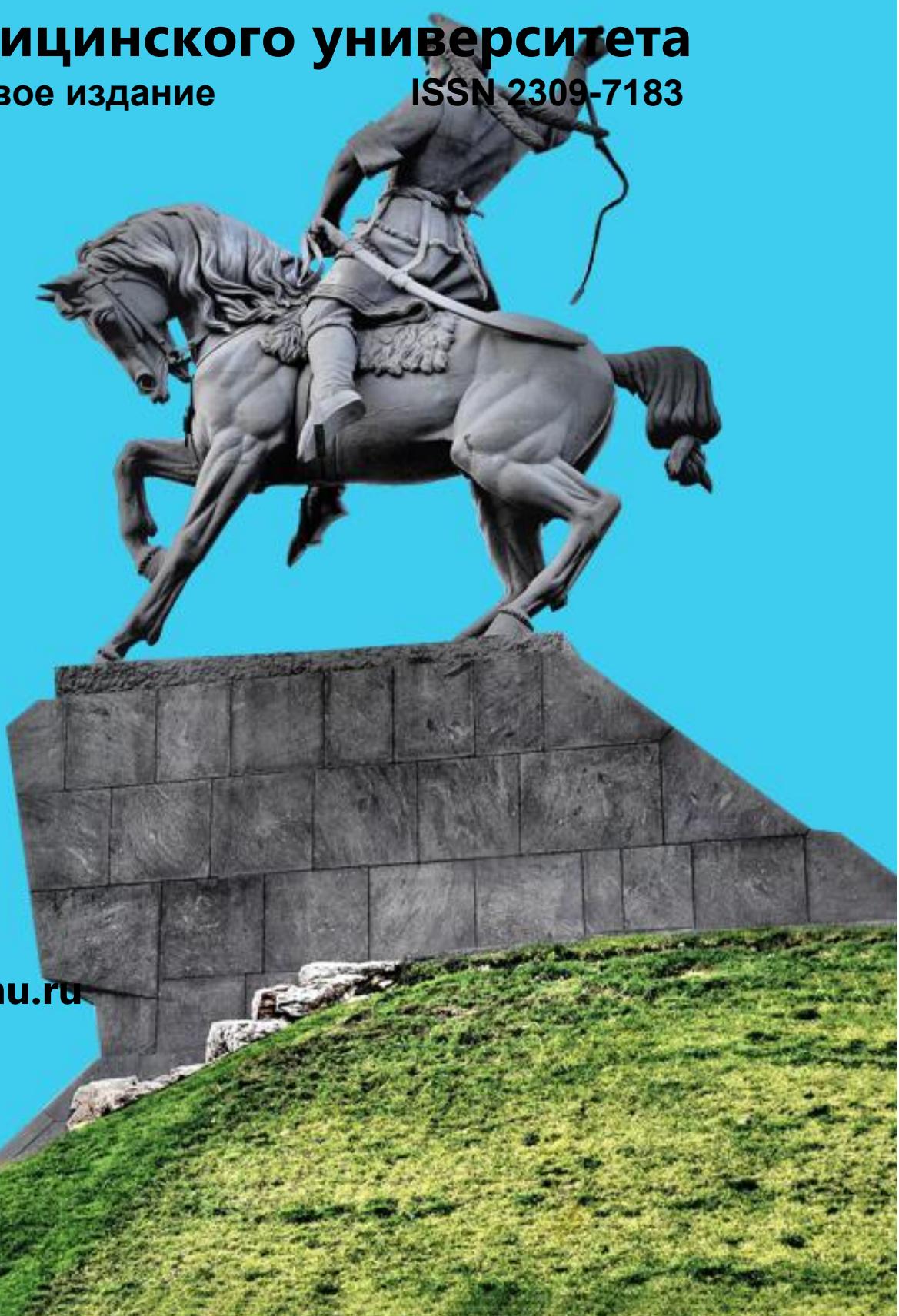




**ВЕСТНИК
Башкирского
государственного
медицинского университета**
сетевое издание ISSN 2309-7183



№ 4, 2025
vestnikbgmu.ru

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ВЕСТНИК Башкирского государственного медицинского университета

сетевое издание №4, 2025 г.

