соотношении 1:1:1. Поперечные срезы изготавливали вручную с помощью бритвы [5-7]. Фотографии получали с помощью цифрового микроскопа «АЛЬТАМИ» (объективы: 4х, 10х, 40х). Обработку фотографий выполняли в программе Paint 10.1

Результаты и их обсуждение:

Морфологический анализ

В ходе работы были проведены сравнительные исследования по описанию морфологического строения корневищ лапчатки вильчатой с другими представителями рода Лапчатки.

Изучение внешних признаков органов растения проводили согласно ГФ РК [8].

Корневище рассматривали с помощью лупы при увеличении x10. Проведен морфологический анализ растения с помощью стереоскопических приборов «LEVENHUK» и «NEXCOPE NSZ608T». На рисунке 1 представлены фотографии внешнего вида корневища лапчатки вильчатой.



Рисунок 1 - Фрагмент подземных органов лапчатки вильчатой: А – внешний вид органов, Б – увеличенный фрагмент корневища

В таблице 1 приведены результаты сравнительного морфологического исследования пяти видов лапчатки, что позволило выделить диагностические признаки сырья на макроскопическом уровне.

Таблица 1 - Сравнительные морфологические признаки корневищ некоторых видов лапчаток

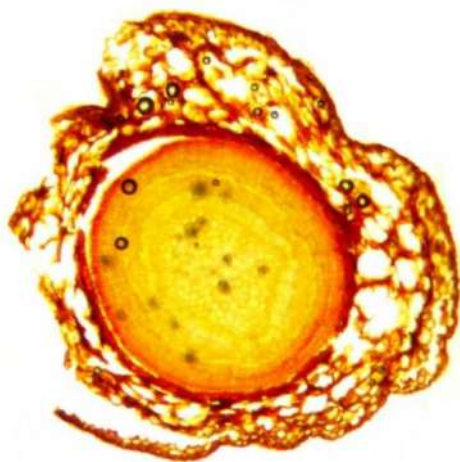
Признаки	Лапчатка вильчатая <i>Potentilla bifurca</i> L.	Лапчатка прямая <i>Potentilla recta</i> L.	Лапчатка белая <i>Potentilla alba</i> L.	Лапчатка прямостоячая <i>Potentilla erecta</i> L.	Лапчатка серебристая <i>Potentilla argentea</i> L.
Форма корневища	длинная, шнуровидная	многоглавая, одетая остатками прикорневых листьев	маловетвистая, прямая, слабо изогнутая	горизонтальная, цилиндрическая, деревянистая	вертикальная, деревянистая с веретеновидным корнем
Особенности наружной поверхности	Шероховатая, слабо-морщинистая	Шероховатая, на поверхности - почти гладкая	шероховатая, продольно-морщинистая	шероховатая, продольно-морщинистая	Шероховатая, поперечно-морщинистая
Характер излома	Плотный	Рыхлый	Зернистый	Крупно-зернистый	Рыхлый
Цвет излома	светло-	коричневатый	бело-розоватый	темно-	бежевый

	желтый	или красновато-коричневатый	или бежевый	коричневатый	
Запах	слабый	слабый	слабый	слабый	слабый
Вкус	слегка вяжущий	слегка вяжущий	слегка вяжущий	слегка вяжущий	слегка вяжущий

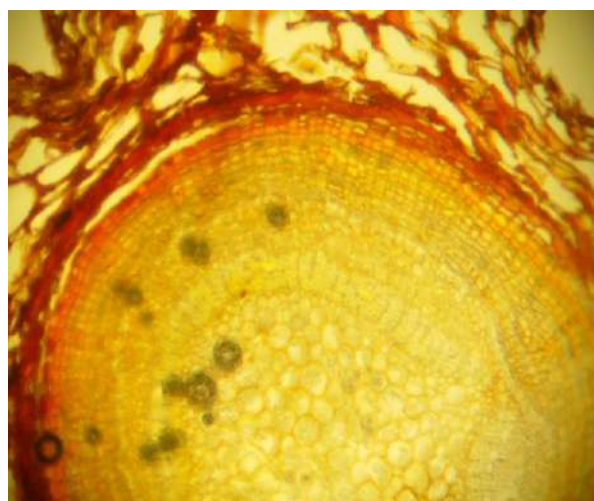
Таким образом, диагностическими признаками лекарственного сырья – корневища лапчатки вильчатой, можно определить следующие: корневища шнуровидной формы, мало-ветвистые; поверхность – шероховатая, слабо-морщинистая; мякоть на изломе – плотная, светло-желтого цвета. Аромат – слабый, травянистый, вкус – слегка вяжущий

Анатомический анализ

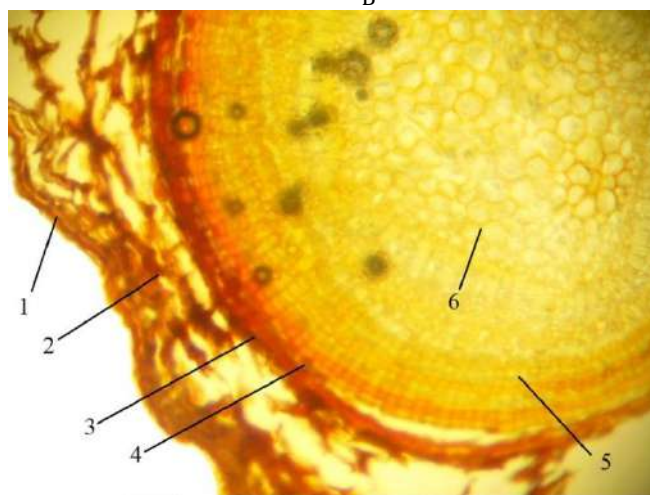
Корневище лапчатки вильчатой на поперечном срезе округлой формы, с хорошо выраженной плотной древесиной и более рыхлой коровой зоной (рисунок 2). По периметру размещена многослойная перидерма, состоящая из толстостенных, почти прямоугольных клеток, за которой расположены живые клетки вторичной коры. На границе с проводящей зоной расположена 1-слойная эндодерма. Проводящая система – непучкового типа, представлена из тонкого кольца флоэмы и многослойной ксилемы. Центральная часть заполнена более крупными и рыхлыми клетками сердцевинной паренхимы.



А



Б



В

1 – перидерма, 2 – вторичная кора, 3 – эндодерма, 4 – флоэма, 5 – ксилема, 6 – паренхима

Рисунок 2 - Поперечный срез корневища лапчатки вильчатой: А – микрофотография при увеличении 16x4; Б, В – фрагмент корня при увеличении 16x10

В таблице 2 приведено сравнительное микроскопическое исследование поперечных срезов корневищ разных видов лапчаток.

Таблица 2 - Сравнительные микроскопические диагностические признаки корневищ некоторых видов Лапчаток.

Признаки	Лапчатка вильчатая <i>Potentilla bifurca</i>	Лапчатка прямая <i>Potentilla recta</i>	Лапчатка белая <i>Potentilla alba</i> L.	Лапчатка прямостоячая <i>Potentilla erecta</i> L.	Лапчатка серебристая <i>Potentilla</i>
----------	---	--	---	--	---

	L.	L.			<i>argentea</i> L.
Тип строения	непучковое	пучковое	пучковое	непучковое	непучковое
Покровная ткань – пробка	многослойная пробка	Многорядная пробка	Легко отслаивающаяся пробка	пробка, состоит из прямостенных таблитчато расположенных тонкостенных клеток	пробка, состоящая из клеток прямоугольной формы с равно-утолщенными стенками
Цвет покровной ткани	буроватый или тёмно-коричневый	Серый	Светло-коричневый	темно-коричневый	сероватая
Наличие камбия	слабо выражено	слабо выражено	практически не выражено	не всегда четко выражено	слабо выражена
Наличие эндодермы	имеется	имеется	имеется	имеется	имеется
Центральная часть	сердцевина состоит из крупноклеточной тонкостенной паренхимы	сердцевина значительна по объему и представлена крупными паренхимными клетками	сердцевина крупноклеточная	сердцевина состоит из крупноклеточной тонкостенной паренхимы	сердцевина крупноклеточная
Кристаллы	отсутствуют	содержится друзы оксалата кальция	содержится крупные кристаллы оксалата кальция диаметром вплоть до 50-60 мкм	содержится многочисленные крупные друзы оксалата кальция	содержится кристаллы оксалата кальция звездчатой формы различных размеров
Расположение проводящих элементов	имеет непучковое строение, в центре расположена сердцевина	имеет пучковое строение, в центре широкая сердцевина, проводящие пучки расположены в виде кольца ближе к сердцевине	имеет пучковое строение, в центре широкая сердцевина, проводящие пучки практически сливаются между собой	имеет беспучковое строение, в центре расположена сердцевина	имеет беспучковое строение, в центре расположена сердцевина

На основании анализа в качестве диагностических признаков подземных органов лапчатки вильчатой можно определить: непучковый тип строения, наличие многослойной темно-коричневой пробковой ткани, отсутствие друз оксалата кальция, присутствие значительной зоны сердцевинной паренхимы.

Выводы: На основании анализа морфологических и анатомических признаков сырья определены диагностические признаки сырья *Potentilla bifurca* L.

Так, на макроскопическом уровне: форма корневища; структура и цвет поверхности; структура и цвет сырья на изломе корневища, вкус и аромат сырья. На микроскопическом уровне определены следующие диагностические признаки: тип проводящей системы корневища, цвет и размер коровой зоны, отсутствие включений в форме друз оксалата кальция, размер и структура сердцевинной паренхимы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Keychaykin A., Kutsev M. Notes on *Potentilla* L. (Rosaceae) from Altai. 2. New species from South Siberia and West Mongolia // Feddes Repertorium. – 2015. – Vol, 126, Iss. 3-4. – P. 73-76. <https://doi.org/10.1002/fedr.201500017>
- 2 Sojak J. *Potentilla* L. (Rosaceae) in the former USSR; second part: comments Notes on *Potentilla* XXIV // Feddes Repertorium. – 2009. – Vol. 120, Iss. 3-4. – P. 185-217. <https://doi.org/10.1002/fedr.201500017>
- 3 Моторыкина Т. Н. История изучения рода *Potentilla* L. (Rosaceae) // Региональные проблемы. — 2018. — Т. 21, № 2. — С. 113—117.
- 4 Мурзалиева Г.Т. Сравнительные морфологические показатели надземных органов лапчатки вильчатой и лапчатки прямой / Г.Т. Мурзалиева, А.М. Эседова, М.Ю. Ишмуратова // Фармация Казахстана.- 2023. – № 1. – С.229-233
- 5 Лотова Л.И. Ботаника: Морфология и анатомия высших растений. – М.: КомКнига, 2007. – 512 с.
- 6 Самылина, И. А. Фармакогнозия. Атлас. Том 1 / Самылина И. А., Аносова О.Г. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 192 с. - ISBN 978-5-9704-1576-4.
- 7 Самылина, И. А. Фармакогнозия. Атлас. Том 2 / Самылина И. А., Аносова О.Г. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 384 с. - ISBN 978-5-9704-1578-8

8 Государственная Фармакопея Республики Казахстан. - Алматы: «Жибек жолы», 2009. - Т. 1. - 592 с.

REFERENCES

- 1 Keychaykin A., Kutsev M. Notes on *Potentilla* L. (Rosaceae) from Altai. 2. New species from South Siberia and West Mongolia // Feddes Repertorium. - 2015. - Vol. 126, Iss. 3-4. - P. 73-76. <https://doi.org/10.1002/fedr.201500017>
- 2 Sojak J. *Potentilla* L. (Rosaceae) in the former USSR; second part: comments Notes on *Potentilla* XXIV // Feddes Repertorium. - 2009. - Vol. 120, Iss. 3-4. - P. 185-217. <https://doi.org/10.1002/fedr.201500017>
- 3 Motorykina T. N. Istoriya izucheniya roda *Potentilla* L. (Rosaceae) // Regional'nye problemy. — 2018. — Т. 21, № 2. — S. 113—117.
- 4 Murzalieva G.T. Sravnitel'nye morfologicheskie pokazateli nadzemnykh organov lapchatki vil'chatoi i lapchatki pryamoi/ G.T. Murzalieva, A.M. Esedova, M.Yu. Ishmuratova// Farmatsiya Kazakhstana.- 2023. - № 1. - S.229-233
- 5 Lotova L.I. Botanika: Morfologiya i anatomiya vysshikh rastenii. - М.: KomKniga, 2007. - 512 s
- 6 Samylina, I. A. Farmakognoziya. Atlas. Tom 1 / Samylina I. A., Anosova O.G. - Moskva: GEOTAR-Media, 2010. - 192 s. - ISBN 978-5-9704-1576-4
- 7 Samylina, I. A. Farmakognoziya. Atlas. Tom 2 / Samylina I. A., Anosova O.G. - Moskva: GEOTAR-Media, 2010. - 384 s. - ISBN 978-5-9704-1578-8
- 8 Gosudarstvennaya Farmakopeya Respubliki Kazakhstan. - Almaty: «Zhibek zholy», 2009. - Т. 1. - 592 s.

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

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

Қаржыландыру жүргізілмеді.

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

Конфликт интересов – не заявлен. Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

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

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

Funding - no funding was provided

Сведения об авторах:

Мурзалиева Г.Т. – к.фарм.н., ассоциированный профессор Школы фармации, НАО «Медицинский Университет Караганды», pharmacia2011@mail.ru, Караганды, Казахстан, +77015195454, <https://orcid.org/0000-0002-2824-3253>

Әнуарова Н.М. - Магистрант 2 курса специальности технология фармацевтического производства НАО «Медицинский Университет Караганды», nuraika_01_a@mail.ru, Караганды, Казахстан, +77471508266

Хасенов Г.Т. - Студент 4 курса специальности технология фармацевтического производства НАО «Медицинский Университет Караганды», gelimkhasenov@mail.ru, Караганды, Казахстан, +77475192475

Ишмуратова М.Ю. - к.б.н., профессор кафедры ботаники Карагандинского университета имени академика Е.А. Букетова, margarita.ishmur@mail.ru, Караганды, Казахстан, +77773549191, <https://orcid.org/0000-0002-1735-8290>

Авторлар туралы мәліметтер:

Мурзалиева Г.Т. – фарм.ғ.к., Фармация мектебінің қауымдастырылған профессоры, КеАҚ «Қарағанды Медициналық Университеті», pharmacia2011@mail.ru, Қарағанды, Қазақстан, +77015195454, <https://orcid.org/0000-0002-2824-3253>

Әнуарова Н.М. – КеАҚ «Қарағанды Медициналық Университеті» фармацевтикалық өндіріс технологиясы мамандығының 2 курс магистранты, nuraika_01_a@mail.ru, Қарағанды, Қазақстан, +77471508266

Хасенов Г.Т. - КеАҚ «Қарағанды Медициналық Университеті» фармацевтикалық өндіріс технологиясы мамандығының 4 курс студенті, gelimkhasenov@mail.ru, Қарағанды, Қазақстан, +77475192475

Ишмуратова М.Ю. - б.ғ.к., Академик Е.А. Бөкетов атындағы Қарағанды университеті ботаника кафедрасының профессоры, margarita.ishmur@mail.ru, Қарағанды, Қазақстан, +77773549191, <https://orcid.org/0000-0002-1735-8290>

About Authors:

Murzalieva G.T. - Ph.D., Associate Professor, School of Pharmacy, NAO "Medical University of Karaganda," pharmacia2011@mail.ru, Karaganda, Kazakhstan, +77015195454, <https://orcid.org/0000-0002-2824-3253>

Anuarova N.M - Master's student of the 2nd year specialty pharmaceutical production technology NAO "Medical University of Karaganda," nuraika_01_a@mail.ru, Karaganda, Kazakhstan, +77471508266

Khasenov G.T. - 4th year student of pharmaceutical production technology NAO "Medical University of Karaganda," gelimkhasenov@mail.ru, Karaganda, Kazakhstan, +77475192475

Ishmuratova M.Yu. - Ph.D., Professor, Department of Botany, Karaganda University named after Academician E.A. Buketov, margarita.ishmur@mail.ru, Karaganda, Kazakhstan, +77773549191, <https://orcid.org/0000-0002-1735-8290>

Получена: 05.01.2024 Принята: 15.05.2024 Опубликовано online: 29.06.2024

УДК 547.972

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.82.87.039](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.82.87.039)

Д. Өстемірқызы¹, Э.Н. Капсалямова¹, Г.О. Устенова¹, Н.Г. Гемеджиева², Конач Н.Е.¹, Жумабаев Н.Н.¹

¹Казахский национальный медицинский университет им.С.Д.Асфендиярова

²РГП на ПХВ "Институт ботаники и фитоинтродукции "КЛХЖМ МЭПР РК
Алматы, Казахстан

РАСТЕНИЕ ПАРНОЛИСТНИК ОБЫКНОВЕННЫЙ (ZYGOPHYLLUM FABAGO L.) - КАК ИСТОЧНИК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Резюме. Растение Парнолистник обыкновенный (*Zygophyllum fabago* L.), также известное как каперсы стручковые, является источником множества биологически активных веществ. В данном исследовании мы оцениваем его потенциал в качестве природного источника биологически активных соединений. В данном исследовании проведен литературный обзор на растение парнолистника обыкновенного. В результате исследований обнаружены наличие различных классов биологически активных веществ, включая флавоноиды, фенольные соединения и сапонины. Исследователями изучены антиоксидантная активность парнолистника обыкновенного. В результатах исследований установлены, что парнолистник обыкновенный, обладает высокой антимикробной активностью, что может привести к потенциальным преимуществам для здоровья человека. Кроме того, растение было исследовано на наличие противогрибковой активности по отношению к грибам *Candida albicans*. Интересно отметить, что парнолистник обыкновенный, проявил хорошую противогрибковую активность, что может открыть новые перспективы для разработки лекарственных препаратов. Таким образом, исследование подтверждает, что парнолистник обыкновенный представляет собой перспективный источник биологически активных веществ, которые могут иметь потенциальные преимущества в различных областях медицины и фармакологии.

Ключевые слова: парнолистник обыкновенный, антиоксидант, противогрибковая эффективность, источник биологически активных веществ, фитохимический анализ, антибактериальное средство, мочегонное средство, противодиабетическое средство.

Д. Өстемірқызы¹, Э.Н. Капсалямова¹, Г.О. Устенова¹, Н.Г. Гемеджиева², Конач Н.Е.¹, Жумабаев Н.Н.¹

¹С.Ж.Асфендиярова атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті

²ҚР ЭТРОМОШ және ЖДК «Ботаника және фитоинтродукция институты» ШЖҚ РМК
Алматы, Қазақстан

БҰРШАҚТҮСТІ ТҮЙЕТАБАН (ZYGOPHYLLUM FABAGO L.) ӨСІМДІГІ - БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІ ЗАТТАРДЫҢ КӨЗІ РЕТІНДЕ

Түйін. Бұршақтүсті түйетабан (*Zygophyllum fabago* L.), каперс ретінде де белгілі, көптеген биологиялық белсенді заттардың көзі болып табылады. Бұл зерттеуде біз оның биоактивті қосылыстардың табиғи көзі ретіндегі әлеуетін бағалаймыз. Бұл зерттеуде бұршақтүсті түйетабан өсімдігі туралы әдебиеттерге шолу жасалды. Зерттеу нәтижесінде флавоноидтарды, фенолды қосылыстар мен сапониндер бар биологиялық белсенді заттардың әртүрлі кластарының болуы анықталды. Зерттеушілер бұршақтүсті түйетабанның антиоксиданттық белсенділігіне зерттеулер жүргізген. Зерттеу нәтижелері бұршақтүсті түйетабанның жоғары антибактериалды белсенділігі бар екенін көрсетті, бұл адам денсаулығына әлеуетті пайда әкелуі мүмкін. Сонымен қатар, өсімдік *Candida albicans* қарсы саңырауқұлақтарға қарсы белсенділікке сыналған. Бір қызығы, бұршақтүсті түйетабанның дәрілік заттарды дамытудың жаңа перспективаларын ашуы мүмкін жақсы антифунгалды белсенділікті көрсетті. Осылайша, зерттеу бұршақтүсті түйетабанның медицина мен фармакологияның әртүрлі салаларында әлеуетті пайдасы болуы мүмкін биологиялық белсенді заттардың перспективалық көзі екенін растайды.

Түйінді сөздер: бұршақтүсті түйетабан, антиоксидант, зеңге қарсы тиімділік, биологиялық белсенді заттардың көзі, фитохимиялық талдау, бактерияға қарсы, зәр айдағыш, диабетке қарсы.

D. Ostemirkyzy¹, E.N. Kapsalyamova¹, G.O. Ustenova¹, N.G. Gemedzhieva², Konash N.Ye.¹, Zhumabayev N.N.¹

¹Asfendiyarov Kazakh National Medical University

²RSE with the REMt "Institute of Botany and Phytointroduction" of the CF and WME and NR of the RK
Almaty, Kazakhstan

PLANT ZYGOPHYLLUM FABAGO L. - AS A SOURCE OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

Resume: The plant *Zygophyllum fabago* L., also known as capers, is a source of many biologically active substances. In this study, we evaluate its potential as a natural source of bioactive compounds. In this study, a literature review was carried out on the *Zygophyllum fabago* L plant. As a result of research, the presence of various classes of biologically active substances was discovered, including flavonoids, phenolic compounds and saponins. Researchers have studied the antioxidant activity of *Zygophyllum fabago* L. Research results have shown that *Zygophyllum fabago* L. has high antimicrobial activity, which may lead to potential benefits for human health. In addition, the plant has been tested for antifungal activity against *Candida albicans*. It is interesting to note that *Zygophyllum fabago* L. has shown good antifungal activity, which may open up new prospects for the development of drugs. Thus, the study confirms that the *Zygophyllum fabago* L. is a promising source of biologically active substances that may have potential benefits in various fields of medicine and pharmacology.

Keywords: *Zygophyllum fabago* L, antioxidant, antifungal effectiveness, source of biologically active substances, phytochemical analysis, antibacterial, diuretic, antidiabetic

Введение. Растения флоры Казахстана имеют большое значение как с природной, так и с хозяйственной точки зрения. Парнолистник обыкновенный (*Zygophyllum fabago* L.) – представитель флоры всего мира. Это многолетнее растение семейства парнолистниковых, обладающее уникальными свойствами и широким ареалом распространения, представляет собой многолетнее травянистое растение, вырастающая до 80 см в высоту. Он имеет сильные пестрые зеленые листья и цветет ярко-желтыми цветками с июня по август.

Методы и материалы. Проведен анализ публикаций на базах данных PubMed, Web of Science, Scopus, Elsevier, Google scholar за последние 5 лет, используя следующие термины: «парнолистник обыкновенный», «антиоксидант», «противогрибковая эффективность», «источник биологически активных веществ», «фитохимический анализ».

Результаты и обсуждения. Анатомическая структура. Парнолистник обыкновенный (*Zygophyllum fabago* L.), широко известный как сирийская фасоль-каперс, представляет собой многолетний кустарник, принадлежащий к семейству Парнолистниковые (*Zygophyllaceae*). Его анатомическое строение можно описать следующим образом:

1. Стебель: Стебель Парнолистника обыкновенного (*Zygophyllum fabago* L.) деревянистый и разветвленный, обеспечивающий опору растению. Обычно он имеет цилиндрическую форму и покрыт слоем защитной коры. Внутренняя ткань стебля состоит из ксилемы и флоэмы, ответственных за транспортировку воды, питательных веществ и сахаров по растению [1].

2. Листья. Листья Парнолистника обыкновенного (*Zygophyllum fabago* L.) очередные, сложные и перистые. Это означает, что из общего стебля выходят несколько листочков. Листочки мелкие, овальной формы, с гладкой поверхностью. Они прикрепляются к позвоночнику, который соединяет их с основным стеблем.

3. Корни: Парнолистник обыкновенный (*Zygophyllum fabago* L.) обладает хорошо развитой корневой системой. Главный корень, известный как стержневой, уходит глубоко в землю, закрепляя растение и поглощая воду и питательные вещества. Это также порождает боковые корни, которые распространяются горизонтально в поисках дополнительных ресурсов.

4. Цветы. Цветки Парнолистника обыкновенного (*Zygophyllum fabago* L.) диночные, имеют колоколообразную форму. Обычно у них пять чашелистиков и пять лепестков, часто бледно-желтого цвета. Репродуктивные структуры цветка включают тычинки (мужские репродуктивные органы) и пестик (женский репродуктивный орган). Оплодотворение происходит, когда пыльцевые зерна из тычинки достигают рыльца пестика.