Редакционная коллегия:

Главный редактор: проф. Храмова К.В. (Уфа)

Зам. главного редактора: проф. Нартайлаков М.А. (Уфа)

Члены редакционной коллегии:

проф. Ахмадеева Л.Р. (Уфа); проф. Валишин Д.А. (Уфа); проф. Верзакова И.В. (Уфа); проф. Викторова Т.В. (Уфа); проф. Галимов О.В. (Уфа); проф. Гильманов А.Ж. (Уфа); проф. Гильмутдинова Л.Т. (Уфа); проф. Еникеев Д.А. (Уфа); проф. Загидуллин Н.Ш. (Уфа); проф. Катаев В.А. (Уфа); к.м.н. Кашаев М.Ш. (Уфа); проф. Мавзютов А.Р. (Уфа); проф. Малиевский В.А. (Уфа); проф. Минасов Б.Ш. (Уфа); проф. Моругова Т.В. (Уфа); проф. Новикова Л.Б. (Уфа); проф. Сахаутдинова И.В. (Уфа); доц. Цыглин А.А. (Уфа)

Редакционный совет:

Член-корр. РАН, проф. Аляев Ю.Г. (Москва); проф. Бакиров А.А. (Уфа); проф. Вольф Виланд (Германия); проф. Вишневский В.А. (Москва); проф. Викторов В.В. (Уфа); проф. Гальперин Э.И. (Москва); проф. Ганцев Ш.Х. (Уфа); академик РАН, проф. Долгушин И.И. (Челябинск); академик РАН, проф. Котельников Г.П. (Самара); академик РАН, проф. Кубышкин В.А. (Москва); проф. Мулдашев Э.Р. (Уфа); проф. Прокопенко И. (Великобритания); проф. Созинов А.С. (Казань); член-корр. РАН, проф. Тимербулатов В.М. (Уфа); доц. Хартмани Б. (Австрия); академик РАН, проф. Чучалин А.Г. (Москва); доц. Шебаев Г.А. (Уфа); проф. Шигуан Ч. (Китай); проф. Баафен Я. (Китай)

Состав редакции сетевого издания «Вестник Башкирского государственного медицинского университета»:

зав. редакцией – к.м.н. Насибуллин И.М.

научный редактор – к.филос.н. Афанасьева О.Г.

корректор-переводчик – к.филол.н. Майорова О.А.

СМИ «ВЕСТНИК БАШКИРСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА»
ЗАРЕГИСТРИРОВАН В ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЕ ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ СВЯЗИ,
ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И МАССОВЫХ КОММУНИКАЦИЙ (РОСКОМНАДЗОР)
31.01.2020. РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР В РЕЕСТРЕ ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ СМИ СЕРИЯ Эл № ФС
77-77722

© ФГБОУ ВО БГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ, 2025

FEDERAL STATE BUDGETARY EDUCATIONAL INSTITUTION OF HIGHER EDUCATION
BASHKIR STATE MEDICAL UNIVERSITY
THE MINISTRY OF HEALTHCARE OF THE RUSSIAN FEDERATION

VESTNIK

BASHKIR STATE MEDICAL UNIVERSITY

online news outlet № 4, 2025

Editorial board:

Editor-in-chief: Professor Khramova K.V. (Ufa)

Deputy editor-in-chief: Professor Nartailakov M.A. (Ufa)

Members of editorial board:

professor Akhmadeeva L.R. (Ufa); professor Valishin D.A. (Ufa); professor Verzakova I.V. (Ufa); professor Viktorova T.V. (Ufa); professor Galimov O.V. (Ufa); professor Gilmanov A.Zh. (Ufa); professor Gilmutdinova L.T. (Ufa); professor Yenikeev D.A. (Ufa); professor Zagidullin N.Sh. (Ufa); professor Kataev V.A. (Ufa); associate professor Kashaev M.Sh. (Ufa); professor Malievsky V.A. (Ufa); professor Minasov B.Sh. (Ufa); professor Morugova T.V. (Ufa); professor Novikova L.B. (Ufa); professor Rakhmatullina I.R. (Ufa); professor Sakhautdinova I.V. (Ufa); associate professor Tsyglin A.A. (Ufa)

Editorial review board:

Corresponding member of the Russian Academy of Sciences professor Alyaev Yu.G. (Moscow); professor Bakirov A.A. (Ufa); professor Wolf Wieland (Germany); professor Vishnevsky V.A. (Moscow); professor Viktorov V.V. (Ufa); professor Galperin E.I. (Moscow); professor Gantsev Sh.Kh. (Ufa); academician of the Russian Academy of Sciences, professor Dolgushin I.I. (Chelyabinsk); academician of the Russian Academy of Sciences, professor Kotelnikov G.P. (Samara); Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor Kubyshkin V.A. (Moscow); professor Muldashev E.R. (Ufa); professor Prokopenko I. (Great Britain); professor Sozinov A.S. (Kazan); corresponding member of the Russian Academy of Sciences, professor Timerbulatov V.M. (Ufa); associate Professor Hartmann B. (Austria); academician of the Russian Academy of Sciences, professor Chuchalin A.G. (Moscow); associate professor Shebaev G.A. (Ufa); professor Shiguang Zh. (China); professor Yang B. (China)

Editorial staff of the online publication "Vestnik of Bashkir State Medical University":

Managing editor: Nasibullin I.M., MD, PhD

Science editor: Afanasyeva O.G., PhD

Translator-proofreader: Mayorova O.A., PhD

NEWS OUTLET "VESTNIK OF BASHKIR STATE MEDICAL UNIVERSITY" REGISTERED WITH THE FEDERAL SERVICEFOR SUPERVISION IN THE SPHERE OF COMMUNICATIONS, INFORMATION TECHNOLOGY AND MASS COMMUNICATIONS (ROSKOMNADZOR) 31.01.2020. REGISTRATION NUMBER IN THE REGISTER OF REGISTERED MEDIA EI No. FS 77-77722 © FSBEI HE BSMU OF THE MINISTRY OF HEALTH OF RUSSIA, 2025

СОДЕРЖАНИЕ

БАБАЕВА В.Г., МАМЕДБЕЙЛИ Э.Г., ГАСАНОВА К.Ф. ПРИМЕНЕНИЕ ГУМУЛЕНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ В ФАРМАКОЛОГИИ.....	6
ГАДЖИЕВА Г.Э., МАМЕДБЕЙЛИ Э.Г., ИСМАИЛОВА С.В. О БИОЛОГИЧЕСКОЙ РОЛИ ГЕОСМИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ	16
ГАНИЕВ Б.З., САКАЕВА Е.З., РОДИОНОВА А.В., ТАЗЕТДИНОВА К.Р., ГАЛИМОВА Л.А., ХАЛИКОВА Ю.О. ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ И ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ПОВЫШЕННОГО РИСКА СМЕРТИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ.....	25
ГЕЙДАРЛИ Г.З., АЛИЕВА К.Ш., ГАДЖИЕВА Г.Ф., АГАЕВА У.Р. ПРИМЕНЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕРУЛОВОЙ КИСЛОТЫ В БИОМЕДИЦИНЕ ..	31
ГРОМЕНКО Д.А. ДИВЕРТИКУЛЯРНАЯ БОЛЕЗНЬ: ПОДХОДЫ К НЕОПЕРАТИВНОМУ ЛЕЧЕНИЮ.	40
ДАВЫДОВИЧ М.Г., ВЕРБИЦКАЯ П.Е. К ОТКРЫТИЮ ИНСУЛИНА: ИСТОРИКО-НАУЧНЫЙ ОБЗОР	48
ИСМАИЛОВА С.В., МАМЕДБЕЙЛИ Э.Г., ЭФЕНДИЕВА К.М. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СВОЙСТВА ЛОНГИФОЛЕНА	63
КАГАРМАНОВА А. О., КУДРЕЙКО А. А. ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АМИЛОИДОГЕННЫХ БЕЛКОВ И ГИДРОФОБНЫХ СТЕНОК: МОЛЕКУЛЯРНО-ДИНАМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ	71
ПУТИНА В.А., ШАНГАРИЕВА Э.Р., ФАХРЕТДИНОВА П.М., НАЗАРОВА Е.А., КАМЕНЕВА И.В., ХУЗИНА А.О., БОРИСОВА О.А., МУСТАФИНА Г.Р. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ СИФИЛИСА В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН И В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ	76

РАСУЛОВ Ч.К., ГЕЙДАРЛИ Г.З., ГАСАНОВА Г.Д., МОВСУМОВА А.Х. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СВОЙСТВА ФЕРУЛОВОЙ КИСЛОТЫ	82
САЛМАНОВА Ч.К., МАМЕДБЕЙЛИ Э.Г., ГАСАНОВА К.Ф. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛИЗИНА...	89
УДАЛОВА Е.А., ГАДЖИЕВА Г.Э., МАМЕДБЕЙЛИ Э.Г. ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ФЕРУЛОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫХ.....	98
ХАБИРОВА Д.Р., БЕРДИН А.Р. РОЛЬ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ОБЩУЮ ВЫНОСЛИВОСТЬ СПОРТСМЕНА ПРИ ЗАНЯТИИ НАСТОЛЬНЫМ ТЕННИСОМ.....	107
ХУЖИНА Ю.Э. ВЛИЯНИЕ ДИЕТЫ С ВЫСОКИМ СОДЕРЖАНИЕМ КЛЕТЧАТКИ НА ПРОФИЛАКТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДОЧНО- КИШЕЧНОГО ТРАКТА.....	114
ХАМИДУЛЛИН Б.Р., ГАЛИАХМЕТОВА Р.Р. АПОЛИПОПРОТЕИНЫ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА РАЗВИТИЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА.....	119
ХУСНУЛЛИНА Л.И. ЗООНОЗНЫЕ ГЕЛЬМИНТОЗЫ У БЕЗДОМНЫХ КОШЕК: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И РИСКИ ДЛЯ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В РОССИИ.....	125

УДК 547.541.2.