5. Плоды. После успешного опыления и оплодотворения Парнолистника обыкновенного (*Zygophyllum fabago* L.) дает плоды. Плод — коробочка округлой или овальной формы, содержащая несколько семян. При созревании капсула раскрывается, позволяя семенам рассеяться и прорасти (рисунок 1) [2].

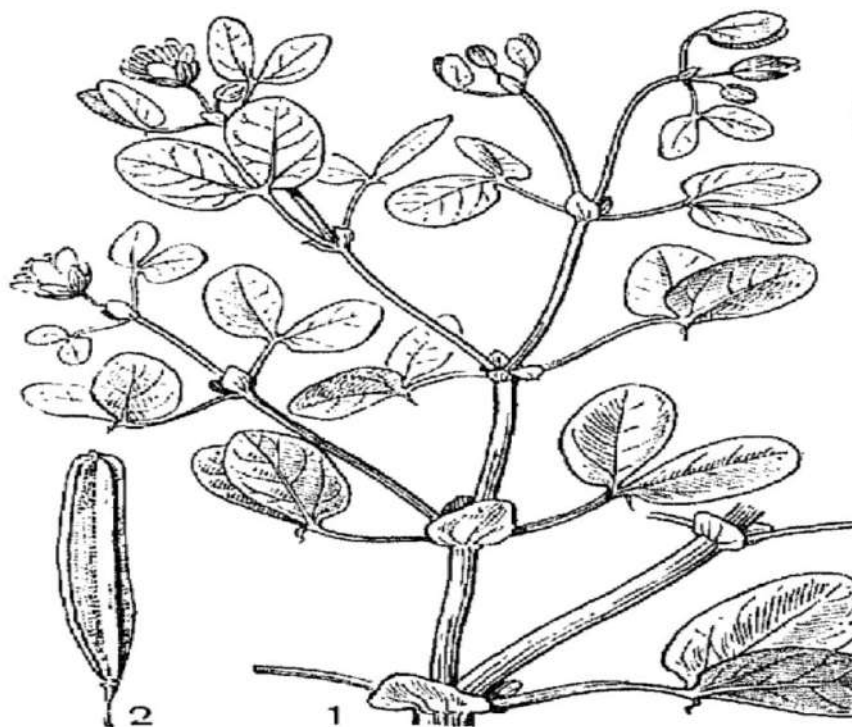


Рисунок 1 - Парнолистник обыкновенный (*Zygophyllum fabago* L.): 1 – верхняя часть побега; 2 – плод

В целом, Парнолистник обыкновенный (*Zygophyllum fabago* L.) демонстрирует типичные характеристики древесного кустарника: стебли, листья, корни, цветы и плоды адаптированы для его выживания и размножения в естественной среде обитания.

Распространенность. Парнолистник обыкновенный (*Zygophyllum fabago* L.) произрастает в Средиземноморском регионе, включая такие страны, как Сирия, Иордания, Ливан и Израиль.

Распространенность Парнолистника обыкновенного (*Zygophyllum fabago* L.) в мире можно охарактеризовать как умеренную. Хотя этот вид широко распространен на всей территории своего естественного ареала, он не считается очень многочисленным или доминирующим в большинстве экосистем. Парнолистник обыкновенный (*Zygophyllum fabago* L.) обычно встречается в засушливых и полузасушливых регионах, встречается главным образом в засушливых районах Средней Азии, Закавказья, Южной Сибири, где он растет на хорошо дренированных почвах и приспособлен к выживанию в суровых условиях окружающей среды (рисунок 2) [3].

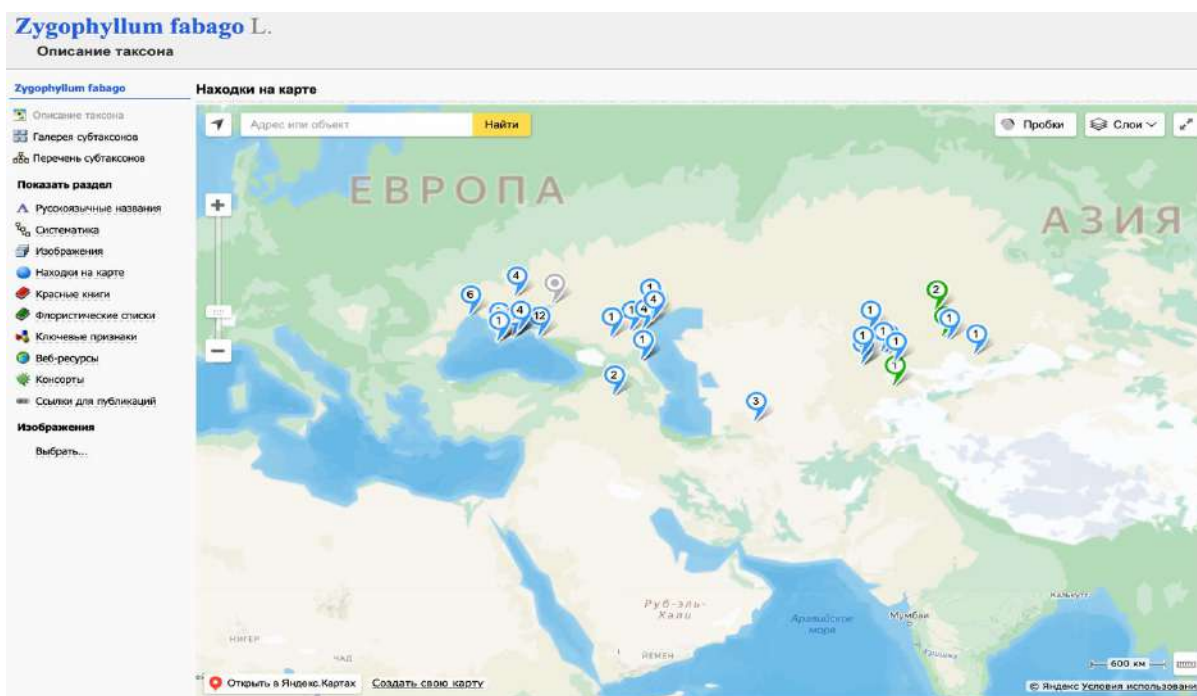


Рисунок 2 - Ареал произростания Парнолистника обыкновенного (*Zygophyllum fabago* L.)

За пределами своего естественного ареала Парнолистник обыкновенный (*Zygophyllum fabago* L.) был интродуцирован и натурализован в определенных регионах, например, в некоторых частях Северной Африки, Европы и Северной Америки [4]. Однако важно отметить, что степень его распространенности в этих интродуцированных регионах варьируется и часто ограничивается конкретными местообитаниями и климатическими зонами.

В целом, распространенность Парнолистника обыкновенного (*Zygophyllum fabago* L.) в мире можно охарактеризовать как сосредоточенную в основном в естественном средиземноморском регионе с умеренными проявлениями в других частях мира, куда он был завезен.

Фитохимический состав. Парнолистник обыкновенный (*Zygophyllum fabago* L.) — растение известно своими лечебными свойствами и тщательно изучено с точки зрения его фитохимического состава. Фитохимический анализ парнолистника обыкновенного (*Zygophyllum fabago* L.) выявил наличие различных химических соединений, таких как алкалоиды, флавоноиды, сапонины, дубильные вещества и терпеноиды. Эти соединения придают растению лечебные свойства и отвечают за его фармакологическую активность. Иранскими учеными в составе Парнолистника обыкновенного (*Zygophyllum fabago* L.) исследованы новые активные вещества, как пренилированный флавоновый гликозид, 6-С-пренил-7-О-[β-D-4''-О-ацетил-глюкопиранозил-(1''→2'')-β-D-глюкопиранозил] апигенин, который был назван зигокаперозидом, а также другой флавоноид, который получил название гликозид изорамнетина-3-О [5].

Анализ жирного и аминокислотного состава надземной части Парнолистника обыкновенного (*Zygophyllum fabago* L.) выявил наличие восьми насыщенных, мононенасыщенных и полиненасыщенных известных жирных кислот и двадцати аминокислот. Основными жирными кислотами были олеиновая, линолевая, пальметиновая, стеариновая и миристиновая кислоты, а наиболее распространенным компонентом аминокислот были глутаминовые кислоты. кислота, аспарагиновая кислота, аланин, пролин, аргинин, лейцин и серин [6].

Китайскими учеными установлены новые сесквитерпеноиды валанканового типа, новое производное фенилпропаноида (2) и два новых производных хиновинной кислоты, а также 3-О-[β-D-глюкопиранозил]-хиновинная кислота [7].

В частности, было показано, что алкалоиды, обнаруженные в Парнолистнике обыкновенном (*Zygophyllum fabago* L.), обладают противовоспалительными и обезболивающими свойствами. С другой стороны, флавоноиды проявляют антиоксидантную и противораковую активность. Сапонины, дубильные вещества и терпеноиды, обнаруженные в растении, обладают противомикробным, противогрибковым и противодиабетическим действием [8].

Более того, обзорные статьи по фитохимическому анализу Парнолистника обыкновенного (*Zygophyllum fabago* L.) также подчеркивают потенциальное терапевтическое применение этих соединений. Например, традиционно растение применяется при лечении различных заболеваний, таких как воспаление, боль, диабет, микробные инфекции и рак.

Применение в медицине. Парнолистник обыкновенный (*Zygophyllum fabago* L.), также известный как каперсы стручковые, имеет потенциальное медицинское применение благодаря своим химическим компонентам и традиционному использованию в фитотерапии. В нескольких научных исследованиях изучали лечебные свойства Парнолистника обыкновенного (*Zygophyllum fabago* L.) и нашли различные потенциальные применения.

Одним из известных медицинских применений Парнолистника обыкновенного (*Zygophyllum fabago* L.) являются его противовоспалительные свойства. Исследования показали, что экстракты этого растения обладают значительной противовоспалительной активностью, что может быть полезно при лечении воспалительных заболеваний, таких как артрит и некоторые кожные заболевания [9].

Кроме того, было обнаружено, что Парнолистник обыкновенный (*Zygophyllum fabago* L.) обладает антиоксидантными свойствами. Антиоксиданты помогают защитить клетки от повреждений, вызванных вредными свободными радикалами, которые участвуют в различных заболеваниях, включая рак, сердечно-сосудистые заболевания и старения, связанные со старением. Таким образом, антиоксидантная активность Парнолистника обыкновенного (*Zygophyllum fabago* L.) предполагает потенциальное терапевтическое применение в этих областях [10].

Парнолистник обыкновенный (*Zygophyllum fabago* L.) традиционно используется как мочегонное средство и средство против мочевой кислоты. Это указывает на его потенциальное использование при лечении таких заболеваний, как камни в почках и подагра, которые характеризуются повышенным уровнем мочевой кислоты [11].

Заключение. В заключение, Парнолистник обыкновенный (*Zygophyllum fabago* L.) перспективен как лекарственное растение благодаря своим противовоспалительным, антиоксидантным, мочегонным и противогрибковым свойствам. Однако необходимы дальнейшие исследования и клинические испытания, чтобы полностью изучить его потенциал в качестве медицинского применения и определить подходящую дозировку и методы введения для достижения оптимального терапевтического эффекта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Кароматов И.Д. Парнолистник обыкновенный, каперсы стручковые. Электронный научный журнал «Биология и интегративная медицина» (2017) 5 109-113.
- 2 Маджид Э., Аливи С., Гарб Л. Таксономическое исследование вида *Zygophyllum fabago* L. в Ираке. Багдадский научный журнал (2011) 8(1) 303-312 [На английском].
- 3 <https://www.plantarium.ru/page/view/item/41237.html>
- 4 Стюарт Х. Бёрнем. *Zygophyllum Fabago* в США. Наука, Новая серия, Том. 64, № 1648 (30 июля 1926 г.), с. 120 (1 страница) [На английском].
- 5 Ярипур С., Дельнавази М. Исследование фитохимического состава и биологической активности *Zygophyllum fabago* из Ирана. Адв Фарм Булл (2017) 7(1) 109-114 [На английском].
- 6 Абдель-Хамид Р.А. Предварительный фитохимический скрининг *Zygophyllum fabago*. Международный журнал биологии и химии 6, No2, 60 (2013) [На английском].
- 7 He J, Lv X, Niu Y, Tao J, Wang B, Jia J, Chen W. Четыре новых соединения из *Zygophyllum fabago* L. Письма о фитохимии (2016) 15 116-120 [На английском].
- 8 Зохра Мохаммеди. Фитохимические, противодиабетические и терапевтические свойства зигофиллума. Журнал фитотерапии. 2020; 5(4):163-77 [На английском].
- 9 Агьяре, Кристиан., Обири, Дэвид Дарко., Боакье, Яу Дуа., Осафо Ньюман. Противовоспалительное и обезболивающее действие африканских лекарственных растений. Исследования лекарственных растений в Африке: фармакология и химия. 2013. 725- 752 [На английском].
- 10 Хоссам М. Абдаллах, Ахмед Эсмаат. Антиоксидантная и противовоспалительная активность основных фенольных соединений *Zygophyllum simplex* L. Этнофармакологический журнал. (2017) 205 51-56 [На английском].
- 11 Бенчариф-Бетина С., Миямото Т. Сапонины урсанового типа из *Zygophyllum cornutum*. Коммуникации о натуральных продуктах. 2013 Vol. 8 No. 5 573 – 574 [На английском].

REFERENCES

- 1 Karomatov I.D. Common foliage, capers. Electronic scientific journal "Biology and Integrative Medicine" (2017) 5 109-113 [in Russian].
- 2 Majeed E, Aliwy S, Gharb L. Taxonomical study of species *Zygophyllum fabago* L. in Iraq. Baghdad Science Journal (2011) 8(1) 303-312 p.
- 3 <https://www.plantarium.ru/page/view/item/41237.html>
- 4 Stewart H. Burnham. *Zygophyllum Fabago* in the United States. Science, New Series, Vol. 64, No. 1648 (Jul. 30, 1926), p. 120 (1 page)
- 5 Yaripour S, Delnavazi M. A Survey on Phytochemical Composition and Biological Activity of *Zygophyllum fabago* from Iran. Adv Pharm Bull (2017) 7(1) 109-114 p.
- 6 Abdel-Hamid R. A. Preliminary phytochemical screening of *Zygophyllum fabago*. International Journal of Biology and Chemistry 6, No2, 60 (2013)
- 7 He J, Lv X, Niu Y, Tao J, Wang B, Jia J, Chen W. Four new compounds from *Zygophyllum fabago* L. Phytochemistry Letters (2016) 15 116-120 p.
- 8 Zohra Mohammadi. Phytochemical, Antidiabetic and Therapeutic Properties of *Zygophyllum*. Herbal Medicines Journal. 2020; 5(4):163-77 p.
- 9 Agyare, Christian., Obiri, David Darko., Boakye, Yaw Duah., Osafo Newman. Anti-Inflammatory and Analgesic Activities of African Medicinal Plants. Medicinal Plant Research in Africa: Pharmacology and Chemistry. 2013. 725- 752p.
- 10 Hossam M Abdallah., Ahmed Esmat. Antioxidant and anti-inflammatory activities of the major phenolics from *Zygophyllum simplex* L. Journal of Ethnopharmacology (2017) 205 51-56 p.
- 11 Bencharif-Betina S, Miyamoto T. Ursane-Type Saponins from *Zygophyllum cornutum*. Natural Product Communications. 2013 Vol. 8 No. 5 573 – 574 p.

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

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

Қаржыландыру жүргізілмеді.

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

Конфликт интересов – не заявлен. Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

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

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

Funding - no funding was provided.

Авторлар туралы мәліметтер:

Өстемірқызы Дарика – <https://orcid.org/0009-0005-1961-308X>, медицина ғылымдарының магистрі, «Фармацевтикалық технология» кафедрасының оқытушысы, «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КЕАҚ, Алматы қ., 87056535928. E-mail: nobleness94@gmail.com

Конаш Нышанбай Ермеқұлы – <https://orcid.org/0000-0002-3609-1464>, медицина ғылымдарының магистрі, «Фармация және клиникалық фармацияны ұйымдастыру, басқару және экономикасы» кафедрасының оқытушысы, «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КЕАҚ, Алматы қ., 87754288343. E-mail: nyshan.k@mail.ru

Устенова Гүлбарам Омарғазиқызы – <https://orcid.org/0000-0003-2961-5730>, профессор, фармацевтика ғылымдарының докторы, С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті КЕАҚ, фармацевтикалық технология кафедрасының меңгерушісі. Алматы қ., 87073072174. E-mail: ustenova@list.ru

Капсалямова Эльмира Николаевна – <https://orcid.org/0000-0002-5371-8011>, профессор, фармацевтика ғылымдарының кандидаты, С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті КЕАҚ, фармацевтикалық технология кафедрасының профессоры Алматы, 87783131111. E-mail: elmira_kaps@mail.ru

Гемеджиева Надежда Геннадьевна – <https://orcid.org/0000-0002-7317-2685>, ҚР ЕНМ КЛХМ «Ботаника және фитоинтродукция институты» ПВХ РМК, биология ғылымдарының докторы. Алматы. 87051810149. E-mail: ngemed58@mail.ru

Жумабаев Нурдаулет Нарбекулы - медицина ғылымдарының магистрі, «Фармация және клиникалық фармацияны ұйымдастыру, басқару және экономикасы» кафедрасының оқытушысы, «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КЕАҚ, Алматы қ., +77767100096. E-mail: nurdaulet_phd@mail.ru

Сведения об авторах:

Остемирқызы Дарика – <https://orcid.org/0009-0005-1961-308X>, магистр мед.наук, преподаватель кафедры фармацевтической технологии, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г.Алматы, 87056535928. E-mail: nobleness94@gmail.com

Конаш Нышанбай Ермеқұлы – <https://orcid.org/0000-0002-3609-1464>, магистр мед.наук, преподаватель кафедры организации, управления и экономики фармации и клинической фармации, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г.Алматы, 87754288343.

E-mail: nyshan.k@mail.ru

Устенова Гульбарам Омаргазиевна – <https://orcid.org/0000-0003-2961-5730>, профессор, д.фарм.н., Заведующий кафедры фармацевтической технологии, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г.Алматы, 87073072174. E-mail: ustenova@list.ru

Капсалямова Эльмира Николаевна – <https://orcid.org/0000-0002-5371-8011>, профессор, к.фарм.н., профессор кафедры фармацевтической технологии, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г.Алматы, 87783131111. E-mail: elmira_kaps@mail.ru

Гемеджиева Надежда Геннадьевна – <https://orcid.org/0000-0002-7317-2685>, РГП на ПХВ "Институт ботаники и фитоинтродукции "КЛХЖМ МЭПР РК, доктор биологических наук. Алматы. 87051810149. E-mail: ngemed58@mail.ru

Жумабаев Нурдаулет Нарбекулы - магистр мед.наук, преподаватель кафедры организации, управления и экономики фармации и клинической фармации, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г.Алматы, +77767100096. E-mail: nurdaulet_phd@mail.ru

Information about the authors:

Ostemirkyzy Darika – <https://orcid.org/0009-0005-1961-308X>, Master of Medical Sciences, teacher of the Department of Pharmaceutical Technology, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, 87056535928. E-mail: nobleness94@gmail.com

Konash Nyshanbay Yermekuly - <https://orcid.org/0000-0002-3609-1464>, Master of Medical Sciences, Lecturer at the Department of Organization, Management and Economics of Pharmacy and Clinical Pharmacy, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, 87754288343. E-mail: nyshan.k@mail.ru

Ustenova Gulbaram Omargazievna - <https://orcid.org/0000-0003-2961-5730>, professor, doctor of pharmaceutical sciences, Head of the Department of Pharmaceutical Technology, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, 87073072174. E-mail: ustenova@list.ru

Kapsalyamova Elmira Nikolaevna - <https://orcid.org/0000-0002-5371-8011>, professor, candidate of pharmaceutical sciences, professor of the department of pharmaceutical technology, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, 87783131111. E-mail: elmira_kaps@mail.ru

Gemejjeva Nadezhda Gennadievna - <https://orcid.org/0000-0002-7317-2685>, RSE at the PVC "Institute of Botany and Phytointroduction" KLKhM MENR RK, Doctor of Biological Sciences. Almaty. 87051810149. E-mail: ngemed58@mail.ru

Zhumabayev Nurdaulet Narbekuly - Master of Medical Sciences, Lecturer at the Department of Organization, Management and Economics of Pharmacy and Clinical Pharmacy, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, +77767100096. E-mail: nurdaulet_phd@mail.ru

Получена: 29.05.2024 Принята: 30.05.2024 Опубликовано online: 29.06.2024

УДК: 615.322:615.451.16

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.69.42.040](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.69.42.040)

Н.А. Рахымбаев¹, Б.К. Махатов², К.С. Жакипбеков¹, Р.М. Анарбаева³,
Г.Н. Тобагабылова³, Н.О. Макашева¹, Н.А. Асыллова³, С.Е. Нурбаева³

¹«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Алматы, Қазақстан

²«Үздіксіз кәсіптік дамыту орталығы» ЖШС, Шымкент, Қазақстан

³«Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ, Шымкент, Қазақстан

FERULA ASAFOETIDA L. ЖЕР АСТЫ БӨЛІГІ КӨМІРҚЫШҚЫЛДЫ
ЭКСТРАКТЫСЫНЫҢ КОМПОНЕНТТІК ҚҰРАМЫН ЗЕРТТЕУ

Түйін. Сасық қурай (*Ferula asafoetida* L.) ертеден түрлі елдердің халықтық медицинасында қолданылып келген бағалы өсімдік. Зерттеудің мақсаты *Ferula asafoetida* өсімдігі жер асты бөлігінен алынған көмірқышқылды экстрактысының химиялық құрамын зерттеп, оның негізінде дәрілік құралдар жасаудың мүмкіндіктерін қарастыру. Көмірқышқылды экстракциялау әдісі қазіргі кезде кеңінен қолданылатын тиімді, қауіпсіз, заманауи әдістердің бірі болып табылады. *Ferula asafoetida* көмірқышқылды экстрактысының химиялық құрамын газды хроматография-масс-спектрометрия (ГХ-МС) әдісімен талдау барысында жалпы 33 химиялық қосылыс анықталды және оның 34,39%-ын күкіртті байланыстар құрады. Анықталған күкіртті байланыстар фармацевтикалық өндірісте микробқа қарсы өсімдік текті препараттар жасауда қолданылуы мүмкін.

Түйінді сөздер: сасық қурай, *Ferula asafoetida*, көмірқышқылды экстракт, дәрілік өсімдік шикізаты, биологиялық белсенді заттар, ГХ-МС

Н.А. Рахымбаев¹, Б.К. Махатов², К.С. Жакипбеков¹, Р.М. Анарбаева³, Г.Н. Тобагабылова³, Н.О. Макашева¹, Н.А. Асыллова³, С.Е. Нурбаева³

¹ НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Казахстан

² ТОО «Центр непрерывного профессионального развития», Шымкент, Казахстан

³ АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», Шымкент, Казахстан

ИЗУЧЕНИЕ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА УГЛЕКИСЛОТНОГО ЭКСТРАКТА ПОДЗЕМНОЙ ЧАСТИ *FERULA ASAFOETIDA* L.

Резюме. Ферула вонючая (*Ferula asafoetida* L.) — ценное растение, издавна используемое в народной медицине различных стран. Цель исследования - изучить химический состав углекислотного экстракта, полученного из подземной части растения *Ferula asafoetida*, и рассмотреть возможности изготовления лекарственных средств на его основе. Метод углекислотного является одним из эффективных, безопасных, современных методов, широко используемых сегодня. При анализе химического состава углекислотного экстракта *Ferula asafoetida* методом газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС) выявлено 33 химических соединения, из них 34,39% представляют собой серные соединения. Выявленные соединения серы могут быть использованы в фармацевтической промышленности при производстве противомикробных препаратов растительного происхождения.

Ключевые слова: ферула вонючая, *Ferula asafoetida*, углекислотный экстракт, лекарственное растительное сырье, биологические активные вещества, ГХ-МС

N.A. Rakhymbayev¹, B.K. Makhatov², K.S. Zhakipbekov¹, R.M. Anarbayeva³, G.N. Tobagabylova³, N.O. Makasheva¹, N.A. Assylova³, S.E. Nurbayeva³

¹Asfendiyarov Kazakh National Medical University

²LLP «Center for Continuous Professional Development»

³«South Kazakhstan Medical Academy» JSC

STUDY OF THE COMPONENT COMPOSITION OF CARBONIC ACID EXTRACT OF THE UNDERGROUND PART OF *FERULA ASAFOETIDA* L.