Бабаева В.Г., Мамедбейли Э.Г., Гасанова К.Ф.

ПРИМЕНЕНИЕ ГУМУЛЕНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ В ФАРМАКОЛОГИИ

Институт Нефтехимических процессов имени академика Ю.Г. Мамедалиева
Министерства Науки и Образования Азербайджанской Республики, г. Баку

Гумулен в научной литературе также известен как α -гумулен или α -кариофиллен, и представляет собой встречающийся в природе моноциклический сесквитерпен ($C_{15}H_{24}$), содержащий 11-членное кольцо и состоящий из 3 изопреновых единиц, содержащих три несопряженные двойные связи $C=C$, две из которых являются трижды замещенными, а одна — дважды замещенной. Впервые он был обнаружен в эфирных маслах *Humulus lupulus* (хмеля), от которого он получил свое название. Гумулен является изомером β -кариофиллена, и эти два вещества часто встречаются вместе в виде смеси во многих ароматических растениях.

Ключевые слова: гумулен, кариофиллен, сесквитерпены, растение хмель, изопреновые единицы

Babayeva V.H., Mammadbayli E.H., Hasanova K.F

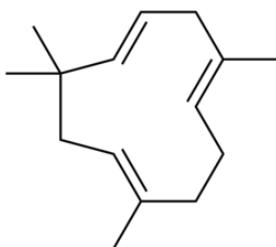
APPLICATION OF HUMULENE AND ITS DERIVATIVES IN PHARMACOLOGY

Institute of Petrochemical Processes of the Ministry of Science and Education of the Republic of Azerbaijan, Baku

Humulene, also known as α -humulene or α -caryophyllene in the scientific literature, is a naturally occurring monocyclic sesquiterpene ($C_{15}H_{24}$) containing an 11-membered ring and consisting of 3 isoprene units containing three non-conjugated $C=C$ double bonds, two of which are triply substituted and one is disubstituted. It was first discovered in the essential oils of *Humulus lupulus* (hops), from which it gets its name. Humulene is an isomer of β -caryophyllene, and the two often occur together as a mixture in many aromatic plants.

Keywords: humulene, caryophyllene, sesquiterpenes, hop plant, isoprene units

Сесквитерперны — это природные соединения, широко распространенные в растениях, богатых эфирными маслами; среди этих соединений α -гумулен и его изомеры выделяются своими многочисленными фармакологическими свойствами и их использованием в косметической, парфюмерной и пищевой промышленности [1]. Настоящее исследование направлено на проведение систематического обзора с целью выявления фармакологической и токсикологической активности α -гумулена и его изомеров.



гумулен (α -гумулен)

Известно, что α -гумулен и его изомеры обладают противоопухолевой активностью, за которой следуют противовоспалительная и антимикробная активность (по 20% для обоих), другие фармакологические активности (15%) и потенциальная токсичность (2%). Фармакологами был сделан вывод, что α -гумулен, а также его изомеры обладают различной фармакологической активностью, что делает их важным предшественником для новых методов лечения. Однако все еще существует необходимость в дальнейшем токсикологическом исследовании этих соединений, чтобы гарантировать безопасность их использования.

α -Гумулен - сесквитерпен, обнаруженный в эфирных маслах различных видов растений, привлек интерес из-за его потенциальных терапевтических применений [2]. Выходы α -гумулена варьировались от незначительного до 60,90% по видам растений. Эксперименты *in vitro* продемонстрировали цитотоксичность в отношении аденокарцином (таких как колоректальная, легочная, молочной железы, простаты, легких и яичников) с различными ответами в других клеточных моделях. Механистические исследования выявили его участие в митохондриальной дисфункции, снижении внутриклеточного уровня глутатиона и индукции окислительного стресса. В исследованиях на грызунах пероральное введение α -гумулена в дозе 50 мг/кг снижало маркеры воспаления при отеке лапы и воспалении дыхательных путей, вызванном овальбумином. Внутрибрюшинное введение α -гумулена (50–200 мг/кг) проявляло каннабимиметические свойства через рецепторы каннабиноида 1 и аденоцина A2a. α -гумулен также проявлял множество свойств с потенциальными возможностями для терапевтического использования. Однако существует мало исследований, которые успешно перенесли это исследование в клинические популяции с сопутствующим заболеванием. Были выявлены потенциальные барьеры для клинического перевода, включая изменчивость урожайности, ограниченные исследования изоляции и проблемы, связанные с биодоступностью терпена. Следовательно, для эффективного раскрытия потенциала α -гумулена необходимы тщательные фармакокинетические исследования и дальнейшие механистические исследования.