Resume: *Ferula asafoetida* L. is a valuable plant used in folk medicine of different countries since ancient times. The aim of the study is to investigate the chemical composition of carbonic acid extract obtained from the underground part of *Ferula asafoetida* plant and to consider the possibilities of manufacturing medicines based on it. Carbonic acid extraction method is one of the effective, safe, modern methods widely used today. When analyzing the chemical composition of carbonic acid extract of *Ferula asafoetida* by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) method, 33 chemical compounds were identified, of which 34.39% are sulfur compounds. The identified sulfur compounds can be used in pharmaceutical industry in the production of antimicrobial drugs of plant origin.

Keywords: *Ferula asafoetida*, carbon dioxide extract, medicinal plant raw materials, biologically active substances, GC-MS

Кіріспе. Дәрілік өсімдік дегеніміз құрамында фармакологиялық белсенділігі әртүрлі биологиялық белсенді заттары (ББЗ) бар өсімдікті айтамыз. Өз кезегінде ББЗ көздерін іздеу фармацевтикалық өндірісте өсімдіктекті препараттар өндіруде үлкен сұранысқа ие [1].

Еліміздің аймағында 6000-нан астам тамырлы өсімдіктер кездеседі. Осы өсімдіктердің бірі – сасық қурай (*Ferula asafoetida* L.) компоненттік құрамы ББЗ өте бай. Ол ертеден Қытай, Үндістан, Иран, Ауғаныстан елдерінің халық

медицинасында, сонымен қатар Үндістанда тағамдық дәмдеуіш ретінде кеңінен қолданылып келеді. Біздің елімізде көбіне мал шаруашылығында жем-шөптік мақсатта қолданылып келген [2].

Көмірқышқылды экстракциялау – өсімдік шикізатынан жоғарғы температураға тұрақсыз, оңай ыдырайтын, тотығатын химиялық қосылыстарды алуға тиімді, «жасыл» технологияларға негізделген қоршаған ортаға қауіпсіз әдіс болып табылады. Көмірқышқылды экстракциялауда экстрагент ретінде жоғары диэлектрлік өткізгіш қабілетті, гидрофобты заттарды жақсы бөлетін сұйылтылған көмірқышқыл газы қолданылады [3, 4].

Критикаға дейінгі жағдайдағы көмірқышқыл газы өсімдік шикізатындағы ББЗ, яғни, майда еритін провитаминдер мен витаминдер, фитонцидтер, фитогормондар, антиоксиданттар, микробқа қарсы қосылыстардың құнды, экологиялық жағынан таза кешендерін алу үшін толық емес еріткіш ретінде қолданылады. Көмірқышқылды экстрактылар сақтауға тұрақты, тасымалдауға ыңғайлы болып келетін толық мөлшердегі концентрат [5].

Мақсаты. *Ferula asafoetida* өсімдік шикізатынан алынған көмірқышқылды экстрактының химиялық құрамын анықтап, оның негізінде дәрілік құралдар жасаудың мүмкіндіктерін қарастыру.

Материалдар мен әдістер

Көмірқышқылды экстракт алу

Ferula asafoetida көмірқышқылды экстрактын алуда вегетация кезеңі аяқталғаннан кейін жиналып кептірілген өсімдіктің жер асты бөлігі шикізаты қолданылды. Көмірқышқылды экстракт СТ27658-1910-ЖШС-02-2011 мекемеілік стандартына сай «ЖАНАФАРМ» ЖШС УУПЭ-5л экстракциялық қондырғысында критикаға дейінгі жағдайда алынды. Экстрагент – сұйытылған көмірқышқыл газы (МЕМСТ 8050-85).

ГХ-МС талдау

Ferula asafoetida көмірқышқылды экстрактысының компоненттік құрамын талдау Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университетінде «Дәрілік өсімдіктерді ғылыми-зерттеу орталығы» базасында ГХ-МС әдісімен Agilent 7890В/5977А қондырғысында жүргізілді. Талдау шарттары: үлгінің көлемі 1 мкл, үлгінің енгізілу температурасы 240°С, ағынның бөлінуі 1:10. Бөлу WAXetg хроматографиялық капиллярлық бағанының (ұзындығы – 30 м, ішкі диаметрі – 0,25 мм, пленка қалыңдығы – 0,25 мкм) көмегімен 1 мл/мин гелий тасымалдаушы газдың тұрақты жылдамдығымен жүргізілді. Хроматографиялау температурасы – 40°С-тан 260°С-қа дейін (экспозиция 0 мин), қыздыру жылдамдығы – 10°С/мин (экспозиция 20 мин). Анықтау scan m/z 34-850 режимінде жүзеге асырылады. Газ хроматография жүйесін басқару, алынған нәтижелер мен деректерді тіркеу және өңдеу үшін Agilent MSD chemstation (1701ЕА нұсқасы) бағдарламасы пайдаланылды. Алынған масс-спектрлерді декодтауда Wiley7thEdition және NIST’02 кітапханалары қолданылды (спектрлердің жалпы саны – 550 мыңнан астам) [6].

Нәтижелер және талқылау

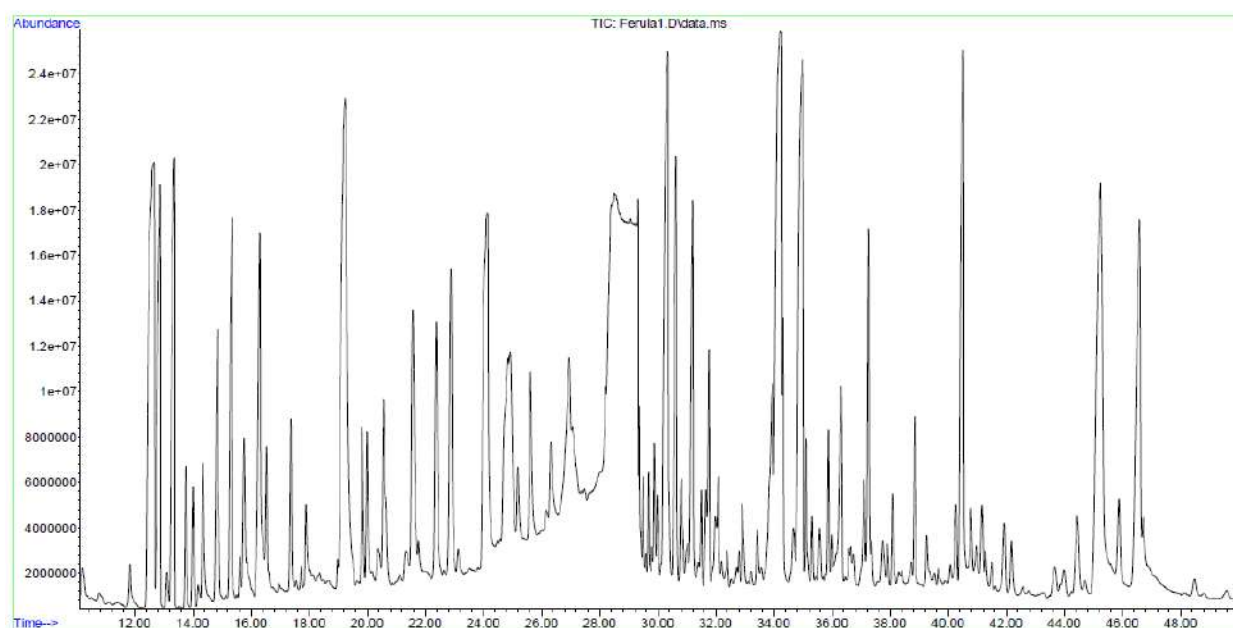
Критикаға дейінгі жағдайда алынған *Ferula asafoetida* көмірқышқылды экстрактысының құрамынан ГХ-МС талдау нәтижесінде жалпы саны 33 химиялық байланыс анықталды. Оның ішінен тиофен, 2,3,4-триметил- – 0,13%, дисульфид, бис(1-метилпропил) – 9,63%, 1,2-дитиолан – 4,26%, 1,4-дитиан-2,5-дион, 3,6-диметил- – 2,49%, тиоксолон – 3,46%, ди-н-бутилдитиофосфин қышқылы – 11,91%, 6-(метилтио)гекса-1,5-диен-3-ол – 2,51% күкіртті қосылыстары анықталды. Олардың жалпы пайыздық қосындысы 34,39%.

Ferula asafoetida көмірқышқылды экстрактысының компоненттік құрамының зерттеу нәтижелері кесте 1 және сурет 1-де берілген.

Кесте 1 – *Ferula asafoetida* көмірқышқылды экстрактысының ГХ-МС талдау нәтижелері

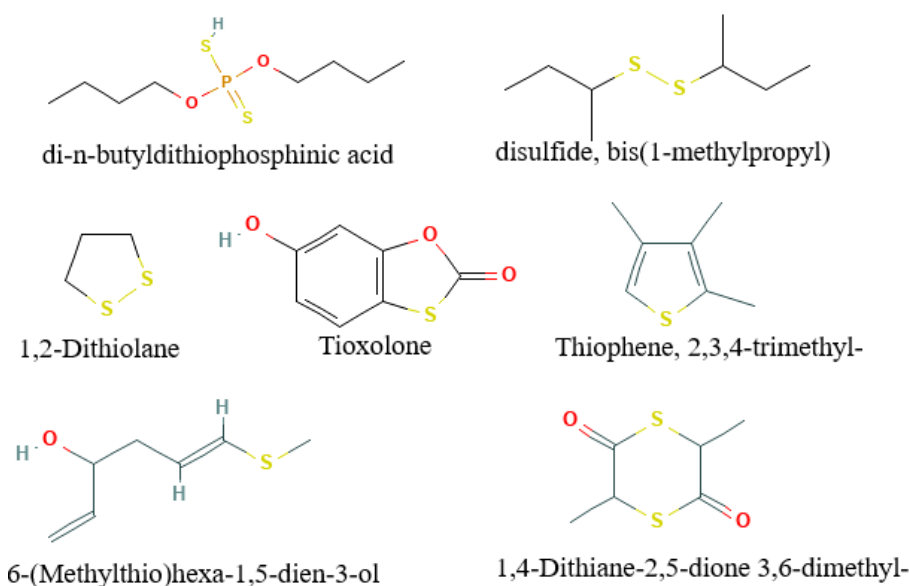
№	Ұсталу уақыты, мин	Қосылыстар	Пайыздық мөлшері, %	Сәйкестендіру мүмкіндігі, %
1	10,2	Тиофен, 2,3,4-триметил-	0,13	90
2	11,8	Тетрадекан	0,43	92
3	12,6	Дисульфид, бис (1-метилпропил)	9,63	95
4	12,9	1,2-Дитиолан	4,26	86
5	13,8	Циклогексанон, 5-метил-2-(1-метилэтил)-, -цис	0,76	90
6	14,8	1,4-Дитиан-2,5-дион, 3,6-диметил-	2,49	86
7	15,3	Тиоксолон	3,46	85
8	15,8	Бицикло[7.2.0]ундек-4-эн, 4,11,11-триметил-8-метилен-, [1R-(1R*,4Z,9S*)]-	1,76	94
9	17,4	Пулегон	1,09	89
10	17,7	Бутан(дитий) қышқылы, метил эфирі	0,16	75
11	17,9	Бутан қышқылы, 3-метил-	1,07	90
12	19,2	ди-н-бутилдитиофосфин қышқылы	11,91	68
13	24,1	1,3-диоксолан, 2-бутил-4-метил-	8,96	75
14	26,2	6-(Метилтио)гекса-1,5-диен-3-ол	2,51	73
15	26,9	Тетрадекан қышқылы, этил эфирі	10,32	77
16	29,5	Бензол, 1,2,3-триметокси-5-(2-пропенил)-	0,91	82
17	29,7	1,3,6,10-Циклотетрадекатраен, 3,7,11-триметил-14-(1-метилэтил)-	0,66	75
18	29,9	Спатуленол	1,21	79
19	30,0	Метил 6,8-октадекадииноат	0,71	72
20	32,1	3,4-метилендиоксипропиофенон	0,84	80
21	34,2	Этил олеат	14,13	90
22	35,6	Трибутилфосфоротритиоит	0,79	63
23	37,1	Эйкозан қышқылы, этил эфирі	1,21	85

24	37,2	Тетрадекан қышқылы	2,88	80
25	38,1	Пентадекан қышқылы	0,80	87
26	39,3	Циклопентадеканон, 2-гидрокси-	0,76	85
27	40,3	Докосан қышқылы, этил эфирі	0,90	75
28	41,0	Пальмитол қышқылы	0,67	85
29	41,3	Гептадекан қышқылы	0,44	83
30	41,9	Склареолід	0,83	72
31	43,7	Сквален	0,45	92
32	45,2	Олеин қышқылы	10,87	96
33	45,9	Бис(2-этилгексил) фталат	1,44	90
	Жалпы		100	



Сурет 1 – *Ferula asafoetida* көмірқышқылды экстрактысының хроматограммасы

Ferula asafoetida критикаға дейінгі көмірқышқылды экстрактысының химиялық құрамынан күкіртті байланыстар айтарлықтай көп мөлшерде анықталды. Сурет 2-де *Ferula asafoetida* көмірқышқылды экстрактысының құрамындағы күкіртті қосылыстардың химиялық құрылымы берілген.



Сурет 2 – *Ferula asafoetida* көмірқышқылды экстрактысының құрамындағы күкіртті қосылыстардың химиялық құрылымы

Razavizadeh B., Niazmand R. Зерттеулерінде де *Ferula asafoetida* сығындысының құрамынан күкіртті қосылыстардың жоғары құрамын анықтады [7].
 Жүргізілген зерттеу нәтижелері *Ferula asafoetida* құрамындағы күкірт қосылыстарының түрлері мен мөлшерлері фармацевтикалық өндірісте қолданылатын осы өсімдіктің жоғары сапалығын анықтау мақсатында пайдалануға болатынын көрсетеді [8].
 Kavoosi G., Amalraj A., Divya K. бір-біріне әуелсіз зерттеулерінде күкірт қосылыстарының (гетероциклді дисульфид – 1,2-дитиолан) жоғары бактерияға қарсы және зеңге қарсы әсерлерін анықтады [9-11].
 Кіçük және т.б. әріптестерінің зерттеулеріне сүйенсек 11,3-Dioxolane, 2-butyl-4-methyl- және оның туындыларының химиялық қосылыстары айқын микробқа қарсы белсенділік көрсетеді [1].
 Сондай-ақ, көмірқышқылды экстрактының құрамынан көп мөлшерде этилолеат, қанықпаған май қышқылы – олеин қышқылы анықталды. Бұл қосылыстар жүрек-қан тамыры ауыруларының жиілігін азайтады, қабынуға қарсы әсері бар [13].
 Тетрадекан қышқылы, этил эфирі микробқа қарсы, антиоксидантты, гиперхолестеринемиялық, ісікке қарсы белсенділік көрсетеді [14].
Қорытынды. Сонымен, *Ferula asafoetida* L. көмірқышқылды экстрактысы құрамындағы фармакологиялық белсенді қосылыстардың көп мөлшерде болуына байланысты медицинада микробқа қарсы белсенділік көрсететін дәрілік құрал ретінде қолдану мүмкіндігі жоғары деп қорытындылауға болады.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Тлеубаева М.И. Бақша қараот өсімдігінің жерүсті бөлігінің гистохимиялық талдауы / Тлеубаева М.И., Омарбаева А.Н. // Вестник Карагандинского университета Серия Биология. Медицина. География. – 2023. – № 2(110). – Б. 162-167. DOI 10.31489/2023BMG2/162-167
- 2 Ферула вонючая (*Ferula asafoetida* L.) лекарственное растение и его медицинское применение / Н. А. Рахымбаев, У. М. Датхаев, Д. А. Мырзақожа [и др.] // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2018. – № 4. – С. 208-212. – EDN VTOBVU.
- 3 Технологические схемы получения углекислотного экстракта из корня и травы *Cichorium intybus* L / Р. А. Омарова, У. М. Датхаев, Д. К. Сатмбекова, Г. О. Устенова // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2017. – № 2. – С. 294-297. – EDN WNQDGR.
- 4 118 Hawthorne, S. B., Krieger, M. S., & Miller, D. J. (1988). Analysis of flavor and fragrance compounds using supercritical fluid extraction coupled with gas chromatography. *Analytical chemistry*, 60(5), 472–477. <https://doi.org/10.1021/ac00156a020>
- 5 Гаджиева, А. М. Возможность и перспективы использования CO₂-экстрактов в переработке томатов / А. М. Гаджиева // Технологические особенности производства и применения со 2-экстрактов из растительного сырья. Пищевая промышленность, (12), 15-17.
- 6 Alimzhanova, M. B., Abilev, M. B., Kuandykova, M. M., Kenessov, B. N., Kamysbayev, D. K. (2012). Rapid Screening Method for the Total Petroleum Hydrocarbons in Water Samples by Solid-Phase Microextraction and GC-MS. *Eurasian Chemical-Technological Journal*, 14 (2), 177–182. doi: <https://doi.org/10.18321/ectj112>
- 7 Niazmand, R., Razavizadeh, B.M. *Ferula asafoetida*: chemical composition, thermal behavior, antioxidant and antimicrobial activities of leaf and gum hydroalcoholic extracts. *J Food Sci Technol* 58, 2148–2159 (2021). <https://doi.org/10.1007/s13197-020-04724-8>
- 8 Farhadi, F., Iranshahi, M., Taghizadeh, S. F., Asili, J. (2020). Volatile sulfur compounds: The possible metabolite pattern to identify the sources and types of *asafoetida* by headspace GC/MS analysis. *Industrial Crops and Products*, 155, 112827. doi: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.112827>
- 9 Kavoosi, G., Rowshan, V. (2013). Chemical composition, antioxidant and antimicrobial activities of essential oil obtained from *Ferula assa-foetida* oleo-gum-resin: Effect of collection time. *Food Chemistry*, 138 (4), 2180–2187. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.11.131>
- 10 Amalraj, A., & Gopi, S. (2017). Biological activities and medicinal properties of *asafoetida*: A Review. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 7(3), 347–359. doi:10.1016/j.jtcm.2016.11.004
- 11 Divya, K., Ramalakshmi, K., Murthy, P. S., Jagan Mohan Rao, L. (2014). Volatile oils from *Ferula asafoetida* varieties and their antimicrobial activity. *LWT – Food Science and Technology*, 59 (2), 774–779. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2014.07.013>
- 12 Küçük, H. B., Yusufoglu, A., Mataraci, E., Döşler, S. (2011). Synthesis and Biological Activity of New 1,3-Dioxolanes as Potential Antibacterial and Antifungal Compounds. *Molecules*, 16 (8), 6806–6815. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules16086806>
- 13 Ashirov, M. Z., Datkhayev, U. M., Myrzakozha, D. A., Sato, H., Zhakipbekov, K. S., Rakhymbayev, N. A., Sadykov, B. N. (2020). Study of Cold-Pressed *Tobacco Seed Oil* Properties by Gas Chromatography Method. *The Scientific World Journal*, 2020, 1–5. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/8852724>
- 14 Kozykeyeva, R. A., Datkhayev, U. M., Srivedavyasari, R., Ajayi, T. O., Patsayev, A. K., Kozykeyeva, R. A., & Ross, S. A. (2020). Isolation of chemical compounds and essential oil from *agrimonia asiatica* juz. and their antimicrobial and antiplasmodial activities. *The Scientific World Journal*, 2020, 1–8. doi:10.1155/2020/7821310

REFERENCES

- 1 Tleubaeva M.I. Baқsha қараот өсімдігінің zherysti бөлігінің gistohimijalyқ taldaуy / Tleubaeva M.I., Omarbaeva A.N. // Vestnik Karagandinskogo universiteta Serija Biologija. Medicina. Geografija. – 2023. – № 2(110). – Б. 162-167. DOI 10.31489/2023BMG2/162-167

- 2 Ferula vonjuchaja (Ferula asafoetida L.) lekarstvennoe rastenie i ego medicinskoe primenenie / N. A. Rahymbaev, U. M. Dathaev, D. A. Myrzakozha [i dr.] // Vestnik Kazahskogo nacional'nogo medicinskogo universiteta. – 2018. – № 4. – S. 208-212. – EDN VTOBVU.
- 3 Tehnologicheskie shemy poluchenija uglekislotnogo jekstrakta iz kornja i travy Cichorium intybus L / R. A. Omarova, U. M. Dathaev, D. K. Satmbekova, G. O. Ustenova // Vestnik Kazahskogo nacional'nogo medicinskogo universiteta. – 2017. – № 2. – S. 294-297. – EDN WNQDGR.
- 4 118 Hawthorne, S. B., Krieger, M. S., & Miller, D. J. (1988). Analysis of flavor and fragrance compounds using supercritical fluid extraction coupled with gas chromatography. *Analytical chemistry*, 60(5), 472–477. <https://doi.org/10.1021/ac00156a020>
- 5 Gadzhieva, A. M. Vozmozhnost' i perspektivy ispol'zovaniya SO2-jekstraktov v pererabotke tomatov / A. M. Gadzhieva // Tehnologicheskie osobennosti proizvodstva i primeneniya so 2-jekstraktov iz rastitel'nogo syr'ja. Pishhevaja promyshlennost', (12), 15-17.
- 6 Alimzhanova, M. B., Abilev, M. B., Kuandykova, M. M., Kenessov, B. N., Kamysbayev, D. K. (2012). Rapid Screening Method for the Total Petroleum Hydrocarbons in Water Samples by Solid-Phase Microextraction and GC-MS. *Eurasian Chemical-Technological Journal*, 14 (2), 177–182. doi: <https://doi.org/10.18321/ectj112>
- 7 Niazmand, R., Razavizadeh, B.M. Ferula asafoetida: chemical composition, thermal behavior, antioxidant and antimicrobial activities of leaf and gum hydroalcoholic extracts. *J Food Sci Technol* 58, 2148–2159 (2021). <https://doi.org/10.1007/s13197-020-04724-8>
- 8 Farhadi, F., Iranshahi, M., Taghizadeh, S. F., Asili, J. (2020). Volatile sulfur compounds: The possible metabolite pattern to identify the sources and types of asafoetida by headspace GC/MS analysis. *Industrial Crops and Products*, 155, 112827. doi: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.112827>
- 9 Kavooosi, G., Rowshan, V. (2013). Chemical composition, antioxidant and antimicrobial activities of essential oil obtained from Ferula assa-foetida oleo-gum-resin: Effect of collection time. *Food Chemistry*, 138 (4), 2180–2187. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.11.131>
- 10 Amalraj, A., & Gopi, S. (2017). Biological activities and medicinal properties of asafoetida: A Review. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 7(3), 347–359. doi:10.1016/j.jtcm.2016.11.004
- 11 Divya, K., Ramalakshmi, K., Murthy, P. S., Jagan Mohan Rao, L. (2014). Volatile oils from Ferula asafoetida varieties and their antimicrobial activity. *LWT – Food Science and Technology*, 59 (2), 774–779. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2014.07.013>
- 12 Küçük, H. B., Yusufoglu, A., Mataracı, E., Döşler, S. (2011). Synthesis and Biological Activity of New 1,3-Dioxolanes as Potential Antibacterial and Antifungal Compounds. *Molecules*, 16 (8), 6806–6815. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules16086806>
- 13 Ashirov, M. Z., Datkhayev, U. M., Myrzakozha, D. A., Sato, H., Zhakipbekov, K. S., Rakhymbayev, N. A., Sadykov, B. N. (2020). Study of Cold-Pressed Tobacco Seed Oil Properties by Gas Chromatography Method. *The Scientific World Journal*, 2020, 1–5. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/8852724>
- 14 Kozykeyeva, R. A., Datkhayev, U. M., Srivedavyasari, R., Ajayi, T. O., Patsayev, A. K., Kozykeyeva, R. A., & Ross, S. A. (2020). Isolation of chemical compounds and essential oil from agrimonia asiatica juz. and their antimicrobial and antiplasmodial activities. *The Scientific World Journal*, 2020, 1–8. doi:10.1155/2020/7821310

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

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

Қаржыландыру жүргізілмеді.

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

Конфликт интересов – не заявлен. Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представителями.

Финансирование – не проводилось.

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

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

Funding - no funding was provided.

Авторлар туралы мәліметтер:

Рахымбаев Нұрғали Аманбайұлы - <https://orcid.org/0000-0003-1183-2083>, PhD, Фармацияның ұйымдастырылуы, басқарылуы және экономикасы және клиникалық фармация кафедрасының лекторы, «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КЕАҚ, Алматы қ., +77786567826. E-mail: nr_farma@mail.ru

Махатов Бауыржан Қалжанович - <https://orcid.org/0000-0003-2150-9749>, фарм.ғ.д., профессор, «Үздіксіз кәсіптік дамыту орталығы» ЖШС директоры, Шымкент қ., +77017882025. E-mail: mahatov1@rambler.ru

Жакипбеков Кайрат Сапарханович - <https://orcid.org/0000-0003-3179-9460>, PhD, қауымдастырылған профессор, Фармацияның ұйымдастырылуы, басқарылуы және экономикасы және клиникалық фармация кафедрасының

меңгерушісі, «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КЕАҚ, Алматы қ., +77479224950. E-mail: kairat_phd@mail.ru

Анарбаева Рабига Муталиевна - <https://orcid.org/0000-0001-6206-9597>, фарм.ғ.к., дәрілер технологиясы кафедрасының профессор м.а., «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ, Шымкент қ., +77016250430. E-mail: rabiga.rm@mail.ru

Тобагабылова Гульзира Нурмантаевна - <https://orcid.org/0009-0004-7815-2554>, фармацевтикалық пәндер кафедрасының оқытушысы, «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ жанындағы медицина колледжі, Шымкент қ., +7-778-297-90-74. E-mail: g_tobagabylova@mail.ru

Макашева Назгуль Онолбековна - <https://orcid.org/0000-0002-8398-7087>, Фармацияның ұйымдастырылуы, басқарылуы және экономикасы және клиникалық фармация кафедрасының ассистенті, «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КЕАҚ, Алматы қ., +77752686338. E-mail: ms.naz86@mail.ru

Асыллова Несипкуль Абилбиллаевна - <https://orcid.org/0000-0002-7167-5967>, мед.ғ.магистрі, дәрілер технологиясы кафедрасының аға оқытушысы, «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ, Шымкент қ., +77013898735. E-mail: asilova.na@mail.ru

Нурбаева Света Ермекбаевна - <https://orcid.org/0009-0001-2159-2258>, дәрілер технологиясы кафедрасының аға оқытушысы, «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ, Шымкент қ., +77758389973. E-mail: sveta_sagi@mail.ru

Сведения об авторах:

Рахымбаев Нұрғали Аманбайұлы - <https://orcid.org/0000-0003-1183-2083>, PhD, лектор кафедры организации, управления и экономики фармации и клинической фармации, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г.Алматы, +77786567826. E-mail: nr_farma@mail.ru

Махатов Бауыржан Калжанович - <https://orcid.org/0000-0003-2150-9749>, д.фарм.н., профессор, директор ТОО «Центр непрерывного профессионального развития», г. Шымкент, +77017882025. E-mail: mahatov1@rambler.ru

Жакипбеков Кайрат Сапарханович - <https://orcid.org/0000-0003-3179-9460>, PhD, ассоциированный профессор, заведующий кафедрой организации, управления и экономики фармации и клинической фармации, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, +77479224950. E-mail: kairat_phd@mail.ru

Анарбаева Рабига Муталиевна - <https://orcid.org/0000-0001-6206-9597>, к.фарм.н., и.о. профессор кафедры технологии лекарств, АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», г. Шымкент, +77016250430. E-mail: rabiga.rm@mail.ru

Тобагабылова Гульзира Нурмантаевна - <https://orcid.org/0009-0004-7815-2554>, преподаватель кафедры фармацевтических дисциплин, медицинского колледжа при АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», г. Шымкент, +7-778-297-90-74. E-mail: g_tobagabylova@mail.ru

Макашева Назгуль Онолбековна - <https://orcid.org/0000-0002-8398-7087>, ассистент кафедры организации, управления и экономики фармации и клинической фармации, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г.Алматы, +77752686338. E-mail: ms.naz86@mail.ru

Асыллова Несипкуль Абилбиллаевна - <https://orcid.org/0000-0002-7167-5967>, магистр мед.н., старший преподаватель кафедры технологии лекарств, АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», г. Шымкент, +77013898735. E-mail: asilova.na@mail.ru

Нурбаева Света Ермекбаевна - <https://orcid.org/0009-0001-2159-2258>, старший преподаватель кафедры технологии лекарств, АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», г. Шымкент, +77758389973. E-mail: sveta_sagi@mail.ru

Information about the authors:

Rakhymbayev Nurgali Amanbayuly - <https://orcid.org/0000-0003-1183-2083>, PhD, lecturer department of organization and management and economics of pharmacy and clinical pharmacy, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, +77786567826. E-mail: nr_farma@mail.ru

Makhatov Bauyrzhan Kalzhanovich - <https://orcid.org/0000-0003-2150-9749>, Doctor of Pharmacy, Professor, Director of the «Center for Continuous Professional Development» LLP, Shymkent, +77017882025. E-mail: mahatov1@rambler.ru

Zhakupbekov Kairat Saparkhanovich - <https://orcid.org/0000-0003-3179-9460>, PhD, Associate Professor, Head of the Department of organization and management and economics of pharmacy and clinical pharmacy, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, +77479224950. E-mail: kairat_phd@mail.ru

Anarbayeva Rabiga Mutaliyevna - <https://orcid.org/0000-0001-6206-9597>, Candidate of Pharmacy, Acting Professor of Drug Technology Department, South Kazakhstan Medical Academy JSC, Shymkent, +77016250430. E-mail: rabiga.rm@mail.ru

Tobagabylova Gulzira Nurmantayevna - <https://orcid.org/0009-0004-7815-2554>, lecturer of the Department of Pharmaceutical Disciplines, Medical College at JSC "South Kazakhstan Medical Academy", Shymkent, +7-778-297-90-74. E-mail: g_tobagabylova@mail.ru

Makasheva Nazgul Onalbekovna - <https://orcid.org/0000-0002-8398-7087>, lecturer department of organization and management and economics of pharmacy and clinical pharmacy, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, +77752686338. E-mail: ms.naz86@mail.ru

Assylova Nessipkul Abilbillaevna - <https://orcid.org/0000-0002-7167-5967>, Master of Medicine, Senior lecturer of Drug Technology Department, South Kazakhstan Medical Academy JSC, Shymkent, +77013898735. E-mail: asilova.na@mail.ru

Nurbayeva Sveta Ermekbayevna - <https://orcid.org/0009-0001-2159-2258>, Senior lecturer of Drug Technology Department, South Kazakhstan Medical Academy JSC, Shymkent, +77758389973. E-mail: sveta_sagi@mail.ru

Алынды: 12.01.2024 Қабылданды: 04.06.2024 Онлайн жарияланды: 29.06.2024

ӘОК 615.011.5:582.929

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.33.93.041](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.33.93.041)

Ә.Қ. Тұрдыбай, М.А. Жандабаева, А.Қ. Сарқытбекова, К.Т. Раганина, Р.Б. Аюпова

Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы

**КӘДІМГІ КИКОТЫ (ORIGANUM VULGARE L.) ӨСІМДІК ШИКІЗАТЫНАН ЭКТРАКТАР
АЛУ ЖӘНЕ ОНЫҢ ХИМИЯЛЫҚ ҚҰРАМЫН ТАЛДАУ**

Түйін: Еліміздің фармацевтика нарығында табиғи тектес дәрілік өсімдік шикізаттарынан алынатын өсімдік текті препараттар үлесін көбейту үлкен қызығушылық туғызып отыр. Бұл мәселені шешудің жолы жан - жақты зерттеу және жергілікті табиғи шикізатты ұтымды пайдаланудың көмегімен жүзеге асады. Сонымен қатар, қазіргі заманғы синтетикалық шикізаттармен салыстырғанда табиғи шикізаттың қолжетімділігі мен арзандығын ілгерлету қажет. Осы орайда кәдімгі киикоты (*Origanum vulgare L.*) өсімдіктің шикізат қоры да жеткілікті. Бұл мақалада кәдімгі киикоты (*Origanum vulgare L.*) өсімдігінің жер үсті бөлігінен ультрадыбыстық және циркуляциялық (Сокслет аппаратымен) экстракция әдістерімен құрғақ экстракттар алынды. Кәдімгі киикоты (*Origanum vulgare L.*) - ДӨШ алынған экстракттардың химиялық зерттеулері газды хроматография масс-спектрометрия әдісімен анықталынды. Нәтижесінде Сокслет аппараты арқылы алынған экстракттың химиялық құрамында 71 қосылыс, ультрадыбысты әдіспен алынған экстракт құрамынан 35 қосылыстар анықталды. Экстракттың шығымы және фармакологиялық әсері жоғары биологиялық белсенді заттардың жоғары болуына байланысты Сокслет аппараты арқылы алынған экстракт белсенді болып танылды.

Түйінді сөздер: Кәдімгі киикоты, құрғақ экстракт, ультрадыбыстық әдіс, Сокслет аппараты, газды хроматография масс-спектрометрия әдісі.

А.К. Турдыбай, М.А. Жандабаева, А.Қ. Сарқытбекова, К.Т. Раганина, Р.Б. Аюпова

Казахский национальный медицинский университет им. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан

**ПОЛУЧЕНИЕ ЭКТРАКТОВ ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ ДУШИЦЫ ОБЫКНОВЕННОЙ (ORIGANUM VULGARE L.) И
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПО ХИМИЧЕСКОМУ СОСТАВУ**

Резюме: Большой интерес представляет увеличение доли фитопрепаратов из лекарственного растительного сырья природного происхождения на фармацевтическом рынке этой страны. Решение этой проблемы осуществляется с помощью всестороннего исследования и рационального использования местного природного сырья. Кроме того, необходимо повысить доступность и дешевизну природного сырья по сравнению с современным синтетическим сырьем. В этом отношении душица обыкновенная (*Origanum vulgare L.*) достаточно и сырьевых запасов растения. В этой статье представлен душица обыкновенная (*Origanum vulgare L.*) из надземной части растения ультразвуковым методом и аппаратом Сокслет были получены жидкие экстракты. Химические исследования экстрактов душицы обыкновенной (*Origanum vulgare L.*) определялись методом газовой хроматографии масс-спектрометрии. В результате в химическом составе сырья, полученного аппаратом Сокслет, выявлено 71 соединение, из экстракта, полученного ультразвуковым методом, 35. По количеству активных веществ в химическом составе экстракт, полученный аппаратом Сокслет, признан активным.

Ключевые слова: душица обыкновенная, сухой экстракт, ультразвуковой метод, аппарат Сокслет, метод масс-спектрометрии газовой хроматографии

A.K. Turdybay, M.A. Zhandabaeva, A.K. Sarkytbekova, K.T. Raganina, R.B. Ayupova

Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan

**OBTAINING EXTRACTS FROM VEGETABLE RAW MATERIALS WITH OREGANO (ORIGANUM VULGARE L.) AND
COMPARATIVE CHARACTERISTICS BY CHEMICAL COMPOSITION**

Resume: Of great interest is the increase in the share of phytopreparations from medicinal plant raw materials of natural origin in the pharmaceutical market of this country. The solution to this problem is carried out through comprehensive research and rational use of local natural raw materials. In addition, it is necessary to increase the availability and cheapness of natural raw materials compared to modern synthetic raw materials. In this regard, oregano (*Origanum vulgare L.*) is sufficient and the raw materials of the plant. This article presents oregano (*Origanum vulgare L.*) liquid extracts were obtained from the aboveground part of the plant by ultrasound and Soxlet apparatus. Chemical studies of extracts of oregano (*Origanum vulgare L.*) were determined by gas chromatography mass spectrometry. As a result, 71 compounds were detected in the chemical composition of the raw materials obtained by the Soxlet apparatus, 35 from the extract obtained by the ultrasonic method. According to the number of active substances in the chemical composition, the extract obtained by the Soxlet apparatus was recognized as active.

Keywords: oregano, dry extract, ultrasonic method, Soxlet apparatus, gas chromatography mass spectrometry method

Кіріспе. Кәдімгі киикоты (*Origanum vulgare L.*) - Ерінгүлділер (*Labiaceae*) тұқымдасына жататын көпжылдық шөптесін хош иісті өсімдік. Бұл өсімдіктердің ең кең таралған жерлері Жерорта теңізі, Еуро-Сібір, Солтүстік Африка және басқа да қоңыржай Азия елдерінде өседі [1]. Қазақстанның барлық аймақтарында тау беткейлерінде, бұталар арасында, қырлы ашық шөпті жерлерде кездеседі. Өсімдіктің биіктігі 50-70см, тамырсабақтары тармақталған,

жоғары қарай өседі. Жапырақтары қарама - қарсы орналасқан, жоғары бөлігі жасыл-қара, төменгі бөлігі сұр - жасыл, ұзындығы 1 - 4 см арасында. Өсімдік наурыз айында өсе бастайды, маусым-шілде айларында гүлдейді [2]. Кәдімгі киікоты (*Origanum vulgare L.*) өсімдік шикізатының несеп жүргізетін, өт айдайтын, тамаққа тәбетін қоздыратын және де басқа қасиеттері бар. Киікотынан жасалған тұндырманы асқазанның қышқылы кемігенде және қан тоқтататын, нерв жүйесін тыныштандыратын дәрі ретінде, ішектің жұмысы нашарлағанда, асқазанның тұсы түйнеп ауырғанда, жалпы дененің қуаты кеміп, күші азайғанда қолданады [3].

Биологиялық белсенді заттар табиғи шикізаттан экстракциялау әдістерінің көмегімен алынады. Сондықтан әртүрлі жағдайда жүретін экстракция үрдісін және оның қарқындылығын зерттеудің маңызы зор. Экстракциялау әдістері әртүрлі, сондықтан қойылған міндеттерге байланысты әрқайсысының өзіне тән артықшылықтары мен кемшіліктері бар екендігін ескеру қажет. Экстракциялау әдістерінің әр түрлілігіне байланысты дәстүрлі және жаңа әдістерді қолдану арқылы экстракт алу маңызды.

Экстракцияның дәстүрлі циркуляциялық әдісі Сокслет аппаратымен экстракт алудың артықшылықтары процестің үздіксіздігі; процесс көзбен оңай басқарылады; еріткіштің аз мөлшері жұмсалады, оны айдау кезінде қайта пайдалануға болады. Ультрадыбыстың тиімділігіне экстракция температурасы, экстракция уақыты, ультрадыбыстық толқындардың қарқындылығы және ультрадыбыстық жүйенің түрі сияқты әртүрлі факторлар әсер етеді.

Зерттеудің мақсаты: Кәдімгі киікоты (*Origanum vulgare L.*) Өсімдік шикізатынан экстракттар алу және оның химиялық құрамын талдау.

Зерттеу материалдары мен әдістері

Зерттеу материалы 2022 жылдың шілде айында жиналған ерінгүлділер тұқымдасына жататын Кәдімгі киікоты (*Origanum vulgare L.*) өсімдігінің жер үсті бөлігі Оңтүстік Қазақстан облысы, Түркістан облысы, Қазығұрт тауының маңынан жиналды. Осы жиналған Кәдімгі киікоты (*Origanum vulgare L.*) шикізатынан Б. Атчабаров атындағы ІҚМ ҒЗИ базасындағы Химия және фармакогнозияның ғылыми-практикалық бақылау-талдау зертханасында ультрадыбысты және циркуляциялық экстракциялау әдістерінің көмегімен құрғақ экстракттар алынды.

Ультрадыбысты экстракциялау әдісімен экстракт алу технологиялық сызбанұсқасы 10 негізгі сатыдан тұрады:

1 саты: Экстрагентті дайындау. Экстрагент мөлшері, этил спирті концентрация 70%, ЕАЭС Ф бойынша алколометриялық кесте бойынша сұйылту жүргізілді, фармакопей бойынша температура 20°C сұйылту қажет;

2 саты: ДӨШ дайындау. ДӨШ біріңғайлығы, шикізаттың ұсақталу дәрежесі 3-4 мм, массасы 40 г;

3 саты: Экстрагирлеу (ультрадыбысты экстракция әдісі). Шикізат-экстрагент қатынасы 1:10, температура 20±5°C, экстракция уақыты 1 сағатты құрады;

4 саты: Тұндыру. Алынған экстракт 1 тәулікке, 8-10°C температурада тұндырылды;

5 саты: Экстрактты тазарту. Қысым шамасы, сүзгі тесігі мөлшері, аралық өнімді бақылау. Друк-филтрмен механикалық қоспалардың болмауын қамтамасыз ету.

6 саты: Экстрактты буландыру (қоюландыру). Температура 50°C, қысым 0,1 МПа, айналу жылдамдығы 170rpm, 25% артық емес ылғалдылық мөлшерінде роторлы буландырғыш аппаратында экстракт қоюландырылды.

7 саты: Экстрактты кептіру. Температура 50°C, 4% артық емес ылғалдылық мөлшерінде, аралық өнімді бақылау.

8 саты: Флакондарды мен тығындарды жуу және кептіру

9 саты: Дайын өнімді салу, маркілеу, орау. Толтыру көлемі, ұйымның сапа спецификациясына сай бақылау;

10 саты: Қораптардағы дайын өнімдерді орау. Қораптардағы құтылардың саны, дұрыс безендірілуі қадағаланады; Кәдімгі киікоты (*Origanum vulgare L.*) құрғақ экстрактысын алудың екінші әдісі циркуляциялық экстракциялау Сокслет типті аппаратымен экстракт алудың технологиялық сызбанұсқасы 2- суретте берілген.

1 саты: Экстрагентті дайындау. Экстрагент мөлшері, этил спирті концентрация 70%, ЕАЭС Ф бойынша алколометриялық кесте бойынша сұйылту жүргізілді, фармакопей бойынша температура 20°C сұйылту қажет;

2 саты: ДӨШ дайындау. ДӨШ біріңғайлығы, шикізаттың ұсақталу дәрежесі 3-4 мм, массасы 40 г;

3 саты: Экстракциялау (циркуляциялық [Сокслет аппаратымен]). Шикізат-экстрагент қатынасы 1:10, температура 75-78°C, экстракция уақыты 3-5 сағатты құрады;

4саты: Тұндыру. Алынған экстракт 1 тәулікке, 8-10°C температурада тұндырылды;

5 саты: Экстрактты тазарту. Қысым шамасы, сүзгі тесігі мөлшері, аралық өнімді бақылау. Друк- филтрмен механикалық қоспалардың болмауын қамтамасыз ету

6 саты: Экстрактты буландыру (қоюландыру). Температура 50°C, қысым 0,1 МПа, айналу жылдамдығы 170rpm, 25% артық емес ылғалдылық мөлшерінде роторлы буландырғыш аппаратында сұйық экстракт қоюландырылды.

7 саты: Экстрактты кептіру. Температура 50°C, 4% артық емес ылғалдылық мөлшерінде, аралық өнімді бақылау.

8 саты: Флакондарды мен тығындарды жуу және кептіру

9 саты: Дайын өнімді салу, маркілеу, орау. Толтыру көлемі, ұйымның сапа спецификациясына сай бақылау;

10 саты: Қораптардағы дайын өнімдерді орау. Қораптардағы құтылардың саны, дұрыс безендірілуі қадағаланады; Алынған үлгілер бойынша химиялық құрамы Әл-Фараби атындағы ҚазҰУ «Дәрілік өсімдіктерді ғылыми-зерттеу орталығы» базасында анықталынды.

Компоненттік құрамын анықтау газды хроматография (ҚР МФ, 1 т., 2.2.28) масс-спектрлі детектрлеу әдісімен (Agilent 7890N/5975N) жүргізілді.

Талдау шарттары: ағынды бөлмей үлгінің көлемі 0,5 мкл, сынаманы енгізу температурасы 250 °С. Бөлу ұзындығы 30 м, ішкі диаметрі 0,25 мм және пленка қалыңдығы 0,25 мкм болатын DB-WaxEtг хроматографиялық капиллярлық бағанының көмегімен 1 мл/мин тасымалдаушы газдың тұрақты жылдамдығымен (гелий) жүргізілді. Хроматографиялау температурасы 40 °С-тан (ұсталуы 0 мин) 5 °С/мин қыздыру жылдамдығымен 280 °С-қа дейін (ұсталуы 15 мин) бағдарлмалайды. Талдау уақыты 63 минут. Анықтау SCAN m/z 34-750 режимінде жүргізілді. Газ хроматография жүйесін басқару, алынған нәтижелер мен деректерді тіркеу және өңдеу үшін Agilent MSD chemstation (1701ea нұсқасы) бағдарламасы қолданылды. Деректерді өңдеу ұстау уақытын, шыңдардың аудандарын анықтауды, сондай-ақ масс-спектрометриялық детектор арқылы алынған спектрлік ақпаратты өңдеуді қамтыды.

Зерттеу нәтижесінде алынған масс-спектрлерді өңдеу үшін Wiley 7th edition және NIST'02 кітапханалары пайдаланылды (кітапханалардағы спектрлердің жалпы саны – 550 мыңнан астам).

Нәтижелерді талқылау.

Кәдімгі киікоты (*Origanum vulgare* L.) шикізатынан 1:10 қатынасында 25 °С температурада экстракциялаудың тиімді жиілігі 28 кГц – да 40-60 минут бойы ультрадыбыс әсерімен экстракциялау жүргізілді. Кәдімгі киікоты шикізатқа жұту коэффициентін еске ала отырып, экстрагент ретінде 70% этил спирті қолданылды. Нәтижесінде 620 мл сұйық экстракт алынды, ол 50°С температурада 0,1 мПА қысымда, ротордық айналу жылдамдығы 170 rpm RI-213 су моншасымен роторлы-буландырғыш аппаратында қоюландырып, кептіргіш шкафта кептіріліп, 4 г құрғақ экстракт алынды.

Таңдамалы әдіс ретінде кәдімгі киікоты (*Origanum vulgare* L.) шикізаты 1:10 қатынасында 75-78 °С температурада экстрагент ретінде 70% этил спирті қолдана отырып, циркуляциялық Сокслет аппаратымен 3-5 сағат бойы экстракцияланды. Нәтижесінде 650 мл сұйық экстракт алынды, ол 50 °С температурада 0,1 мПА қысымда, ротордық айналу жылдамдығы 170 rpm RI-213 су моншасымен роторлы-буландырғыш аппаратында қоюландырып, кептіргіш шкафта кептіріліп, 5 г құрғақ экстракт алынды.

Экстракциялаудың 2 тәсілінің ішінен циркуляциялық экстракция оңтайлы деп есептелінді, себебі зерттеу барысында экстракттың шығымы (5г) және биологиялық белсенді заттар шығымы мен сарқылуы (71 қосылыстар) жоғары болып саналды.

Кәдімгі киікоты (*Origanum vulgare* L.) - ДӨШ алынған экстракттардың химиялық зерттеулері газды хроматография масс-спектрометрия әдісімен анықталынды. Массасы 0,5 г экстракт алынып, 2 мл этанол ерітіндісіне ерітіліп, сыналатын экстракт газды хроматографтың құрылғысына салынды. Нәтижелерді талдау кезінде салыстырмалы түрде ультрадыбысты және циркуляциялық экстракциялау әдістерінің көмегімен алынған құрғақ экстракттар компоненттік құрамы циркуляциялық әдіспен алынған экстракттың ББЗ шығымы жоғары болып табылды. Алынған нәтижелері төменгі кестеде көрсетілген (Кесте 1).