В статье [3] анализируется гумулен, биоактивное природное соединение, присутствующее в эфирных маслах, с использованием виртуального скрининга. Исследование использует виртуальный скрининг для изучения возможных терапевтических применений гумулена недорогим и экономящим время способом. Это исследование будет изучать взаимодействие между гумуленом и целевыми биомолекулами, включая ферменты или рецепторы, в его усилиях по поиску молекулярных механизмов, ответственных за его фармакологические свойства. Эти результаты составляют основу для понимания

противовоспалительных, антимикробных и противораковых свойств гумулена и, следовательно, его терапевтического потенциала.

Цель работы [4] состояла в фракционировании эфирного масла *Salvia officinalis* и цитотоксическом исследовании этого масла с его фракциями на линиях опухолевых клеток "in vitro". Эфирное масло *S. officinalis* было получено путем гидродистилляции и фракционировано с помощью колоночной хроматографии; эфирное масло и его фракции были проанализированы с помощью газовой хроматографии (ГХ), сопряженной с масс-спектрометрией (МС). Цитотоксическая активность была оценена в клеточных линиях рака молочной железы MCF-7, рака толстой кишки НСТ-116 и клеточных линиях мышиных макрофагов RAW264.7 с помощью анализа МТТ Результаты: субсубфракция F1.1.1 эфирного масла *S. officinalis*, содержащая альфа-гумулен, проявляет наибольшую активность на RAW264.7 и НСТ-116 со значениями IC₅₀ 41,9 и 77,3 мкг/мл соответственно. Субфракции F1.2.1 эфирного масла *S. officinalis* с транс-кариофилленом показали меньшую активность на RAW264.7 и НСТ-116 со значениями IC₅₀ 90,5 и 145,8 мкг/мл. В этой статье предполагается, что а-гумулен и транс-кариофиллен, извлеченные из эфирного масла *S. officinalis*, ингибируют рост опухолевых клеток.

Целью работы [5] было исследовать противовоспалительное действие сесквитерпенов а-гумулена и β-кариофиллена на фибробласты птеригиума. Были созданы первичные культуры фибробластов птеригиума. Фибробласты птеригиума третьего пассажа подвергались воздействию а-гумулена и β-кариофиллена по отдельности и вместе. Жизнеспособность клеток оценивали с помощью анализа с 3-(4,5-диметилтиазолил-2)-2,5-дифенилтетразолийбромидом (МТТ) через 12, 24, 48 и 72 часа после воздействия. Уровни воспалительных цитокинов интерлейкина (ИЛ)-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли (ФНО)-α и ИЛ-10 в кондиционированной культуральной среде оценивали с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) через 12, 24 и 48 ч после воздействия. Данные статистически анализировали с использованием дисперсионного анализа повторных измерений Фридмана по рангам. Показано, что 25 мкмоль/л β-кариофиллена вызвали значительное снижение продукции ИЛ-6 фибробластами птеригиума через 48 ч после воздействия (P=0,041). Уровни ИЛ-1β, ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО-α были очень низкими и не имели статистически значимых изменений после воздействия а-гумулена, β-кариофиллена или обоих соединений вместе. Таким образом, воздействие 25 мкмоль/л β-кариофиллена значительно снижает выработку ИЛ-6 фибробластами птеригиума через 48 ч. Этот сесквитерпен может быть потенциальным альтернативным адьювантным средством для лечения птеригиума.

Целью исследования [6] было разработать экспериментальную светоотверждаемую пародонтальную повязку, содержащую альфа-гумулен, и сравнить ее физические, антимикробные и цитотоксические свойства с коммерческими золотыми стандартами (Barricaid® и Periobond®). Были разработаны две рецептуры пародонтальной повязки (а и б). Рецептуры были разделены на 5 групп в соответствии с концентрацией альфа-гумулена следующим образом: Ea - контрольная группа, Ea1 - 1%, Ea5 - 5%, Ea10 - 10% и Ea20 - 20%; Eb - контрольная группа, Eb1 - 1%, Eb5 - 5%, Eb10 - 10% и Eb20 - 20%. Характеристика материалов проводилась с использованием анализов степени конверсии, прочности сцепления, сорбции и растворимости. Антимикробный анализ проводился с использованием модифицированного теста прямого контакта против *E. faecalis* и *S. aureus*. Цитотоксичность оценивали с помощью эксперимента по жизнеспособности клеток с использованием фибробластов L929. В целом, значения прочности сцепления материалов снижались по мере увеличения концентрации альфа-гумулена. Все экспериментальные повязки показали антимикробную активность против обеих протестированных бактерий. Результаты жизнеспособности клеток для групп Ea, Ea1, Eb и Eb1 показали умеренный цитотоксический эффект. Составы, содержащие альфа-гумулен, показали поведение, подобное коммерческим образцам. Таким образом, составы, содержащие альфа-гумулен, имеют потенциал для использования в качестве пародонтальной повязки.