Кесте 1 - *Origanum vulganis* L. циркуляциялық әдісі бойынша хроматографиялық талдау нәтижелері

№	Ұсақталу уақыты, мин	Қосылыстар	Идентификация ықтималдылығы, %	Пайыздық мөлшері, %
1	11,69	4-Cyclopentene-1,3-dione	65	0,44
2	13,27	2-Furanmethanol	91	0,38
3	15,11	2(5H)-Furanone	79	0,37
4	15,58	1,2-Cyclopentanedione	93	1,44
5	16,97	1,2-Cyclopentanedione, 3-methyl-	71	0,14
6	17,10	1-(3,6,6-Trimethyl-1,6,7,7a-tetrahydrocyclopenta[c]pyran-1-yl)ethanone	72	0,20
7	17,25	Glycylsarcosine	69	0,14
8	17,30	Hexanoic acid	82	0,17
9	17,39	Phenol, 2-methoxy-	94	1,06
10	17,75	Benzyl alcohol	70	0,12
11	19,45	Heptanoic acid	73	0,11
12	20,02	3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol	87	1,69
13	20,20	Phenol	92	2,21
14	20,81	2,5-Dimethyl-4-hydroxy-3(2H)-furanone	85	0,58
15	21,55	Cyclopropyl carbinol	77	1,51
16	21,78	p-Cresol	76	0,18
17	22,32	1,3-Dioxol-2-one,4,5-dimethyl-	77	0,70
18	22,82	(-)-Spathulenol	85	0,24
19	23,09	2-Hydroxy-gamma-butyrolactone	89	1,79
20	23,24	Eugenol	85	0,17
21	23,30	1,3-Benzenediol, 5-pentyl-	69	0,14
22	23,40	2-Pentadecanone, 6,10,14-trimethyl-	89	0,21
23	23,56	Widdrol hydroxyether	70	0,27
24	23,74	Thymol	92	0,52
25	23,84	2-Methoxy-4-vinylphenol	90	0,76
26	24,18	Phenol, 2-methyl-5-(1-methylethyl)-	93	0,67
27	24,70	4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-	89	0,99

		methyl-		
28	24,95	1H-Pyrrole-2,5-dione, 3-ethyl-4-methyl-	70	0,16
29	25,11	Phenol, 2,6-dimethoxy-	87	1,41
30	25,62	Glycerin	74	2,15
31	25,75	2(4H)-Benzofuranone, 5,6,7,7a-tetrahydro-3,6-dimethyl-	71	0,18
32	25,84	Megastigmatrienone	72	0,15
33	26,10	Phenol, 2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-	75	0,29
34	26,33	2(4H)-Benzofuranone, 5,6,7,7a-tetrahydro-4,4,7a-trimethyl-, (R)-	83	0,37
35	26,92	1,4:3,6-Dianhydro- α -d-glucopyranose	88	0,35
36	27,17	Benzofuran, 2,3-dihydro-	85	1,32
37	27,61	Benzyl nitrile	66	0,78
38	28,32	(S)-(+)-2',3'-Dideoxyribonolactone	90	0,30
39	28,85	5-Hydroxymethylfurfural	91	2,04
40	29,54	Phenol, 4-(ethoxymethyl)-	82	0,22
41	29,60	1-Cyclohexanone, 2-methyl-2-(3-methyl-2-oxobutyl)	73	0,68
42	29,79	Phthalic acid, hept-3-yl isobutyl ester	81	0,21
43	29,93	9,12-Octadecadienoic acid, ethyl ester	78	0,48
44	30,06	1,2-Ethanediol, 1-(2-furanyl)-	71	0,28
45	30,74	2-Pyrrolidinone, 5-(cyclohexylmethyl)-	68	0,26
46	31,03	Apocynin	89	0,57
47	31,20	2-Propanone, 1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-	72	0,34
48	31,33	Phytol	93	2,12
49	31,64	Catechol	95	18,13
50	32,12	Dibutyl phthalate	90	0,70
51	33,25	7R,8R-8-Hydroxy-4-isopropylidene-7-methylbicyclo[5,3,1]undec-1-ene	68	0,20
52	35,32	Hexadecanoic acid	93	8,82
53	35,59	Benzaldehyde, 4-hydroxy-	64	0,40
54	35,70	Benzenemethanol, 4-hydroxy-	82	0,60
55	35,79	Niacinamide	67	0,18
56	35,87	Homovanillic acid	68	0,16
57	36,37	4,8,12,16-Tetramethylheptadecan-4-olide	72	0,36
58	36,57	Hydroquinone	87	0,50
59	37,03	Phenol, 4-methoxy-2,3,6-trimethyl-	74	0,34
60	37,86	Squalene	89	0,99
61	38,16	Octadecanoic acid	84	1,37
62	38,49	9-Octadecenoic acid	90	4,31
63	38,91	Diisooctyl phthalate	90	0,13
64	39,13	9,12-Octadecadienoic acid	89	4,29
65	39,54	Sucrose	75	7,83
66	39,62	4-((1E)-3-Hydroxy-1-propenyl)-2-methoxyphenol	77	1,17
67	40,00	9,12,15-Octadecatrienoic acid	91	2,77
68	40,34	D-Allose	90	3,33
69	42,23	Tetracosanol-1	94	10,35
70	43,41	1-Heptacosanol	71	0,44

71	47,98	γ -Sitosterol	80	0,76
----	-------	----------------------	----	------

Кәдімгі киикоты дәрілік өсімдігінің жер үсті бөлігінен Сокслет аппараты арқылы алынған экстракттыны зерттеу нәтижесінде 71 қосылыс анықталды, олардың ішінде эфир майларының компоненттері, терпеноидтар, фенол, май қышқылдары және т.б. органикалық қосылыстар анықталды (Кесте 1). Экстракттың құрамында, ең жоғары мөлшерді 18,13% катехол және 10,35% 1-тетракозанол, гексадекан қышқылы 8,82 %, (Е)-октадек-9-ен қышқылы 4,31% болып табылды (Кесте 2).

Кесте 2 - *Origanum vulganis* L. УД әдісі бойынша хроматографиялық талдау нәтижелері

№	Ұсақталу уақыты, мин	Қосылыстар	Идентификация ықтималдылығы, %	Пайыздық мөлшері, %
1	15,64	2-Cyclopenten-1-one, 2-hydroxy-	82	1,43
2	17,32	Hexanoic acid	83	0,54
3	17,44	Phenol, 2-methoxy-	84	1,05
4	20,02	3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol	90	3,80
5	20,24	Phenol	94	2,16
6	20,84	2,5-Dimethyl-4-hydroxy-3(2H)-furanone	78	0,51
7	21,57	Cyclopropyl carbinol	73	1,31
8	22,36	1,3-Dioxol-2-one,4,5-dimethyl-	75	0,67
9	22,82	Spathulenol	90	0,69
10	23,10	2-Hydroxy-gamma-butyrolactone	89	1,70
11	23,41	2-Pentadecanone, 6,10,14-trimethyl-	88	0,57
12	23,89	2-Methoxy-4-vinylphenol	77	0,33
13	24,44	2-Acetyl-9-[3-deoxy- β -d-ribofuranosyl]hypoxanthine	69	0,31
14	25,13	Phenol, 2,6-dimethoxy-	70	1,70
15	26,36	2(4H)-Benzofuranone, 5,6,7,7a-tetrahydro-4,4,7a-trimethyl-, (R)-	76	0,76
16	28,89	5-Hydroxymethylfurfural	77	0,77
17	29,55	Phenol, 4-(ethoxymethyl)-	69	0,24
18	29,60	1-Cyclohexanone, 2-methyl-2-(3-methyl-2-oxobutyl)	70	0,79
19	29,94	9,12-Octadecadienoic acid, ethyl ester	90	1,12
20	30,89	Ethyl 9,12,15-octadecatrienoate	83	1,39
21	31,33	Phytol	93	8,42
22	31,61	1-Naphthalenepropanol, ethenyldecahydro- α ,5,5,8a-tetramethyl-2-methylene-, [1S-[1 α (R*),4 α ,8 α]]-	80	0,53
23	31,75	Catechol	86	4,99
24	32,12	Dibutyl phthalate	92	0,94
25	35,31	Hexadecanoic acid	93	23,69
26	35,71	Benzenemethanol, 4-hydroxy-	67	1,69
27	36,36	4,8,12,16-Tetramethylheptadecan-4-olide	75	1,06
28	36,58	Hydroquinone	84	0,64
29	37,86	Squalene	80	1,22
30	38,17	Octadecanoic acid	83	3,16
31	38,50	9-Octadecenoic acid	88	11,53
32	39,47	Sucrose	73	9,04
33	40,00	9,12,15-Octadecatrienoic acid	87	4,97
34	40,32	β -D-Glucopyranose, 1,6-anhydro-	88	5,35
35	42,27	9-Octadecenamide	77	0,93

Кәдімгі киикоты (*Origanum vulgare* L.) дәрілік өсімдігінің жер үсті бөлігінен ультрадыбыстық экстракция әдісі арқылы алынған экстракттыны зерттеу нәтижесінде 35 қосылыс анықталды, олардың ішінде эфир майларының компоненттері, терпеноидтар, фенол, полисахаридтер және т.б. органикалық қосылыстар анықталды. Экстракттың құрамында ең жоғары мөлшерді 11,53% олеин қышқылы және 8,42% фитол (дитерпен) болып табылды.

Кесте 3 - Кәдімгі киикоты дәрілік өсімдік шикізат экстракттарының химиялық құрамының салыстырмалы талдауы

Қосылыстар	Ультрадыбыстық экстракциямен алынған экстракт	Циркуляциялық (Сокслет аппаратымен) әдіспен алынған экстракт
1,2-Циклопентандион	-	1,44
2-метоксифенол	-	1,06
Фенол	2,16	2,21
2-гидроксигаммабутиролактон	1,70	1,79
2-пентадеканон, 6,10,14-триметил	0,57	0,21
Тимол	-	0,52
2-метокси-4-винилфенол	-	0,76
Фенол, 2-метил-5-(1-метилэтил)	-	0,67
4Н-пиран-4-он, 2,3-дигидро-3,5-дигидрокси-6-метил-	-	0,99
Фенол, 2,6-диметокси-	-	1,41
Бензофуран, 2,3-дигидро-	-	1,32
5-гидроксиметилфурфурал	-	2,04
Фитол	8,42	2,12
Катехол	4,99	18,13
Дибутилфталат	0,94	0,70
Гексадекан қышқылы	23,69	8,82
Сквален	-	0,99
9-октадецен қышқылы	11,53	4,31
9,12-октадекадиен қышқылы	1,12	4,29
9,12,15-октадекатриен қышқылы	4,97	2,77
D-Аллоза	-	3,33
1-тетракозанол	-	10,35
3,7,11,15-тетраметил-2-гексадецен-1-ол	3,80	1,69
Спатуленол	0,69	0,24
β -D-глюкопираноз, 1,6-аангидро-	5,35	-

Ультрадыбысты және циркуляциялық экстракциялау әдістерінің көмегімен алынған экстракттардың шығымы және фармакологиялық әсері жоғары биологиялық белсенді заттардың жоғары болуына байланысты циркуляциялық (Сокслет аппараты) экстракциялау арқылы алынған экстракт белсенді болып танылды. Себебі, салыстырмалы түрде қарағанда циркуляциялық экстракциялау бойынша алынған экстракттың құрамында катехол 18,13%, гексадекан қышқылы 8,82%, 9-октадецен қышқылы 4,31%, 9,12-октадекадиен қышқылы 4,29%, D-Аллоза 3,33%, 1-тетракозанол 10,35% және т.б. ББЗ көп мөлшерде бөлуіне байланысты болды (кесте 3).

Кәдімгі киикоты (*Origanum vulgare* L.) дәрілік өсімдік шикізатының циркуляциялық (Сокслет аппаратымен) әдіспен алынған экстракттың химиялық құрамына сәйкес фармакологиялық мәні бар биологиялық белсенді заттары 4 – кестеде көрсетілген [4-12].

Кесте 4 - Кәдімгі киикоты (*Origanum vulgare* L.) шикізатын циркуляциялық (Сокслет аппаратымен) әдіспен алынған экстракттың фармакологиялық әсері

№	Қосылыстар	Фармакологиялық әсері	Пайыздық мөлшері, %	Әдебиет көзі
1	Фенол	Антисептиктер мен дезинфекциялық құралдар	4,38	[4]
2	Тимол	Анальгетикалық әсері бар	0,52	[5]
3	1-тетракозанол	Жараны жазатын қасиетке ие	10,35	[6]
4	Фитол	қабынуға қарсы, анальгетик	2,12	[7]
5	Карвакрол	Гепатопротектор, қабынуға қарсы	1,67	[8]

6	Катехол	Синтетикалық катехолдың шамамен 50% ы пестицидтер өндірісінде тұтынылады, қалғаны парфюмерия және фармацевтика сияқты жұқа химиялық заттарды өндіру үшін прекурсор ретінде пайдаланылады	18,13	[9]
7	Пальмитин қышқылы	Косметикада қолданылады	4,31	[10]
8	α және β - линолен қышқылдары	Қанықпаған омега-3 май қышқылдары класындағы маңызды май қышқылы. Мембранопротекторлық, ангиопротекторлық әсерге ие. Иммундық модуляция, мидың метаболизмін жақсартады	0,11	[11]
9	Линол қышқылы	омега-6 класындағы маңызды қанықпаған май қышқылы. Ол қабынуға қарсы, вазоконстрикторлы және агрегациялық әсерге ие. Омега-3 пен омега-6 май қышқылдары арасында тепе-теңдік болмаған кезде метаболизмге әсер ететін бәсекелестік процестер пайда болуы мүмкін.	2,77	[12]

Кәдімгі киикоты дәрілік өсімдік шикізаты құрамында кездесетін эфир майларының туындылары көрсетілген (кесте 4). Әдебиеттер мәліметтері бойынша, бұл қосылыстар гепатопротектор, қабынуға қарсы, анельгетиктер ретінде медицинада қолданылады.

Қорытынды. Нәтижесінде кәдімгі киикоты дәрілік өсімдік шикізатының негізінде циркуляциялық (Соклет аппаратымен) әдіс арқылы алынған құрғақ экстракт таңдалынды. Экстракттың шығымы және фармакологиялық әсері бар биологиялық белсенді заттардың жоғары болуына байланысты келесі зерттеулерде дәрілік препарат алу көзделінді.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Гемеджиева Н.Г. Список лекарственных растений Казахстана //Гылым. – 2012. – С. 123.
- 2 Пешкова В.А. Флавоноиды *Origanum vulgare* //Химия природных соединений. – 1984. – №. 4. – С. 522.
- 3 Кабишев К.Э. Фитопрепараты в отечественной дерматологической практике //Вестник ВГУ.Серия.Химия.Биология.Фармация. – 2005. №. 9. – С. 204.
- 4 Espín J. C., González-Sarrías A., Tomás-Barberán F. A. The gut microbiota: A key factor in the therapeutic effects of (poly) phenols //Biochemical pharmacology. – 2017. – Т. 139. – С. 82-93..
- 5 Parsaei P. et al. A review of therapeutic and pharmacological effects of thymol //Der Pharm. Lett. – 2016. – Т. 8. – №. 2. – С. 150-154.
- 6 Shalini R. et al. 1-Tetracosanol isolated from the leaves of *Eupatorium glandulosum*, accelerates wound healing by expressing inflammatory cytokines and matrix metalloproteinase //Journal of Ethnopharmacology. – 2023. – Т. 315. – С. 116654.
- 7 Islam M. T. et al. Anti-diarrheal activities of phytol along with its possible mechanism of action through in-vivo and in-silico models //Cellular and Molecular Biology. – 2020. – Т. 66. – №. 4. – С. 243-249.
- 8 Imran M. et al. Therapeutic application of carvacrol: A comprehensive review //Food Science & Nutrition. – 2022. – Т. 10. – №. 11. – С. 3544-3561.
- 9 Kim J., Lee C., Ryu J. H. Adhesive catechol-conjugated hyaluronic acid for biomedical applications: A mini review //Applied Sciences. – 2020. – Т. 11. – №. 1. – С. 21.
- 10 Carta G. et al. Palmitic acid: physiological role, metabolism and nutritional implications //Frontiers in physiology. – 2017. – Т. 8. – С. 306122.
- 11 Bhavana K. B. et al. A review on pharmacological properties and laboratory outcomes of flaxseed diet (*Linum usitatissimum*) //Int J Pharm Sci Rev Res. – 2021. – Т. 70. – С. 100.
- 12 Bhavana K. B. et al. A review on pharmacological properties and laboratory outcomes of flaxseed diet (*Linum usitatissimum*) //Int J Pharm Sci Rev Res. – 2021. – Т. 70. – С. 100-105.

REFERENCES

- 1 Gemedzhieva N.G. List of medicinal plants of Kazakhstan //Gylym. . – 2012. – С. 123.
- 2 Peshkova V.A. Flavonoids of *Origanum vulgare* //Chemistry of natural compounds. – 1984. – №. 4. – С. 522.
- 3 Kabishev K.E. Herbal medicines in domestic dermatological practice //Vestnik VSU.Series.Chemistry.Biology. Pharmacy. – 2005. №. 9– С. 204.
- 4 Espín J. C., González-Sarrías A., Tomás-Barberán F. A. The gut microbiota: A key factor in the therapeutic effects of (poly) phenols //Biochemical pharmacology. – 2017. – Т. 139. – С. 82-93..
- 5 Parsaei P. et al. A review of therapeutic and pharmacological effects of thymol //Der Pharm. Lett. – 2016. – Т. 8. – №. 2. – С. 150-154.
- 6 Shalini R. et al. 1-Tetracosanol isolated from the leaves of *Eupatorium glandulosum*, accelerates wound healing by expressing inflammatory cytokines and matrix metalloproteinase //Journal of Ethnopharmacology. – 2023. – Т. 315. – С. 116654.
- 7 Islam M. T. et al. Anti-diarrheal activities of phytol along with its possible mechanism of action through in-vivo and in-silico models //Cellular and Molecular Biology. – 2020. – Т. 66. – №. 4. – С. 243-249.
- 8 Imran M. et al. Therapeutic application of carvacrol: A comprehensive review //Food Science & Nutrition. – 2022. – Т. 10. – №. 11. – С. 3544-3561.

- 9 Kim J., Lee C., Ryu J. H. Adhesive catechol-conjugated hyaluronic acid for biomedical applications: A mini review //Applied Sciences. – 2020. – Т. 11. – №. 1. – С. 21.
- 10 Carta G. et al. Palmitic acid: physiological role, metabolism and nutritional implications //Frontiers in physiology. – 2017. – Т. 8. – С. 306122.
- 11 Bhavana K. B. et al. A review on pharmacological properties and laboratory outcomes of flaxseed diet (*Linum usitatissimum*) //Int J Pharm Sci Rev Res. – 2021. – Т. 70. – С. 100.
- 12 Bhavana K. B. et al. A review on pharmacological properties and laboratory outcomes of flaxseed diet (*Linum usitatissimum*) //Int J Pharm Sci Rev Res. – 2021. – Т. 70. – С. 100-105.

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:

Тұрдыбай Әсел Құттыбайқызы - магистрант 2 курса по специальности «Технология фармацевтического производства» НАО «Қазақский Национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», e-mail: asel.turdibai@gmail.com, тел.: +77763412019

Жандабаева Молдир Алибековна - PhD, доцент кафедры «Фармацевтической технологии», «Қазақский Национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», e-mail: zhandabayeva.m@kaznmu.kz, тел.: +7 702 626 0926 (<https://orcid.org/0000-0002-0775-6850>)

Сарқытбекова Айым Қуатбековна – магистр, ассистент кафедры «Фармацевтической технологии» НАО «Қазақский Национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», e-mail: sarkytbekova.a@kaznmu.kz, тел.: +7775 310 4003,

Раганина Карлыгаш Тлеубергенова - к.фарм.н., доцент кафедры «Фармацевтической технологии» НАО «Қазақский Национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», e-mail: raganina.k@kaznmu.kz тел.: +7 7017259572 (<https://orcid.org/0000-0002-4022-9497>)

Аюпова Ризвангуль Багдаулетовна – PhD, доцент кафедры «Фармацевтической технологии» НАО «Қазақский Национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», e-mail: roza_bagdauletovna@mail.ru, тел.: +7701-328-05-65 (<https://orcid.org/0009-0006-9495-5095>)

Авторлар туралы мәліметтер:

Тұрдыбай Әсел Құттыбайқызы «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» мамандығының 2 курс магистранты, С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы, e-mail: asel.turdibai@gmail.com, тел.: +77763412019

Жандабаева Молдир Алибековна – PhD, «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» кафедрасының доценті, «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>)

Сарқытбекова Айым Қуатбековна – магистрі, "Фармацевтикалық технология" кафедрасының ассистенті, С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы, e-mail: sarkytbekova.a@kaznmu.kz, тел.: +7775 310 4003,

Раганина Карлыгаш Тлеубергеновна – фарм.ғ.к., – PhD, «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» 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>)

Аюпова Ризвангуль Багдаулетовна PhD, «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» кафедрасының доценті, «С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КЕАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы, e-mail: roza_bagdauletovna@mail.ru, тел.: +7701-328-05-65 (<https://orcid.org/0009-0006-9495-5095>)

Information about authors:

Turdybay Assel Kuttybaykyzy, 2nd year master's student in the specialty "Pharmaceutical Production Technology", Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan, email: asel.turdibai@gmail.com, tel.: +7776 341 20 19

Zhandabayeva Moldir Alibekovna, PhD, acting of the Department of Pharmaceutical Technology, 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>)

Sarkytbekova Ayim Kuatbekovna, Master of the Department of Pharmaceutical Technology, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan, email: sarkytbekova.a@kaznmu.kz, tel. +7775 310 4003

Raganina Karlygash Tleubergenovna Cand. Of Pharm. Sc., Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Technology, 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>)

Ауупова Rizvangul Bagdauletovna Cand. Of Pharm. Sc., Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Technology, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan, e-mail: roza_bagdauletovna@mail.ru, phone: +7701-328-05-65 (<https://orcid.org/0009-0006-9495-5095>)

А. Бахыт¹, А.О. Сапиева², Н.Г. Гемеджиева³, Ш.А. Мадиева²,
Ж.Ж. Каржаубекова³, А.М. Габбасова², Н.А. Султанова¹

¹ «Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия Ұлттық университеті», Астана қ., Қазақстан Республикасы

² «Астана медицина университеті» КеАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы

³ ҚР ЭТРМ ОШЖДК «Ботаника және фитointродукция институты» РМК, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

THERMOPSIS TURKESTANICA GAND. МЕТАБОЛИТТЕРІН ЖӘНЕ ОЛАРДЫН АНТИОКСИДАНТТЫҚ БЕЛСЕНДІЛІГІН ЗЕРТТЕУ

Түйін. Бұл мақалада Алматы облысы Теріскей Алатау жотасынан гүлдеу-жеміс түзілу кезеңінде жиналған *Thermopsis turkestanica* Gand. өсімдігінің жер үсті (сабағы, жапырағы, гүлі) бөлігіне жүргізілген фитохимиялық және сандық зерттеу жұмыстарының нәтижелері берілген. Жұмыс барысында *Thermopsis turkestanica*-ның ҚР МФ бекітілген емдік өсімдік шикізаттарына қойылатын сапалық талаптарға сай екендігі анықталды. Хлороформды және этилацетатты сығындыларға қарағанда сулы-спиртті (90%<80%<50%) сығындылармен экстрактивті заттар көбірек бөлінетіні белгілі болды. Фитохимиялық талдау сатысында жалпы әдістер мен хроматография әдістері арқылы *Thermopsis turkestanica* Gand. құрамынан келесі биологиялық белсенді заттар табылды: флавоноидтар, алкалоидтар, амин қышқылдары және көмірсулар.

Сандық талдауда, зерттеу нысанының құрамында алкалоидтар (5,13%) мен амин қышқылдарының (8,16%) мөлшері басым болып шықты.

Thermopsis turkestanica-ның әр түрлі сығындылары Ferric Reducing/Antioxidant Power assay (FRAP) әдісімен антиоксиданттық белсенділікке зерттелді. Жүргізілген зерттеуде сулы-спиртті сығындылар 0,5 мг/мл-1мг/мл концентрациялар арасында стандартты үлгімен салыстырғанда жоғары антиоксиданттық белсенділік көрсетті.

Түйінді сөздер: *Thermopsis turkestanica* Gand., хроматография, алкалоидтар, флавоноидтар, антиоксиданттық белсенділік

А. Бахыт¹, А.О. Сапиева², Н.Г. Гемеджиева³, Ш.А. Мадиева²,
Ж.Ж. Каржаубекова³, А.М. Габбасова², Н.А. Султанова¹

¹ НАО «Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева», г. Астана, Республика Казахстан

² НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан

³ РГП на ПХВ «Институт ботаники и фитointродукции» КЛХЖМ МЭГПР РК, г. Алматы, Республика Казахстан

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТАБОЛИТОВ THERMOPSIS TURKESTANICA GAND. И ИХ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ

Резюме. В данной статье представлены результаты фитохимического и количественного анализа надземной части растения (стебли, листья, цветки) *Thermopsis turkestanica* Gand., собранной в период цветения с хребта Терскей Алатау Алматинской области. Выявлено, что растение соответствует требованиям предъявляемым ГФ РК как доброкачественное лекарственное сырье. Водно-спиртовые экстракты (90%<80%<50%) содержали наибольшее количество экстрактивных веществ по сравнению с хлороформным и этилацетатным экстрактами. На основании фитохимического анализа с использованием общепринятых методик в том числе хроматографией в составе *Thermopsis turkestanica* Gand. обнаружили следующие биологически активные соединения: флавоноиды, алкалоиды, аминокислоты и углеводы.

В ходе количественного анализа установлены, что преобладающими соединениями исследуемого растительного сырья являются алкалоиды (5,13%) и аминокислоты (8,16%).

Различные экстракты исследованы на антиоксидантную активность методом Ferric Reducing/Antioxidant Power assay (FRAP). В проведенном исследовании водно-спиртовые экстракты *Thermopsis turkestanica* Gand. показали высокую антиоксидантную активность превышающую результаты стандартного образца в концентрациях от 0,5 мг/мл до 1 мг/мл.

Ключевые слова: *Thermopsis turkestanica* Gand., хроматография, алкалоиды, флавоноиды, антиоксидантная активность

A. Bakhyt¹, A.O. Sapieva², N.G. Gemejiyeva³, Z.Z. Karzhaubekova³, A.M. Gabbasova², Sh.A. Madiyeva², N.A. Sultanova¹

¹ NJS «L.N. Gumilyov Eurasian National University», Astana, Republic of Kazakhstan

² NJS «Astana Medical University», Astana, Republic of Kazakhstan

³ RSE on the REM «Institute of Botany and Phytointroduction» FWC of the Ministry of Ecology, geology and natural resources of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Kazakhstan

STUDY OF THERMOPSIS TURKESTANICA GAND. METABOLITES AND THEIR ANTIOXIDANT ACTIVITY

Resume. This article presents the results of phytochemical and quantitative studies of the aerial part (stem, leaf, and flower) of the *Thermopsis turkestanica* Gand, collected during the flowering-fruiting period from the Terskei Alatau ridge of the Almaty region. The plant raw materials meet all the requirements of the State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan for medicinal plant raw materials. It was revealed that water-alcohol extracts (90%<80%<50%) more extractive substances are isolated in comparison with chloroform and ethyl acetate extracts. At the stage of phytochemical analysis, the following biologically active compounds were found: flavonoids, alkaloids, amino acids and carbohydrates.

During the quantitative analysis of the studied raw materials, it was found that the predominant compounds are alkaloids (5.13%) and amino acids (8.16%).

Different extracts of the genus *Thermopsis turkestanica* Gand. was studied for antioxidant activity by the Ferric Reducing/Antioxidant Power assay (FRAP) method. In the study, water-alcohol extracts showed exceeded antioxidant activity, in comparison with standard sample in concentrations from 0.5 mg/ml to 1 mg/ml.

Keywords: *Thermopsis turkestanica* Gand., chromatography, alkaloids, flavonoids, antioxidant activity

Кіріспе

Қазіргі таңда әлем бойынша өсімдік шикізаттарының химиялық құрамын зерттеу және олардың биологиялық белсенділігін анықтау үлкен қызығушылық тудыруда. Адамдар ежелден белгілі бір ауруды емдеуде оған белгілі дәрілік өсімдікті қолданатын. Кейін өсімдіктердің құрамында әр түрлі биологиялық белсенді заттардың (ББЗ) кездесетіні және олардың әр алуандығына қарай биологиялық белсенділіктері әр түрлі болатыны анықталған.

Сонымен қатар, ББЗ негізінде жасалынған дәрілік заттардың синтетикалық препараттармен салыстырғанда бірқатар артықшылықтары бар, олар: табиғилығы, жанама әсерінің аздығы, үйренгіштік тудыру мүмкіндігінің төмендігі және қолдану аясының кеңдігі. Кейбір ББЗ адам ағзасындағы жасушалар мен ұлпаларды зақымдауы мүмкін бос радикалдарды залалсыздандыратын антиоксиданттық белсенділік көрсетеді. Оларға флавоноидтар, илегіш заттар, каротиноидтар, аскорбин қышқылы және т.б. жатады. Бұл қосылыстар адам ағзасында зат алмасу үрдісінде, ультра-күлгін сәулелерден түзілетін және қоршаған ортадан түсетін бос радикалдарды тотықсыздандырып, ағзадағы имунитетті арттырады, мезгілінен ерте қартаюын тежейді және қатерлі ісіктін алдын алады. Осы қасиеттеріне байланысты ББЗ-дың антиоксиданттық белсенділігін зерттеу қазіргі таңда үлкен қызығушылық тудыруда.

Қазақстан Республикасының аумағында сан түрлі дәрілік өсімдіктер өседі. Олардың құрамында әр түрлі биологиялық белсенділікке ие метаболиттер кездеседі. Солардың бірі – Термопсис (кей әдебиеттерде «тентекмия» деп те аталады) туыстас өсімдік, ол бұршақ (Fabaceae немесе Leguminosae) тұқымдастарға жатады. Термопсис туыстас өсімдіктердің дүниежүзінде (Оңтүстік-шығыс Европа, Азия және Солтүстік Американың оңтүстігінде) 30 түрі [1], ал Қазақстанда 4 түрі кездеседі [2] және ерекшелігі, олардың бәрі улы және емдік әсерге ие.

Халық медицинасында термопсисін қайнатпасын бронхитте, тұмауда қақырық шығаратын және глистогонды дәрілік зат ретінде қолданған. Бүгінде, Қандауыр тентекмия (*Thermopsis lanceolata*) негізінде респираторлық аурулардан «Жөтелге қарсы таблеткалар», «Агисолд» шербаты, «Коделак Бронхо» және никотинге тәуелділікті емдеуде «Табекс» атауларымен белгілі, көптеген дәрілік заттар шығарылған. Оның құрамынан алкалоидтар [3], флавоноидтар [4], эфир майлары [5], жоғары май қышқылдары [6] және т.б. табылған. Алайда, Қазақстанда өсетін Түркістандық термопсис жөнінде әлі күнге дейін кең көлемді зерттеулер жүргізілмеген. Осы себепті, термопсисін осы түрін зерттеу өте өзекті тақырып болып табылады.

Зерттеу жұмысының мақсаты: *Thermopsis turkestanica* Gand өсімдігінің құрамындағы ББЗ және антиоксиданттық белсенділігін анықтау.

Әдістер мен материалдар

Зерттеу нысаны ретінде 2021 жылдың маусым айында Алматы облысы Теріскей Алатау жотасынан гүлдеу- жеміс түзілудің алғашқы кезеңінде жиналған *Thermopsis turkestanica* Gand. өсімдігінің жер үсті бөлігі алынды. Өсімдік шикізаты көлеңкеде ауалы-құрғақ күйге дейін кептірілді, кейін диаметрі 2-4 мм болатын бөлшектерге дейін ұсақталды.

Зерттеу нысанының шынайылығы ҚР Мемлекеттік Фармакопеясымен [7] бекітілген жалпы әдістер негізінде анықталды. Экстрактивті заттарға талдау жасауда сығынды алу үшін хлороформ, 90% этил спирті, 80% этил спирті, 50% этил спирті және этилацетат ерітінділері қолданылды, кесте 1.

ББЗ-ға фитохимиялық талдаулар сынауықтық және хроматографиялық әдістер негізінде жүргізілді [8]. Алкалоидтарға сандық талдау титрлеу әдісімен [9], ал флавоноидтар, аминқышқылдары және көмірсулар үшін спектрофотометриялық әдістермен [10-12] жүргізілді.

Жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) әдісімен екі түрлі жүйемен: I- н-бутанол:концентрлі сірке қышқылы:дистилденген су (5:1:1), II – 90% этил спирті:хлороформ: концентрлі сірке қышқылы (2:2:1). Флавоноидтарға және алкалоидтарға топтық талдау жүргізілді. Алкалоидтарға талдауда стандарт-цитизин қолданылды.

Шикізаттын антиоксиданттық белсенділігі FRAP (Ferric Reducing/Antioxidant Power assay – зерттеу нысанының темірді тотықсыздандыру қабілетін бағалау) әдісімен *in vitro* жағдайында шикізат сығындыларына анықталды. Салыстыру ерітіндісі ретінде аскорбин қышқылы қолданылды. Әр түрлі концентрациядағы 1 мл шикізат экстрактларына 2,5 мл фосфат буфері мен 1% калий гексацианоферраты (III) ерітінділері қосылып, реакциялық қоспа 50°C температурада 25 минут инкубацияланады. Кейін 2,5 мл 10% үшхлорсіркеқышқылы қосылып, 3 минут центрифугаланады. Келесі кезекте, ерітіндінің жоғарғы қабатынан 2,5 мл ерітінді алынып, оған 2,5 мл дистилденген су мен 0,5 мл 0,1% FeCl₃ қосылады. Ерітіндінің оптикалық тығыздығын 700 нм толқын ұзындығында өлшейді [13].

Нәтижелер және оларды талқылау

Шикізат шынайылығы және экстрактивті заттар

Өсімдік шикізатының шынайылығын анықтау жалпы әдістерді қолдана отырып жүргізілді. Алынған нәтижеге сәйкес зерттеу нысанының ылғалдылығы 4,86%, ал күлділігі 7,08% құрады (кесте 1). Бұл көрсеткіштерге сәйкес зерттеу нысанымыз шынайылық талаптарына сай болып табылады. Экстрактивті заттарды бөліп алу үшін бес түрлі экстрагент қолданылды: хлороформ, этилацетат және 90%, 80%, 50% сулы-спиртті ерітінділер. Бұл талдаудың нәтижесінде, хлороформды, этилацетатты ерітінділермен салыстырғанда сулы-этанолды ерітінділермен экстрактивті заттар көбірек бөлінген: 90% < 80% < 50%. Бұл жерде экстрактивті заттардың ең жоғарғы мөлшері (43,73%) 50% этил спиртімен бөлінді.

Кесте 1– *Thermopsis turkestanica* Gand. шикізатын шынайылығы мен экстрактивті заттарға талдаудың нәтижелері

Өсімдік атауы	Шынайылығының көрсеткіштері, %						
	Ылғалдылығы	Жалпы күлділігі	Экстрактивті заттар				
			Хлороформ	90% этил спирті	80% этил спирті	50% этил спирті	Этилацетат
<i>Thermopsis turkestanica</i> Gand.	4,86	7,08	5,89	20,81	23,96	43,73	6,31

ББЗ сапалық талдау

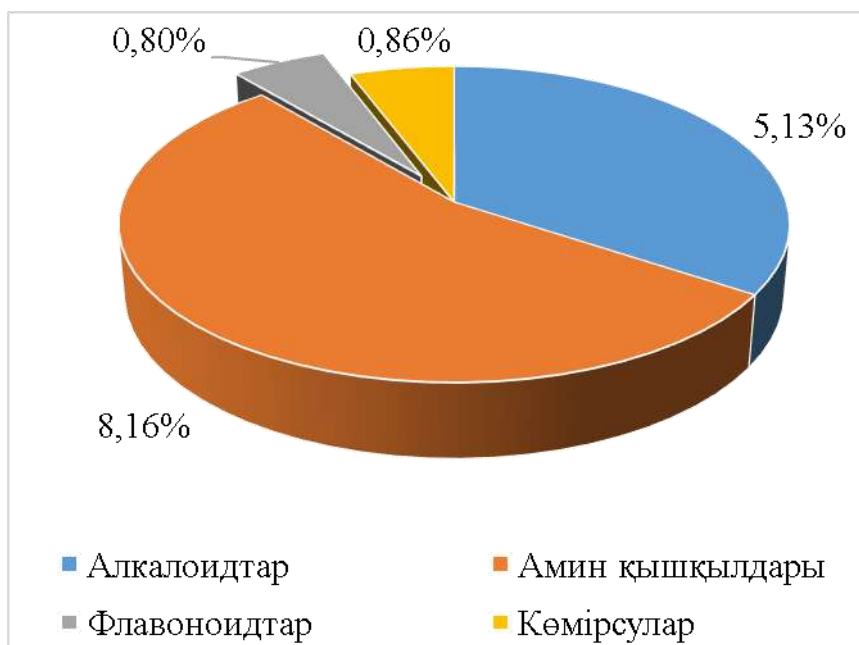
Шикізатқа сынауықтық және хроматографиялық әдістер бойынша сапалық талдаулар жүргізілді. Осы мақсатта, *Thermopsis turkestanica* Gand. өсімдігінен бес түрлі экстрагентпен (хлороформ, этилацетат, 90%, 80% және 50% этил спирті ерітінділері) алынған сығындыларға талдау жасалынды (кесте 2). Нәтижесінде сулы-спиртті экстрагенттермен бөлініп алынған сығындылардан амин қышқылдары және флавоноидтар, ал хлороформ мен этилацетатты сығындылардан алкалоидтар мен аз мөлшерде флавоноидтар анықталды.

Кесте 2 – *Thermopsis turkestanica* Gand. өсімдігін ББЗ-ға фитохимиялық талдаудың нәтижелері

ББЗ топтары	Айқындау-ыштар	Сығындылар				
		Хлороформ	90% этил спирті	80% этил спирті	50% этил спирті	Этилацетат
Амин қышқылдары	Нингидрин сынамасы	–	Күлгін	Күлгін	Күлгін	–
Көмірсулар	Молиш реакциясы	–	–	–	–	–
Алкалоидтар	Вагнер және Бушар реактиві	Кірпіш қызыл	–	–	–	Кірпіш қызыл
	Драгендорф реактиві	Тоқсары	–	–	–	Тоқсары
Илегіш заттар	Желатинмен реакция	–	–	–	–	–
	NaNO ₃ +HCl	–	–	–	–	–
Флавоноидтар	Цинода сынамасы	–	Қызыл	Қызыл	Қызыл	–
	10% Pb(CH ₃ COO) ₂ ерітіндісімен реакция	–	Ашық қызыл	Ашық қызыл	Ашық қызыл	–
	Конц. тұз қышқылындағы 1% ванилин ерітіндісімен реакция	–	Таңқурай қызыл	Таңқурай қызыл	Таңқурай қызыл	–
	10% Аммиак ерітіндісі	+	Тоқсары	Тоқсары	Тоқсары	Тоқсары
	1% Темір аммоний ашудасы	–	Қою жасыл	–	Қою жасыл	–
Сапониндер	Көбіршіктену реакциясы	–	–	–	–	–
Кумариндер	Лактон сынамасы	–	–	–	–	–

ББЗ-ға сандық талдау

Бұған дейінгі жүргізілген сапалық талдау нәтижесінде, зерттеу нысанының құрамынан анықталған бірқатар ББЗ-ға сандық талдау жүргізілді. Алкалоидтардың мөлшерін титрлеу [10], ал флавоноидтар, амин қышқылдары мен көмірсуларды спектрофотометрия [11-13] әдістермен анықтадық. Нәтижесінде, зерттеу нысанының құрамында көмірсулар (0,86%) мен флавоноидтарға (0,80%) қарағанда амин қышқылдары (8,16%) мен алкалоидтардың (5,13%) үлесі жоғары болып шықты (сурет 1). Осы қосылыстар мөлшерінің жоғары болуы, өсімдіктерде алкалоидтардың кейбір амин қышқылдарынан синтезделуімен түсіндіріледі. Демек, құрамында алкалоидтардың мөлшері жоғары өсімдіктерде амин қышқылдары мөлшерінің жоғары болуы қалыпты жағдай.



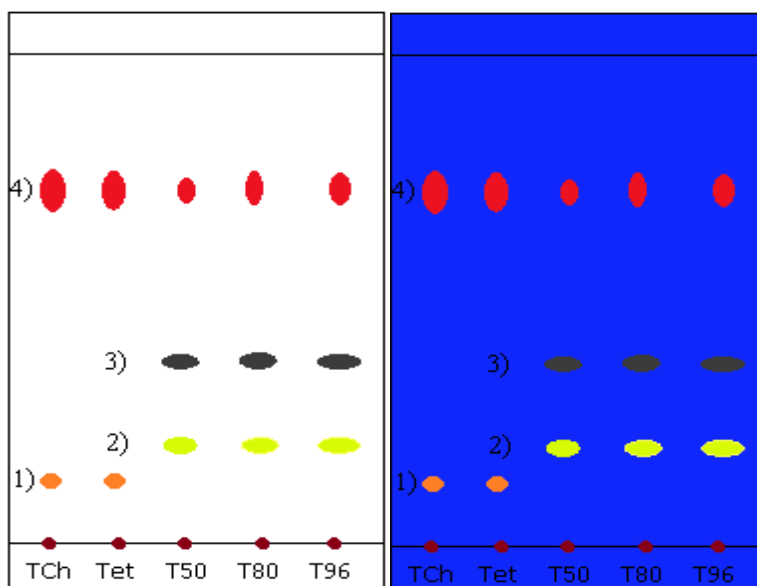
Сурет 1– *Thermopsis turkestanica* Gand. құрамындағы ББЗ-ға сандық талдаудың нәтижелері

Флавоноидтарға және алкалоидтарға талдау

Зерттеу нысанының құрамындағы ББЗ ЖҚХ әдісімен флавоноидтарға (жүйе I) және алкалоидтарға (жүйе II) арнайы реагенттермен (аммиак буы, конц. тұз қышқылы, 5%AlCl₃, УК сәуле, Драгендорф айқындауышы, йод буы) талдау жасалынды. Флавоноидтарға зерттеуде әр түрлі сығындылар (хлороформды, этилацетатты және 90%, 80%, 50% сулы-спиртті) алынды. ЖҚХ-да флавоноидтарға жасалған талдауда төрт түрлі зат анықталды. Олар: белгісіз зат 1 (1), зат 2 (3) және флавонолдар (2) мен хлорофилл (4). Хроматограммадағы дақтар қарқындылығын салыстырар болсақ, сулы-спиртті сығындылардағы этил спирті үлесінің артуымен қатар дақтар қарқындылығы артады (кесте 3, сурет 2). Сонымен қатар, 50% этанол сығындысында басқа сығындылармен салыстырғанда хлорофилл мөлшері азырақ болды.

Кесте 3 – ЖҚХ-да *Thermopsis turkestanica* Gand. сығындыларын флавоноидтарға зерттеу нәтижесі

№ №	Айқындауышсыз		Аммиак буы		Конц. тұз қышқылындағы 1% ванилин ерітіндісі		5% AlCl ₃ этил спиртіндегі ерітіндісі		R _f , жүйе I
	Көрінетін аймақта	УК	Көрінетін аймақта	УК	Көрінетін аймақта	УК	Көрінетін аймақта	УК	
1	Ашық қоңыр	Ашық көк	Түс қарқындылығы артты	Түс қарқындылығы артты	Өзгеріс жоқ	Өзгеріс жоқ	Өзгеріс жоқ	Көгілдір	0,21
2	Шабдалы түсті	Сары-жасыл	Түс қарқындылығы артты	Түс қарқындылығы артты	Өзгеріс жоқ	Өзгеріс жоқ	Өзгеріс жоқ	Көгілдір	0,45
3	Қызғылт дақтар	Қара дақтар	Өзгеріс жоқ	Өзгеріс жоқ	Өзгеріс жоқ	Өзгеріс жоқ	Ашық сары	Көгілдір	0,64
4	Жасыл	Алқы-зыл	Өзгеріс жоқ	Өзгеріс жоқ	Өзгеріс жоқ	Өзгеріс жоқ	Қанық жасыл	Қызғылт	0,76



а) Көрінетін аймақта айқындауышсыз б) УК (λ=254nm) аймақта айқындауышсыз

Мұндағы: TCh- хлороформды сығынды; Tet- этилацетатты сығынды; T50- 50% этанолмен алынған сығынды;

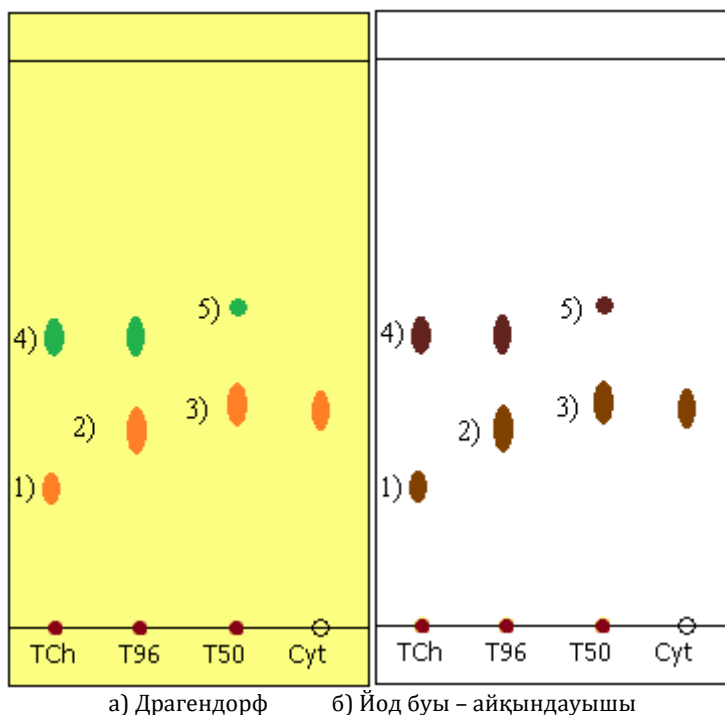
T80- 80% этанолмен алынған сығынды; T96- 96% этанолмен алынған сығынды;

Сурет 2 – *Thermopsis turkestanica* Gand. сығындыларын ЖҚХ флавоноидтарға талдаудағы біріктірілген нәтижесі

Алкалоидтарға ЖҚХ талдау жүйе 2-де Драгендорф және йод буы айқындауыштарын қолдана отырып, үш түрлі сығындыға (хлороформды, 96% және 50% сулы-спиртті) жүргізілді. Нәтижесінде сығындылардан алкалоидтар (1,2,3) мен хлорофилл (4,5) (кесте 4, сурет 3) және 50% сулы-спиртті ерітіндіден цитизин алкалоиды анықталды.

Кесте 4 – ЖҚХ әр түрлі сығындыларды алкалоидтарға талдау

Айқындауыштар	Боялуы	Rf жүйе II				
		Хлороформ	96% эт.спирті	50% эт.спирті	Цитизин	
Драгендорф	Тоқсары	0,24 (1)	0,29 (2)	0,36 (3)	0,33 (3)	алкалоид
	Жасыл	0,62 (4)	0,62 (4)	0,66 (5)	-	хлорофилл
Йод буы	Күрең қоңыр	0,30 (1)	0,38 (2)	0,40 (3)	0,40 (3)	алкалоид
	Қоңыр жасыл	-	0,80 (4)	0,80 (4)	0,85 (5)	-



Мұндағы: TCh- хлороформды сығынды; T96- 96% этанолмен алынған сығынды; T50- 50% этанолмен алынған сығынды; Cyt- «цитизин» стандартты үлгісі

Сурет 3 – *Thermopsis turkestanica* Gand. сығындыларының хроматограммалары, алкалоидтарға талдау

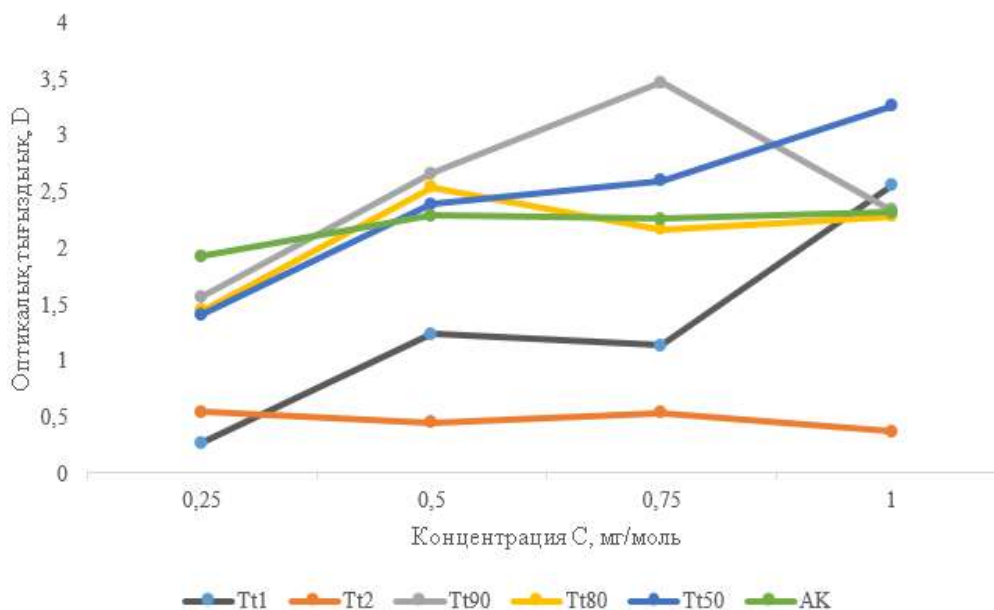
Антиоксиданттық белсенділігін зерттеу

Сығындыларды антиоксиданттық белсенділікке талдауда FRAP әдісі қолданылды. Бұл әдісте жоғары абсорбциялық көрсеткіш жоғары антиоксиданттық көрсеткішке тура пропорционалды болып табылады. Нәтижесінде (кесте 5, сурет 4) хлороформ және сулы-этил спиртімен алынған термопсис сығындылары жоғары антиоксиданттық белсенділік көрсетті. Ашып айтсақ, 0,5 мг/мл мөлшерде 90%, 80%, 50% этанол сығындылары, ал 0,75 мг/мл мөлшерде 90% және 50% этанол сығындылары және 1 мг/мл мөлшерде 50 % және 90% этанол сығындылары мен хлороформмен алынған сығынды стандарт үлгімен салыстырғанда жоғары антиоксиданттық белсенділік көрсетті. Ең жоғарғы нәтижелер 90% және 50% этил спиртімен алынған, сәйкесінше 0,75мг/мл (3,4692±0,25) және 1мг/мл (3,2554±0,13) мөлшеріндегі термопсис сығындыларына тиесілі. Олардың темір иондарын тотықсыздандыру көрсеткіші салыстыру үлгісінің көрсеткіштерінен 40%-ға асып түсті.