Показано [7], что в то время, как острое воспаление является неотъемлемой физической реакцией на вредные внешние воздействия, переход к хроническому воспалению проблематичен и связан с развитием и ухудшением многих смертельных заболеваний. До сих пор у известных фармацевтических препаратов было много побочных эффектов при длительном использовании. В этом исследовании был протестирован возможный противовоспалительный эффект сесквитерпена α -гумулена на индукцию липополисахарида (ЛПС). В данном исследовании использовались макрофаги, полученные из человеческого ТНР-1, и их провоспалительный интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) и высвобождение цитокинов интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) измерялось с помощью иммуноферментного анализа. Дозозависимый эффект α -гумулена на высвобождение IL-6 наблюдался при 0,5 и 100 мкМ α -гумулена, с максимальным ингибированием IL-6 60% по сравнению с контрольным значением LPS после добавления 100 мкМ α -гумулена. Концентрации цитокинов TNF- α и IL-1 β не снижались при добавлении 0,5 и 100 мкМ α -гумулена. Это исследование предполагает, что α -гумулен имеет потенциал в качестве многообещающей естественной альтернативы общепринятым фармацевтическим препаратам для лечения повышенных уровней IL-6 и хронического воспаления у людей.

Хроматографическое фракционирование метанольного экстракта целого растения *Asteriscus hierochunticus* привело к идентификации нового гумуленового глюкозида (1). Химическая структура выделенного соединения была выяснена с помощью анализа данных ИК, 1D, 2D ЯМР и HRESIMS и представляет собой $(-)(2Z,6E,9E)8\alpha$ -гидрокси-2,6,9-гумулатриен-1(12)-олид [8]. В этом исследовании авторы сообщают о сродстве связывания *in silico* (1) против четырех различных белков SARS-CoV-2 (основная протеаза COVID-19 (PDB ID: 6lu7), неструктурный белок (PDB ID: 6W4H), РНК-зависимая РНК-полимераза (PDB ID: 7BV2) и геликаза SARS-CoV-2 (PDB ID: 5RMM)). Выделенное соединение показало отличные значения сродства связывания (ΔG) $-21,65$, $-20,05$, $-28,93$ и $-21,73$ ккал/моль соответственно против целевых белков по сравнению с сокристаллизованными лигандами, которые показали значения ΔG $-23,75$, $-17,65$, $-23,57$ и $-15,30$ ккал/моль соответственно. Дальнейшие исследования *in silico* выделенного соединения (1) на предмет его профилей ADMET и токсичности выявили отличную лекарственную схожесть. С другой стороны, результаты, полученные при изучении *in vitro* противотрипаносомной, противолейшманиозной и противомалярийной активности (1), не были многообещающими.

Род *Casearia* (*Salicaceae*) встречается в субтропических и тропических регионах мира и включает около 160-200 видов [9]. Это лекарственное растение, используемое в Южной Америке, также известное как «*guacatonga*», «*erva-detíu*», «*cafezinho-do-mato*». В Бразилии насчитывается около 48 видов, и 12 зарегистрированы в штате Рио-де-Жанейро, включая *Casearia sylvestris* Sw. Существует много исследований, связанных с химическим профилем и цитотоксической активностью экстрактов из этих растений, хотя было сообщено о немногих исследованиях о противогрибковом потенциале эфирного масла. В этой работе авторы впервые изучили противогрибковые свойства эфирного масла листьев *C. sylvestris*, а также их фракций против четырех дрожжей (*Saccharomyces cerevisiae*, *Candida albicans*, *C. glabrata* и *C. krusei*). Химический анализ эфирного масла выявил очень разнообразную ($n = 21$ соединение) летучую фракцию, состоящую в основном из неоксигенированных сесквитерпенов (72,1%). Эти сесквитерпены включали α -гумулен (17,8%) и α -копаен (8,5%), а также оксигенированный сесквитерпен спатуленол (11,8%) были также идентифицированы. Монотерпены не были идентифицированы. Фракции в основном состоят из оксигенированных сесквитерпенов, а наиболее активная фракция богата сесквитерпеном 14-гидрокси-9-эпи- β -кариофилленом. Эта фракция была наиболее эффективной в ингибировании роста трех штаммов дрожжей.