Бұл нәтиже осы сығындылардың құрамында фенолды қосылыстардың жоғары концентрациясының жинақталуымен түсіндіріледі. Бұл сығындылардың жоғары антиоксиданттық белсенділік көрсетуі, құрамында полифенолды қосылыстардың (флавонолдардың) болуына байланысты [14]. Жалпы бұған дейін, *Thermopsis turcica* Түркияда кездесетін эндемик өсімдігінің антиоксиданттық белсенділік көрсететіні 1,1-дифенил-2- пикрилгидразил (ДФПГ) әдісімен дәлелденген болатын [15], біздің зерттеу жұмысымызда *Thermopsis turkestanica* Gand-тын да антиоксиданттық белсенділік көрсететіні FRAP әдісімен алғаш рет анықталды.

Кесте 5 – *Thermopsis turkestanica* Gand. сығындыларына FRAP әдісімен жүргізілген талдама нәтижесі

Сығынды мөлшері, мг/мл	0,25	0,5	0,75	1
Сығындылар	Оптикалық тығыздығы			
50% этил спиртімен алынған сығынды	1,4031±0,22	2,3862±0,45	2,5975±0,05	3,2554±0,13
80% этил спиртімен алынған сығынды	1,4411±0,1	2,5380±0,3	2,1601±0,33	2,2778±0,79
90% этил спиртімен алынған сығынды	1,5663±0,81	2,663±0,63	3,4692±0,25	2,3361±0,73
Этилацетатты сығынды	0,5382±0,17	0,4464±0,23	0,5366±0,27	0,3668±0,04
Хлороформды сығынды	0,2702±0,2	1,2310±0,76	1,1336±1,30	2,5510±0,47
Аскорбин қышқылы стандарт	1,925	2,284	2,257	2,316



Мұндағы: Tt1- Хлороформмен алынған термопсис сығындысы,
Tt2- Этилацетатты термопсис сығындысы,
Tt90- 90% этил спиртімен алынған термопсис сығындысы,
Tt80- 80% этил спиртімен алынған термопсис сығындысы,
Tt50- 50% этил спиртімен алынған термопсис сығындысы

Сурет 4 – *Thermopsis turkestanica* Gand. сығындыларына FRAP әдісімен жүргізілген талдама нәтижесі

Қорытынды

Алматы облысы Теріскей Алатау жотасынан гүлдеу- жеміс түзілудің алғашқы кезеңінде жиналған *Thermopsis turkestanica* Gand. өсімдігінің жер үсті бөлігіне (жапырағы, сабағы, гүлдері) фитохимиялық талдаулар жүргізілді. Нәтижесінде, келесі ББЗ анықталды: алкалоидтар, флавоноидтар, амин қышқылдары және көмірсулар. Сонымен қатар, осы ББЗ-ға сандық талдау жүргізіліп, алкалоидтар (5,13%) мен амин қышқылдарының (8,16%) мөлшері жоғары екендігі анықталды. Оған қоса, *Thermopsis turkestanica* Gand. өсімдігінің бес түрлі сығындысын FRAP әдісімен антиоксиданттық белсенділікке зерттелді. Нәтижесінде ең жоғарғы антиоксиданттық белсенділікті 0,75 мг/мл мөлшердегі 90% және 1мг/мл мөлшердегі 50% сулы-этил спиртімен алынған сығындылар көрсетті.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- Ming-Li Z., Jian-Feng H., Stewart C.S., Ping Y., Yu-Hu W., Bo-Rong P. Molecular biogeography of tribe *Thermopsidae* (*leguminosae*): a madrean-tethyan disjunction pattern with an African origin of core genistoides. *BioMed Research International*. 2015;1-14. DOI: 10.1155/2015/864804
- Грудзинская Л.М., Гемеджиева Н.Г., Нелина Н.В., Каржаубекова Ж.Ж. Аннотированный список лекарственных растений Казахстана. *Справочное издание*. 2014:79.
- Peng Z., Qiao A., Ping Y., Yue C., Ji-Bin Z., Chun-Mao Y., Yu Z., Wei G., Lie-Jun H., Li-Hua Z., Zhan-Xing H., Xiao-Jiang H. Thermlansedlines A-G, seven thermopsine-based alkaloids with antiviral and insecticidal activities from the seeds of *Thermopsis lanceolate* R. Br. *Fitoterapia*. 2022; 158:105140. DOI: 10.1016/j.fitote.2022.105140
- Yoshinori M., Rinchen Y., Choki G., Kencho D., Choki W. and Tsukasa I. Flower Pigments of Black Pea *Thermopsis barbata* (Fabaceae) in Bhutan. *Bull. Natl. Mus. Nat. Sci., Ser. B*. 2017;43(3):87-91
- Аскарова О.К., Бобакулов Х.М., Каримов А.М., Сасмаков С.А., Абдурахманов Ж.М., Ботиров Е.Х., Азимова Ш.С., Абдуллаев Н.Д. Летучие компоненты надземной части *Thermopsis alterniflora*. *Химия природных соединений*. 2022;58(4):770-772. DOI:10.1007/s10600-022-03791-x
- Асилбекова Д.Т., Нуриддинов Х.Р., Нигматуллаев А.М. Состав липидов и жирных кислот надземной части *Thermopsis alterniflora* (Leguminosae). *Растительные ресурсы*. 2008;44(2):87-93
- Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі, Қазақстан Республикасының мемлекеттік фармакопеясы. 2008;1:592
- Гринкевич Н.И., Сафронич Л.Н. Химический анализ лекарственных растений. Москва. 1983;176
- Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі, Қазақстан Республикасының мемлекеттік фармакопеясы. 2014;3:872
- Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі, Қазақстан Республикасының мемлекеттік фармакопеясы. 2009;2:804
- Кисилёва А.Н., Крикова А.В., Коган Е.Г. Изучение аминокислотного состава травы копеечника кустарникового (*Hedysarum fruticosum* Pall.). *Наука Молодых (Eruditio Juvenium)*. 2016;4:72-78
- Вешняков В.А., Хабаров Ю.Г., Камакина Н.Д. Сравнение методов определения редуцирующих веществ: метод Бертрана, збулиостатический и фотометрический методы. *Химия растительного сырья*. 2008;4:47-50

- 13 Benzie Iris F.F., Strain J.J. The Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP) as a Measure of "Antioxidant Power": The FRAP Assay. *Analytical Biochemistry*.1996; 239(1):70-76. Doi: 10.1006/abio.1996.0292
- 14 Султанова Н.А. Природные антиоксиданты некоторых эугалофитов Казахстана. *Вестник КазНУ. Серия химическая*. 2008; 52(4):106-110
- 15 Elif Burcu Bali1, Leyla Açık, Gülçin Akca, Meral Sarper, Mualla Pınar Elçi, Ferit Avcu, Mecit Vural. Antimicrobial activity against periodontopathogenic bacteria, antioxidant and cytotoxic effects of various extracts from endemic *Thermopsis turcica*. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2014;4(7):505-514. Doi: 10.12980/APJTB.4.2014APJTB-2013-0010

REFERENCES

- 1 Ming-Li Z., Jian-Feng H., Stewart C.S., Ping Y.,Yu-Hu W., Bo-Rong P. Molecular biogeography of tribe Thermopsidae (leguminosae): a madrean-tethyan disjunction pattern with an African origin of core genistoides. *BioMed Research International*. 2015:1-14. DOI: 10.1155/2015/864804
- 2 Grudzinskaya L.M., Gemejiyeva N.G., Nelina N.V., Karzhaubekova Zh.Zh. Annotated list of medicinal plants of Kazakhstan. *Reference edition*. 2014:79
- 3 Peng Z., Qiao A., Ping Y., Yue C., Ji-Bin Z., Chun-Mao Y., Yu Z., Wei G., Lie-Jun H., Li-Hua Z., Zhan-Xing H., Xiao-Jiang H. Thermlansedlines A-G, seven thermopsine-based alkaloids with antiviral and insecticidal activities from the seeds of *Thermopsis lanceolate* R. Br. *Fitoterapia*. 2022;158:105140. DOI: 10.1016/j.fitote.2022.105140
- 4 Yoshinori M., Rinchen Y., Choki G., Kencho D., Choki W. and Tsukasa I. Flower Pigments of Black Pea *Thermopsis barbata* (Fabaceae) in Bhutan. *Bull. Natl. Mus. Nat. Sci., Ser. B*. 2017;43(3):87-91
- 5 Abdullaev N.D., Askarova O.K., Bobakulov K.M., Karimov A.M., Sasmakov S.A., Abdurakhmanov Z.M., Botirov E.K., Azimova S.S. Volatile constituents from the aerial part of *Thermopsis alterniflora*. *Chemistry of Natural Compounds*. 2022; 58(4):770-772. DOI:10.1007/s10600-022-03791-x
- 6 Asilbekova D.T., Nuriddinov H.R., Nigmatullaev A.M. Composition of lipids and fatty acids of the above-ground part of *Thermopsis alterniflora* (Leguminosae). *Plant resources*. 2008;44(2):87-93
- 7 Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan. 2008;1:592
- 8 Grinkevich N.I., Safronich L.N. Chemical analysis of medicinal plants. Moscow. 1983;176
- 9 Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan. 2014;3:872
- 10 Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan. 2009;2:804
- 11 Kisilyova A.N., Krikova A.V., Kogan E.G. Studying the amino acid composition of shrub penny grass (*Hedysarum fruticosum* Pall.). *Science of the Young (Eruditio Juvenium)*. 2016;4:72-78
- 12 Veshnyakov V.A., Khabarov Yu.G., Kamakina N.D. Comparison of methods for determining reducing substances: Bertrand method, ebullioscopic and photometric methods. *Chemistry of plant raw materials*. 2008;4:47-50
- 13 Benzie Iris F.F., Strain J.J. The Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP) as a Measure of "Antioxidant Power": The FRAP Assay. *Analytical Biochemistry*.1996; 239(1):70-76. Doi: 10.1006/abio.1996.0292
- 14 Sultanova N.A. Natural antioxidants of some eugalophytes of Kazakhstan. *Bulletin of KazNU. Chemistry series*. 2008; 52(4):106-110
- 15 Elif Burcu Bali1, Leyla Açık, Gülçin Akca, Meral Sarper, Mualla Pınar Elçi, Ferit Avcu, Mecit Vural. Antimicrobial activity against periodontopathogenic bacteria, antioxidant and cytotoxic effects of various extracts from endemic *Thermopsis turcica*. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2014;4(7):505-514. Doi: 10.12980/APJTB.4.2014APJTB-2013-0010

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

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

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

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

Қаржыландыру жүргізілмеді.

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

Конфликт интересов – не заявлен.

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

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

Финансирование – не проводилось.

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

No conflicts of interest have been declared.

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

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

Funding - no funding was provided.

Авторлар туралы мәліметтер:

Бахыт Асанәлі – PhD студенті. Л.Н. Гумилев атындағы ЕҰУ. Астана, Қазақстан Республикасы. Тел.: +7(771)4519515, e-mail: Assanali1595@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5852-4670>

Сапиева Ардак Оналбековна – х.ғ.к., «АМУ» КеАҚ, Астана, Қазақстан Республикасы. Тел.: +7(701)9227296, e-mail: ardaksapieva73@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7038-1740>

Гемеджиева Надежда Геннадьевна – б.ғ.д., ҚР ЭТРМ ОШЖДҚ «Ботаника және фитоинтродукция институты» РМҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы. Тел.: +7(705)1810149, e-mail: ngemed58@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7317-2685>

Мадиева Шарапат Абдиганиевна – топырақтану және агрохимия магистрі, «АМУ» КеАҚ, Астана, Қазақстан Республикасы. Тел.: +7(700)5101085, e-mail: sharapat.828486@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3194-1295>

Каржаубекова Жанат Жумабековна – х.ғ.к., ҚР ЭТРМ ОШЖДҚ «Ботаника және фитоинтродукция институты» РМҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы. Тел.: +7(775)0931277, e-mail: zhanna1322@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4750-0884>

Габбасова Анар Мейрамовна – х.ғ.к., «АМУ» КеАҚ, Астана, Қазақстан Республикасы. Тел.: +7(701)3790145, e-mail: gabbasova.a@amu.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0185-6287>

Султанова Нургуль Адайбаевна – х.ғ.д., профессор, Л.Н. Гумилев атындағы ЕҰУ, Астана, Қазақстан Республикасы. Тел.: +7(777)2751273, e-mail: nureu@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7970-9105>

Сведения об авторах:

Бахыт Асанали – PhD студент. НАО «Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева», г. Астана, Республика Казахстан. Тел.: +7(771)4519515, e-mail: Assanali1595@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5852-4670>

Сапиева Ардак Онолбековна – к.х.н., НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан. Тел.: +7(701)9227296, e-mail: ardaksapieva73@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7038-1740>

Гемеджиева Надежда Геннадьевна – д.б.н., РГП на ПХВ «Институт ботаники и фитоинтродукции» КЛХЖМ МЭГПР РК, г. Алматы, Республика Казахстан. Тел.: +7(705)1810149, e-mail: ngemed58@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7317-2685>

Мадиева Шарапат Абдиганиевна – магистр почвоведения и агрохимии, НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан. Тел.: +7(700)5101085, e-mail: sharapat.828486@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3194-1295>

Каржаубекова Жанат Жумабековна – к.х.н., РГП на ПХВ «Институт ботаники и фитоинтродукции» КЛХЖМ МЭГПР РК, г. Алматы, Республика Казахстан. Тел.: +7(775)0931277, e-mail: zhanna1322@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4750-0884>

Габбасова Анар Мейрамовна – к.х.н., НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан. Тел.: +7(701)3790145, e-mail: gabbasova.a@amu.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0185-6287>

Султанова Нургуль Адайбаевна – д.х.н., профессор, НАО «Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева», г. Астана, Республика Казахстан. Тел.: +7(777)2751273, e-mail: nureu@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7970-9105>

Author Information:

Bakhyt Assanali – PhD student in the field of chemical sciences, NJSC «L.N. Gumilyov Eurasian National University», Astana, Republic of Kazakhstan. Tel.: +7(771)4519515, e-mail: Assanali1595@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5852-4670>.

Sapiyeva Ardak Sapiyeva – Candidate of chemical sciences, NJSC «Astana Medical University», Astana, Republic of Kazakhstan. Tel.: +7(701)9227296, e-mail: ardaksapieva73@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7038-1740>

Gemedzhieva Nadezhda Gennadievna – Doctor of biological sciences, RSE on the REM «Institute of Botany and Phytointroduction» FWC of the Ministry of Ecology, geology and natural resources of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Republic of Kazakhstan. Tel.: +7(705)1810149, e-mail: ngemed58@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7317-2685>

Madieva Sharapat Madieva – Master of soil science and agrochemistry, NJSC «Astana Medical University», Astana, Republic of Kazakhstan. Tel.: +7(700)5101085, e-mail: sharapat.828486@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3194-1295>

Karzhaubekova Zhanat Zhumabekovna – Candidate of chemical sciences, RSE on the REM «Institute of Botany and Phytointroduction» FWC of the Ministry of Ecology, geology and natural resources of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Republic of Kazakhstan. Tel.: +7(775)0931277, e-mail: zhanna1322@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4750-0884>

Gabbasova Anar Meiramovna – Candidate of chemical sciences, NJSC «Astana Medical University», Astana, Republic of Kazakhstan. Tel.: +7(701)3790145, e-mail: gabbasova.a@amu.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0185-6287>

Sultanova Nurgul Adaybaevna – Doctor of chemical sciences, NJSC «L.N. Gumilyov Eurasian National University», Astana, Republic of Kazakhstan. Tel.: +7(777)2751273, e-mail: nureu@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7970-9105>

Received: 11.03.2024 Accepted: 15.05.2024 Published online: 29.06.2024

UDC: 615.453.2:616-001.17

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.97.61.043](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.97.61.043)Z.B.Yessimsitova¹, G.E.Yeltay¹, G.A. Yestemirova¹, A.S.Kozhamzharova²,
A.G.Karbozova¹, A.A.Kydyrkhanova¹, S.E. Mombekov²¹al-Farabi Kazakh National University²S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University
Almaty, Kazakhstan

MORPHOLOGICAL CHANGES IN RAT SKIN AFTER THERMAL BURNS

Resume Every day around the world, children and adults suffer from burn injuries. Burn injury is one of the global health problems due to its high prevalence and mortality. The skin is the largest multifunctional human organ. The area of the entire skin is on average 1.7-1.9 square meters. The skin has a wide variety of functions from protective to energy-saving and tactile. Burns have a long history, but new methods of study are needed, this is due to the increase in the frequency of burns in everyday life, production, as well as the complexity of the pathogenesis and treatment of burn disease. Pathological changes that occur in the body of burned animals lead to the fact that in the first hours with extensive burn injury, circulatory disorders occur in parenchymal organs, especially in the liver, lungs and adrenal glands. In the future, with severe intoxication, severe dystrophic processes occur in the muscles of the heart and other internal organs. Recently, the main areas of research into the pathogenesis of inflammation have become immunological, at the morphological level it has not been sufficiently studied. The article shows the morphological features of the study in thermal burns of the skin of rats during treatment with a different mechanism of action. Rats in the amount of 15 pieces were divided into 3 groups: the first control group with a burn without treatment, the second group with a thermal burn, to which levomekol gel was applied to the burn area, the third group was treated with powder from the medicinal plant yarrow *Achillea millefolium* L. On the 3rd, 7th, 14th, and 21st days, the rats were taken out of the experiment, after which the skin pieces were fixed in 10% formalin for further histological examination.

Keywords common yarrow *Achillea millefolium* L., thermal burn, levomekol gel, histology.

З.Б.Есимситова¹, Г.Е.Елтай¹, Г.А. Естемирова¹, А.С.Кожамжарова²,
А.Г.Карбозова¹, А.А.Қыдырханова¹, С.Е. Момбеков²¹әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті²С.Д.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті
Алматы, Қазақстан

ТЕРМИЯЛЫҚ КҮЙІКТЕН КЕЙІНГІ ЕГЕУҚҰЙРЫҚТАРДЫҢ ТЕРІСІНІҢ МОРФОЛОГИЯЛЫҚ ӨЗГЕРІСТЕРІ

Түйін: Күн сайын бүкіл әлемде балалар мен ересектер күйік жарақаттарынан зардап шегеді. Күйік жарақаты оның таралуы мен өліміне байланысты жаһандық денсаулық сақтау проблемаларының бірі болып табылады. Тері-адамның ең үлкен көпфункционалды мүшесі. Барлық терінің ауданы орта есеппен 1,7-1,9 шаршы метрді құрайды. Тері қорғаныш, энергияны үнемдейтін және тактильді функциялардың кең спектрін орындайды. Күйіктердің ұзақ тарихы бар, бірақ зерттеудің жаңа әдістері қажет, бұл күнделікті өмірде, өндірісте күйік жиілігінің жоғарылауымен, сондай-ақ күйік ауруының патогенезі мен емделуінің күрделілігімен байланысты. Күйген жануарлардың денесінде болатын патологиялық өзгерістер алғашқы сағаттарда кең күйік жарақатымен паренхималық органдарда, әсіресе бауырда, өкпеде және бүйрек үсті бездерінде қан айналымының бұзылуына әкеледі. Болашақта қатты интоксикация кезінде жүрек бұлшықеттерінде және басқа ішкі органдарда ауыр дистрофиялық процестер жүреді. Жақында иммунологиялық қабыну патогенезін зерттеудің негізгі бағыттары болды, морфологиялық деңгейде бұл жеткілікті зерттелмеген. Мақалада әртүрлі әсер ету механизмі бар препаратпен емдеу кезінде егеуқұйрықтардың терісін термиялық күйіктерін зерттеудің морфологиялық ерекшеліктері көрсетілген. 15 дана егеуқұйрықтар 3 топқа бөлінді: емделмеген күйікпен бірінші бақылау тобы, күйік аймағына жағылған Левомеколь жақпамайы екінші топ, үшінші топ дәрілік өсімдік, кәдімгі мыңжапырақ *Achillea millefolium* L. ұнтағымен өңделді. 3-ші, 7-ші, 14-ші және 21-ші күндері егеуқұйрықтар эксперименттен шығарылды, содан кейін тері бөліктері одан әрі гистологиялық зерттеу үшін 10% формалинге бекітілді.

Түйінді сөздер. кәдімгі мыңжапырақ *Achillea millefolium* L., термиялық күйік, Левомеколь гелі, гистология.

З.Б.Есимситова¹, Г.Е.Елтай¹, Г.А. Естемирова¹, А.С.Кожамжарова²,
А. Г.Карбозова¹, А.А.Қыдырханова¹, С.Е. Момбеков²¹Қазақский национальный университет имени аль-Фараби²Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова
Алматы, Казахстан

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОЖИ КРЫС ПОСЛЕ ТЕРМИЧЕСКИХ ОЖОГОВ

Резюме: Каждый день во всем мире дети и взрослые страдают от ожоговых травм. Ожоговая травма является одной из глобальных проблем здравоохранения из-за ее высокой распространенности и смертности. Кожа - самый большой многофункциональный орган человека. Площадь всей кожи составляет в среднем 1,7-1,9 квадратных метра. Кожа выполняет широкий спектр функций - от защитных до энергосберегающих и тактильных. Ожоги имеют

долгую историю, но необходимы новые методы исследования, это связано с увеличением частоты ожогов в повседневной жизни, на производстве, а также сложностью патогенеза и лечения ожоговой болезни. Патологические изменения, происходящие в организме обожженных животных, приводят к тому, что в первые часы при обширной ожоговой травме возникают нарушения кровообращения в паренхиматозных органах, особенно в печени, легких и надпочечниках. В дальнейшем при сильной интоксикации происходят тяжелые дистрофические процессы в мышцах сердца и других внутренних органах. В последнее время основными направлениями исследований патогенеза воспаления стали иммунологические, на морфологическом уровне это изучено недостаточно. В статье показаны морфологические особенности исследования при термических ожогах кожи крыс при лечении препаратом с различным механизмом действия. Крыс в количестве 15 штук разделили на 3 группы: первая контрольная группа с ожогом без лечения, вторая группа с термическим ожогом, которой на область ожога наносили гель Левомеколь, третью группу обрабатывали порошком из лекарственного растения тысячелистник *Achillea millefolium* L. На 3-й, 7-й, 14-й и 21-й дни крыс выводили из эксперимента, после чего кусочки кожи фиксировали в 10%-ном формалине для дальнейшего гистологического исследования.

Ключевые слова. тысячелистник обыкновенный *Achillea millefolium* L., термический ожог, гель левомеколь, гистология.

Introduction Since the middle of the XX century, thanks to the development of chemical synthesis, mankind has been able to quickly and effectively get rid of many diseases. Therefore, the introduction of drugs that have a mild and gentle effect on the body and simultaneously have a therapeutic effect when used in small doses is an urgent task of pharmaceutical science. Of the total arsenal of drugs used in world medical practice for the prevention and treatment of diseases, one-third are drugs of plant origin.

The task of isolating and establishing the structure of the entire set of substances, not just the dominant components, of medicinal plants, as well as potentially medicinal plants, their modification, both by enzymatic synthesis methods, in order to increase the biologically active components, and chemical synthesis, to obtain new pharmacologically active compounds on the basis of natural substances [1-5]. Studies of recent years show that the most interesting and fruitful in this respect is a fairly young, diverse and widespread group of plants - the family Asteraceae yarrow «*Achillea millefolium* L.», rich in terpenoids of various structures with high biological activity. Therefore, the study of yarrow ordinary «*Achillea millefolium* L.» with the isolation of the main groups of active substances, the identification of their pharmacological activity is the basis of our work. Mechanism of action of *Achillea millefolium* L. Elucidation of biological mechanisms of action of drugs at morphological level is of great importance for understanding of pathogenesis of various skin diseases [6-7].

Purpose of the study Morphological changes in rat skin after thermal burns.

Materials and methods Burn simulation experiments were performed on 15 male white non-breed rats weighing 200-230 g. A thermal burn was induced on a trimmed area of the posterior thigh under anesthesia. The rats were divided into three groups: the first group - rats with thermal burns without treatment (control). Rats of the second group with thermal burns, to which the burn area was applied levomecol gel, the third group powder of *Achillea millefolium* L. The powder was applied with a thin layer to the burned surface immediately after thermal exposure for the duration of the experiment [8-11]. On 3, 7, 14, and 21 days, the rats were removed from the experiment, after which skin fragments from the site of the thermal burn were taken. The review preparations stained with hematoxylin and eosin were used for general assessment of the condition of the skin tissues under study [12].

Results of the study Histological study in group I rats, burned without treatment, showed on the 3rd day of the experiment that the epidermis in the burn zone was represented by individual cell islands without differentiation into layers. Basophilic nuclei are wrinkled, elongated, in some cells with disintegration into clumps, in some cells they are determined in the form of weakly stained shadows. Epidermocyte cytoplasm was granular, eosinophilic, intercellular junctions were destroyed [13-14]. On the 7th day, necrotic changes are visible in the burn zone, not only derma, but also subcutaneous tissue is involved in the process. The skin appendages are destroyed. On the 14th day of the experiment, a scab-covered lesion area is observed, containing numerous leukocytes and macrophages, which lie loose, phagocytosed bacterial colonies, fragments of bundles of connective tissue fibers, necrotized muscle fibers and fat cells, fibrin are shown. The skin appendages are not visualized. Below the scab lies a broad continuous layer of maturing granulation tissue [15-16]. On the 21st day of the experiment there were signs of epithelialization of the wound defect except for the central area covered with a scab consisting of fibrin, fragments of necrotized fibrous structures, segmented leukocytes (Figure1).

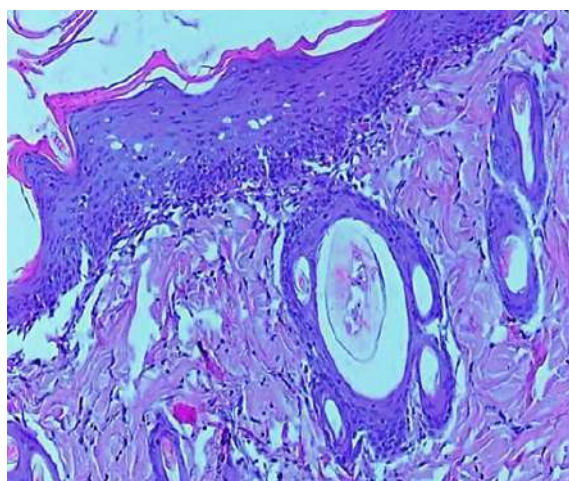


Figure 1- Epithelial hyperplasia in the upper parts of the granulation tissue. Thermal burn, 21 days, control. Hematoxylin and eosin staining. X200.

Consequently, the data of the study of skin preparations of rats of the first group show that thermal burns without the use of treatment on 3, 7, 14 and 21 days cause more intensified lesions of the superficial epidermis in the form of uneven thickness, there are epidermal overgrowths, characterized by focal hyperplasia, destructive changes [17-18].

Connective tissue with signs of fibrosis, focal inflammatory infiltrates and preserved islets of granulation tissue.

When studying the results of the second group of rats treated with levomecol, it was shown that on the third day in the area of thermal burns necrotic inflammatory processes of epidermis and dermis were characterized [19]. Epidermis in the central parts of the lesion was completely absent, at the periphery it was partially preserved. Cell boundaries are not defined. Horny layer was dense, eosinophilic. On day 7, widespread partial changes of epidermis, derma and hypodermis are detected. On the 14th day, the histological skin wound defect is covered with an irregularly thick scab, which is represented by fibrin, erythrocytes and contains leukocytes, macrophages, scraps of necrotized skin parts in places. A broad layer of maturing granulation tissue was detected under the scab [20-22]. On the 21st day of the experiment, an irregular thickness of the epidermis, a focus of hyperproliferation, as well as the presence of epidermis with acanthotic overgrowth were observed (Figure 2).

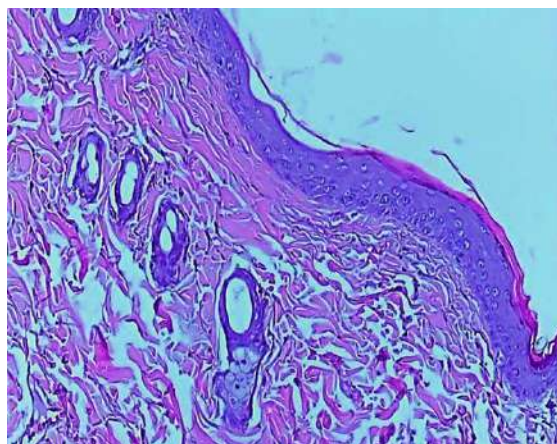


Figure 2 - Acanthosis of the epidermis in the regenerate zone. Group II (treatment with levomecol gel), 21 days. Staining hematoxylin and eosin, X100.

As a result of levomecol gel application in thermal burns of rats in the treatment period on 21 days there is observed a limitation of destructive changes caused by superficial damage to the skin layer.

The study of the third group of rats treated with powder made of *Achillea millefolium* L. yarrow revealed on the third day a formed zone of coagulation necrosis, covering epidermis and dermis [23-24]. On the 7th day, epidermis in the burn zone is almost completely desquamated, small fragments of it are found near the mouths of destroyed hair follicles and are in a state of disappearance of intercellular connections, cytoplasm homogenization. Horny layer, thin, dense.

On the 14th day a regenerate consisting of granulation tissue and covered with a scab consisting of fibrin, hemolyzed erythrocytes, leukocytes and macrophages is observed. By day 21, the entire regenerate was covered by epithelial layer of uniform thickness [25]. Basal cells and cells of thorny layer are large with weakly basophilic cytoplasm and round-shaped nucleus. The granular layer throughout consists of flattened cells with elongated basophilic nucleus and basophilic granularity in cytoplasm. As in the previous groups, hair follicles, sebaceous glands are not visualized in the regenerate area (Figure 3).

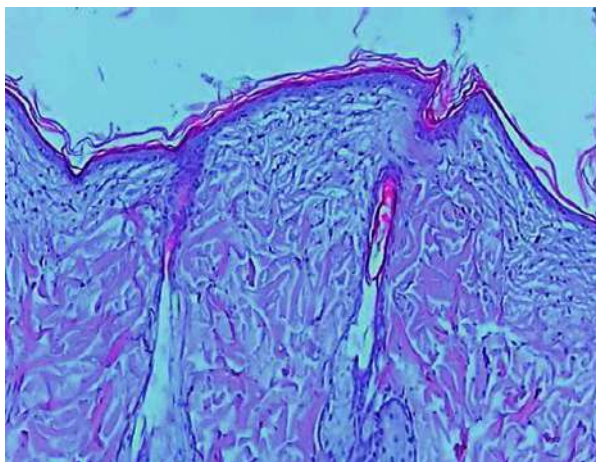


Figure 3 - Epithelization and fibrosis in the regenerate area. Group III. (treatment with *Achillea millefolium* L.), 21 days. Stained with hematoxy- staining with hematoxylin and eosin, x100.

The reparative phase is characterized by wound scarring, when granulation tissues are replaced by bundles of collagen fibers, the parallel course of which provides contraction of the wound edges and the formation of scar tissue. Epithelialization occurs by migration of epithelial cells from the edges of the wound, followed by thickening of the epithelial layer due to mitotic division. The processes of inflammation and hypoxia contribute to excessive activation of fibroblasts that actively produce collagen. It was found that the use of powder from the medicinal plant yarrow *Achillea millefolium* L. which has a wound healing effect, helps to reduce destructive changes in the skin caused by thermal damage, the formation of granulation tissue, its maturation and epithelialization compared with levomekol gel.

Conclusions.

It was found that in the rats of the first group on the 3rd and 7th days of the experiment in the epidermis and dermis of the affected area there develop pronounced necrotic changes with the development of exudative process in the adjacent tissues, destructive changes reach a maximum.

It was found that on the 14th and 21st days in the rats of the second group the proliferative processes begin to prevail, but in most observations there are signs of complication of the partial reparative process.

It was revealed that the process of epithelialization of the injured wound in the rats of the third group ends by 21 days, the signs of proliferation, differentiation and keratinization of the epidermis are observed.

It is proved that the use of the powder made of *Achillea millefolium* L. yarrow in most observations of the destructive process has no tendency to deepening, which contributes to earlier attenuation of inflammation and the beginning of the reparative process in comparison with the first and second groups of rats. Young granulation tissue is formed at an earlier stage and epithelialization of the regenerate zone begins.

Conclusion. Existing generally accepted traditional methods of treating burns are not always effective. Studying the effectiveness of treatment with new methods attracts particular attention.

REFERENCES

- 1 Semenov B.S., Stekolnikov A.A., Vysotskiy D.I. Veterinarnaya khirurgiya, ortopediyai oftalmologiya. — SPb.: Quadro, 2016. — 400 s.
- 2 Fedota N.V., Lukyanova D.A. Vliyanie mazey na osnove serebra i tsinka na regeneratsiyu kozhi pri modelirovanii termicheskikh ozhogov // Izvestiya Orenburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta. — 2014. — № 6. — S. 77-78.
- 3 G. Huang, K. Sun, S. Yin, B. Jiang, Y. Chen, Y. Gong, Y. Chen, Z. Yang, J. Chen, Z. Yuan, et al., Burn injury leads to increase in relative abundance of opportunistic pathogens in the rat gastrointestinal microbiome, *Front. Microbiol.* 8 (2017) 1237.
- 4 Kolter J, Feuerstein R, Zeis P, Hagemeyer N, Paterson N, d'Errico P, Baasch S, Amann L, Masuda T, Lösslein A, Gharun K, MeyerLuehmann M, Waskow C, Franzke CW, Grün D, Lämmermann T, Prinz M, Henneke P. A Subset of Skin Macrophages Contributes to the Surveillance and Regeneration of Local Nerves. *Immunity.* 2019 Jun 5. pii: S1074-7613(19)30229-8. doi: 10.1016/j.immuni.2019.05.009.
- 5 Zhou S, Hokugo A, McClendon M, Zhang Z, Bakshi R, Wang L, Segovia LA, Rezzadeh K, Stupp SI, Jarrahy R. Bioactive peptide amphiphile nanofiber gels enhance burn wound healing. *Burns.* 2019 Aug;45(5):1112-1121. doi: 10.1016/j.burns.2018.06.008.
- 6 L. Davenport, H.L. Letson, G.P. Dobson, Immune-inflammatory activation after a single laparotomy in a rat model: effect of adenosine, lidocaine and Mg²⁺ infusion to dampen the stress response, *Innate Immun.* 23 (5) (2017) 482-494.
- 7 Medzhitov R. Transcriptional control of the inflammatory response / R. Medzhitov, T. Horng // *Nat. Rev. Immunol.* – 2009. – V. 9, № 10. – P. 692-703.
- 8 Kunz M. Cytokines and cytokine profiles in human autoimmune diseases and animal models of autoimmunity / M. Kunz, S. M. Ibrahim // *Mediators Inflamm.* – 2009. – V. 7, № 3. – P.159-179.
- 9 F.M. Wood, M. Phillips, T. Jovic, J.T. Cassidy, P. Cameron, D.W. Edgar, Steering committee of the burn registry of a, new z: water first aid is beneficial in humans post-burn: evidence from a Bi-National cohort study, *PLoS One* 11 (1) (2016) e0147259.
- 10 M. Rehn, G. Davies, P. Smith, D. Lockey, Emergency versus standard response: time efficacy of London's Air Ambulance rapid response vehicle, *Emerg. Med. J.: EMJ* 34 (12) (2017) 806-809.
- 11 A. Burger, J. Wnent, A. Bohn, T. Jantzen, S. Brenner, R. Lefering, S. Seewald, J.T. Grasner, M. Fischer, The effect of ambulance response time on survival following out-of-hospital cardiac arrest, *Deutsches Arztebl. Int.* 115 (33-34) (2018) 541-548.
- 12 W. A. Dorsett-Martin, "Rat models of skin wound healing: a review," *Wound Repair and Regeneration*, vol. 12, no. 6, pp. 591-599, 2004.
- 13 N. G. Venter, A.Monte-Alto-Costa, and R. G.Marques, "A new model for the standardization of experimental burn wounds," *Burns*, vol. 41, no. 3, pp. 542-547, 2015.
- 14 A. J. Singer, B. R. Taira, R. Anderson, S. A. McClain, and L. Rosenberg, "Does pressure matter in creating burns in a porcine model" *Journal of Burn Care and Research*, vol.31, no.4, pp.646-651, 2010.
- 15 K. Pfuertscheller, T. Petnehazy, W. Goessler, I. Wiederstein-Grasser, V. Bubalo, and M. Trop, "Innovative scald burn model and long-term dressing protector for studies in rats," *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, vol. 74, no. 3, pp. 932-935, 2013.
- 16 Liu SS, Ge HY, Cheng SL, Zou Y, Zhang KL, Chu CX, Gu NL. Synthesis of Graphene Oxide Modified Magnetic Chitosan Having SkinLike Morphology for Methylene Blue Adsorption. *J Nanosci Nanotechnol.* 2019 Dec 1;19(12):7993-8003. doi: 10.1166/jnn.2019.16872.
- 17 Bakhach J, Abou Ghanem O, Bakhach D, Zgheib E. Early free flap reconstruction of blast injuries with thermal component. *Ann Burns Fire Disasters.* 2017 Dec 31; 30(4): 303-308. PubMed PMID: 29983687; PubMed Central PMCID: PMC6033485.
- 18 Kaddoura I, Abu-Sittah G, Ibrahim A, Karamanoukian R, Papazian N. Burn injury: review of pathophysiology and therapeutic modalities in major burns. *Ann Burns Fire Disasters.* 2017 Jun 30;30(2): 95-102. PubMed PMID: 29021720; PubMed Central PMCID: PMC5627559.

- 19 Maden M. Optimal skin regeneration after full thickness thermal burn injury in the spiny mouse, *Acomys cahirinus*. *Burns*. 2018 Sep;44(6): 1509–1520. doi:10.1016/j.burns.2018.05.018.
- 20 Mathias E, Srinivas Murthy M. Pediatric Thermal Burns and Treatment: A Review of Progress and Future Prospects. *Medicines (Basel)*. 2017 Dec 11;4(4). pii: E91. doi: 10.3390/medicines4040091.
- 21 Piesz A, Biniś D, Bobiński R, Sarna E, Paluch J, Waksmańska W. The role of topically applied l-ascorbic acid in ex-vivo examination of burn-injured human skin. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*. 2017 Oct 5;185: 279–285. doi: 10.1016/j.saa.2017.05.055.
- 22 Макиева М.С., Морозов Ю.А., Воронков А.В., Степанова Э.Ф., Ремезова И.П., Поздняков Д.И. Разработка трансдермального геля с маслом лимонника китайского и оценка степени его влияния на работоспособность и неврологический статус животных в эксперименте // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2016. Т. 11. № 4. С. 532–536. DOI: 10.14300/mnnc.2016.11126
- 23 Abdullahi A., Amini-Nik S., Jeschke M.G. Animal models in burn research. *Cell Mol Life Sci*. 2014 Sep;71(17): 3241–3255. doi: 10.1007/s00018-014-1612-5.
- 24 Abraham JP, Stark J, Gorman J, Sparrow E, Minkowycz WJ. Tissue burns due to contact between a skin surface and highly conducting metallic media in the presence of inter-tissue boiling. *Burns*. 2019 Mar;45(2):369–378. doi: 10.1016/j.burns.2018.09.010. Epub 2018 Oct 14. PubMed PMID: 30327231.
- 25 Pogorielov M., Kalinkevich O., Gortinskaya E., Moskalenko R., Tkachenko Y. The experimental application of chitosan membrane for treating chemical burns of the skin. *Georgian Med News*. 2014 Jan;(226): 65–70. Russian. PubMed PMID: 24523336.
- 26 EH Wright, AL Harris и D. Furniss, «Охлаждение ожогов: механизмы и модели», *Burns*, vol. 41, нет. 5, стр. 882–889, 2015.

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:

Есимситова Зура Баркутовна; к.б.н., доцент, кафедра биоразнообразия и биоресурсов факультета биологии и биотехнологии Казахского национального университета имени аль-Фараби. г. Алматы, Казахстан. zura1958@bk.ru. +7 (701) 386-92-14. <https://orcid.org/0000-0002-4735-2033>

Елтай Гульмира Есенқызы; Докторант 2 курса кафедры биоразнообразия и биоресурсов факультета биологии и биотехнологии имени Аль-Фараби. г. Алматы, Казахстан. gulmira280595@mail.ru +77751412928 ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0147-1667>

Естемірова Гүлфира Әбдіқайымқызы; Докторант кафедры биоразнообразия и биоресурсов факультета биологии и биотехнологии имени аль-Фараби. г. Алматы, Казахстан. gulfira.yestemirova@gmail.com. +77755631469. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-4788-6120>

Кожамжарова Асел Сейдахметқызы; кандидат химичеких наук РК, Доцент Школы Фармации, Кафедры «Фармацевтической, токсикологической химии, фармакогнозии и ботаники» НАО «Казахский Национальный Медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова» assel.kozhamzharova@mail.ru г.Алматы, Казахстан, +77753282777 ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6688-6209>

Карбозова Айдана Гайдарқызы; Бакалавр 4 курса кафедры биоразнообразия и биоресурсов факультета биологии и биотехнологии имени Аль-Фараби. г. Алматы, Казахстан. Aidana09.kg@gmail.com +7(705) 792 – 62 – 02. ORCID <https://orcid.org/0009-0008-7350-7837>

Кыдырханова Ақмарал Алматқызы; Бакалавр 4 курса кафедры биоразнообразия и биоресурсов факультета биологии и биотехнологии имени Аль-Фараби. г. Алматы, Казахстан. Kydyrkhanova.akmaral@mail.ru +7(707) 692 – 81 – 99. ORCID <https://orcid.org/0009-0006-7633-3057>

Момбеков Сержан Есимбаевич - PhD-доктор по специальности 6D074800 – «Технология фармацевтического производства», Доцент кафедры «Инженерных дисциплин и надлежащих практик», ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8805-9880>, mse_09.09.91@mail.ru 8-701-856-06-91.

Information about the authors:

Yessimsitova Zura Berkutovna; Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Department of Biodiversity and Bioresources, Faculty of Biology and Biotechnology, Al-Farabi Kazakh National University. Almaty, Kazakhstan. zura1958@bk.ru. +7 (701) 386-92-14. <https://orcid.org/0000-0002-4735-2033>

Yeltay Gulmira Yesenkyzy; 2nd year doctoral student of the Department of Biodiversity and Bioresources of the Faculty of Biology and Biotechnology. Almaty, Kazakhstan. gulmira280595@mail.ru +7(775) 141 - 29 - 28 ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0147-1667>

Yestemirova Gulfira Abdikayimkyzy; Doctoral student of the Department of Biodiversity and Bioresources of the Faculty of Biology and Biotechnology. Almaty, Kazakhstan. gulfira.yestemirova@gmail.com. +77755631469. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-4788-6120>

Kozhamzharova Asel Seydakhmetkyzy; Candidate of Chemical Sciences of the Republic of Kazakhstan, Associate Professor of the School of Pharmacy, Department of "Pharmaceutical, Toxicological Chemistry, Pharmacognosy of Botany" Asfendiyarov KazNMU. +77753282777 ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6688-6209>.

Karbozova Aidana Gaidarkyzy; Bachelor of the 4th year of the Department of Biodiversity and Bioresources of the Faculty of Biology and Biotechnology, Al Farabi KazNU, Almaty, Kazakhstan. Aidana09.kg@gmail.com +7(705) 792 - 62 - 02. ORCID <https://orcid.org/0009-0008-7350-7837>

Kydyrkhanova Akmaral Almatkyzy; Bachelor of the 4th year of the Department of Biodiversity and Bioresources of the Faculty of Biology and Biotechnology, Al Farabi KazNU, Almaty, Kazakhstan. Kydyrkhanova.akmaral@mail.ru +7(707) 692 - 81 - 99. ORCID <https://orcid.org/0009-0006-7633-3057>

Mombekov Serzhan Esimbaevich - PhD-Doctor in the specialty 6D074800 - «Pharmaceutical Production Technology», Associate Professor of the Department of Engineering Disciplines and Good Practices, Al Farabi KazNU, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8805-9880>, mse_09.09.91@mail.ru 8-701-856-06-91

Авторлар туралы мәліметтер:

Есимситова Зура Беркутовна; б.ғ. к., доцент, Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университетінің биология және биотехнология факультетінің биоалуантүрлілік және биоресурстар кафедрасы. Алматы, Қазақстан. zura1958@bk.ru. +7 (701) 386-92-14. <https://orcid.org/0000-0002-4735-2033>

Елтай Гульмира Есенқызы; Әл-Фараби атындағы биология және биотехнология факультетінің биоалуантүрлілік және биоресурстар кафедрасының 2 курс докторанты. Алматы қ, Қазақстан. gulmira280595@mail.ru +7(775) 141 - 29 - 28 ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0147-1667>

Естемірова Гүлфира Әбдіқайымқызы; әл-Фараби атындағы биология және биотехнология факультетінің биоалуантүрлілік және биоресурстар кафедрасының докторанты. Алматы қ, Қазақстан. gulfira.yestemirova@gmail.com. +77755631469. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-4788-6120>

Қожамжарова Әсел Сейдахметқызы; ҚР химия ғылымдарының кандидаты, Фармация мектебінің доценті, "С. Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті "КЕАҚ" фармацевтикалық, токсикологиялық химия, ботаника фармакогнозиясы " кафедрасы assel_kozhamzharova@mail.ru Алматы қ, Қазақстан, +7(775) 328 - 27 - 77. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6688-6209>

Карбозова Айдана Гайдарқызы; Әл-Фараби атындағы биология және биотехнология факультетінің биоалуантүрлілік және биоресурстар кафедрасының 4 курс бакалавры. Алматы қ, Қазақстан. Aidana09.kg@gmail.com +7(705) 792 - 62 - 02. ORCID <https://orcid.org/0009-0008-7350-7837>

Қыдырханова Ақмарал Алматқызы; Әл-Фараби атындағы биология және биотехнология факультетінің биоалуантүрлілік және биоресурстар кафедрасының 4 курс бакалавры. Алматы қ, Қазақстан. Kydyrkhanova.akmaral@mail.ru +7(707) 692 - 81 - 99. ORCID <https://orcid.org/0009-0006-7633-3057>

Момбеков Сержан Есимбаевич - PhD - 6d074800 - «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» мамандығының докторы, «Инженерлік пәндер және тиісті практика» кафедрасының лекторы, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8805-9880>, mse_09.09.91@mail.ru 8-701-856-06-91

Ф А Р М А К О П Е Я



ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА



ФАРМАЦИЯ
КАЗАХСТАНА