α -Гумулен является важным биологически активным сесквитерпеном, гетерологичное производство которого в микроорганизмах является перспективным альтернативным

биотехнологическим процессом для извлечения растений и химического синтеза [10]. Кроме того, снижение производственных расходов также является чрезвычайно важным фактором в устойчивом и промышленном производстве α -гумулена. Для того чтобы соответствовать требованиям индустриализации, поиск возобновляемого замещающего сырья, такого как недорогие или отработанные субстраты для производства терпеноидов, остается областью активных исследований. В этом исследовании авторы исследовали возможность использования штамма, полученного с помощью пероксисомной инженерии, для использования отработанного кулинарного масла (WCO) для высокой продукции α -гумулена при одновременном снижении стоимости. Впоследствии анализ транскриптома выявил различия в уровнях экспрессии генов с различными источниками углерода. Результаты показали, что отдельные или комбинированные регуляции целевых генов, идентифицированных с помощью транскриптома, были эффективны для повышения титра α -гумулена. Наконец, сконструированный штамм может производить 5,9 г/л α -гумулена в 5-литровом биореакторе. Это первый отчет, в котором WCO преобразуется в α -гумулен в штамме, сконструированном с помощью пероксисом. Эти результаты дают ценную информацию о высоком уровне продукции α -гумулена в *Y. lipolytica* и его использовании в биоконверсии WCO.

β -кариофиллен — сесквитерпен, широко распространенный в эфирных маслах различных растений [11]. β -кариофиллену приписываются несколько видов биологической активности, таких как противовоспалительная, антибиотическая, антиоксидантная, противораковая и местная анестезирующая активность. В данной работе оценивалось потенцирующее действие β -кариофиллена на противораковую активность α -гумулена, изокариофиллена и паклитаксела против линий опухолевых клеток человека MCF-7, DLD-1 и L-929. Нецитотоксическая концентрация β -кариофиллена значительно увеличила противораковую активность α -гумулена и изокариофиллена на клетках MCF-7: α -гумулен или изокариофиллен по отдельности (32 мкг мл⁻¹) ингибировали рост клеток примерно на 50% и 69% соответственно по сравнению с 75% и 90% при сочетании с 10 мкг мл⁻¹ β -кариофиллена. Более того, β -кариофиллен потенцировал противораковую активность паклитаксела на клеточных линиях MCF-7, DLD-1 и L-929. Самый высокий потенцировочный эффект был получен в клетках DLD-1, обработанных паклитакселом в сочетании с 10 мкг/мл β -кариофиллена, что увеличило активность паклитаксела примерно в 10 раз. Внутриклеточное накопление паклитаксела-орегонового зеленого оценивалось в сочетании с концентрациями β -кариофиллена в диапазоне от 2,5 до 40 мкг/мл. β -кариофиллен (10 мкг/мл) значительно увеличивал внутриклеточное накопление паклитаксела-орегонового

зеленого (примерно на 64% по сравнению с контролем). Более того, β -кариофиллен индуцировал внутриклеточное накопление кальцеина, но не верапамила, ингибитора Р-гликопротеина и белковых транспортеров, связанных с множественной лекарственной устойчивостью, что позволяет предположить, что β -кариофиллен способствует накоплению лекарств с помощью другого механизма действия. Эти результаты свидетельствуют о том, что β -кариофиллен облегчает прохождение паклитаксела через мембрану и, таким образом, усиливает его противораковую активность.

Помимо использования в пивоваренной промышленности, шишки хмеля являются мощным источником биологически активных соединений, уже проверенных на их предполагаемую противораковую, антимикробную и другую биологическую активность [12]. Напротив, использование хмеля в борьбе с вредителями до сих пор остается недостаточно изученным. Поэтому биологическая активность эфирного масла хмеля (ЭМ) и его основных компонентов была исследована против *Sitophilus granarius*. Контактная токсичность для взрослых особей была обнаружена через 24 часа после обработки ЭМ хмеля (LD_{50}/LD_{90} 13,30/40,23 мкг/взрослую особь), и его три наиболее распространенных компонента, α -гумулен, β -мирцен и β -кариофиллен (LD_{50}/LD_{90} 41,87/73,51, 75,91/126,05 и 138,51/241,27 мкг/взрослую особь соответственно); были обнаружены незначительные изменения через 48 ч, за исключением α -гумулена (LD_{50}/LD_{90} 26,83/49,49 мкг/взрослую особь). Также была проверена фумигантная токсичность ЭМ и терпенов: в отсутствие зерен пшеницы β -мирцен показал самую высокую ингаляционную токсичность (LC_{50}/LC_{90} 72,78/116,92 мг/л воздуха), тогда как α -гумулен, β -кариофиллен и ЭМ индуцировали схожие значения (LC_{50}/LC_{90} около 130/200 мг/л воздуха); за исключением ЭМ, присутствие пшеницы увеличивало (30–50%) значения LC_{50}/LC_{90} . Более того, ЭМ и терпены воспринимались антеннами насекомых и вызывали репеллентную активность. Только β -кариофиллен показал антихолинэстеразный эффект, что предполагает, что за токсичность ЭМ хмеля должны отвечать различные механизмы действия. Таким образом, ЭМ хмеля представляется подходящим для разработки средств контроля против этого вредителя.

Агарпероксинолы А и В, два природных сесквитерпеноида гумуленового типа с беспрецедентным трициклическим кольцом 6/6/7, были обнаружены в агаровом дереве *Aquilaria malaccensis*. Их структуры были однозначно определены с помощью различных спектроскопических данных, экспериментальных расчетов ECD и анализа рентгеновской дифракции монокристаллов [13]. Агарпероксинол В показал значительные и дозозависимые нейровоспалительные ингибирующие эффекты на различные провоспалительные медиаторы, включая NO, TNF- α , IL-6 и IL-1 β , и подавил ферменты iNOS и COX-2 в

активированных ЛПС микроглиальных клетках. Механистическое исследование показало, что агарпероксинол В значительно ингибировал фосфорилирование сигнальных путей Akt и JNK. Агарпероксинол В также значительно снизил экспрессию микроглиальных маркеров Iba-1, COX-2 и TNF- α в коре головного мозга мышей. Эти результаты представляют биоактивное соединение из натуральных продуктов, которое снижает выработку провоспалительного фактора и имеет применение для лечения нейродегенеративных заболеваний.

Целью исследования [14] является изучение антибактериальной активности эфирных масел, выделенных из различных частей (почек, листьев и стеблей) *Eugenia caryophylata*. Эфирные масла были перегнаны методом паровой дистилляции, а выделенные были проанализированы с помощью ГХ и ГХ-МС. Было идентифицировано пять компонентов каждого образца масел (почки, листья и стебли). Основными компонентами в почке являются эвгенол (75,30%), эвгенилацетат (20,93%) и β -кариофиллен (3,00%), а в масле листьев эвгенол (82,97%), β -кариофиллен (12,84%), в то время как в масле стебля эвгенол (97,75%). Масла были протестированы на антимикробную активность *in vitro* против грамположительных бактерий (*Staphylococcus aureus* и *Bacillus subtilis*), грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli* и *Salmonella typhimurium*). Эфирные масла почек, листьев и стеблей проявляют антибактериальную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Эфирное масло из листьев *Artemisia vulgaris L. (Compositae)*, выращиваемого в Бразилии, было исследовано на предмет его химического состава и биологической активности, включая антибактериальную, противогрибковую и антигельминтную [15]. Компоненты эфирных масел, выделенных путем гидродистилляции, были исследованы с помощью ГХ-МС, и было идентифицировано в общей сложности 18 компонентов. В эфирном масле преобладали оксигенированные сесквитерпены (44,4%), сесквитерпеновые углеводороды (33,3%) и оксигенированные монотерпены (16,6%). Основными компонентами были кариофиллен (37,45%), гермакрен D (16,17%) и гумулен (13,66%). Эфирные масла из *A. vulgaris* проявили бактерицидные и фунгицидные свойства против *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* соответственно. Антигельминтная активность против *Haemonchus contortus* отсутствовала в этом эфирном масле. В целом вышеупомянутые результаты указывают на то, что эфирные масла из *A. vulgaris* могут быть использованы в различных медицинских целях.

Патентная работа [16] относится к белку, связанному с синтезом (E)- β -кариофиллена и (E)- α -гумулена и его применению, относящемуся к области молекулярной биологии. Белок,

предоставленный настоящим изобретением, имеет такой как SEQ, ID-белок аминокислотной последовательности, показанной в NO₂. Эксперименты настоящего изобретения доказывают, что настоящее изобретение получает последовательность нуклеиновой кислоты кДНК (E)- β -кариофиллена и (E)- α -гумуленсинтазы и (E)- β -кариофиллена и (E)- α -гумуленсинтазы, кодирующей последовательность белка, белки (E)- β -кариофиллена и (E)- α -гумуленсинтазы, экспрессируемые в *Escherichia coli*, имеют активность синтеза FPP, которая может быть применена к биосинтезу соединений и посредством трансгенной технологии повышает устойчивость к насекомым в таких культурах, как рис, кукуруза и овощи.

Таким образом, приведенные в работе результаты исследований более чем убедительно доказывают наличие высокой биологической активности производных гумулена и создают предпосылки для проведения систематических исследований в этой области.

Список использованной литературы

1. Leite G., Barbosa M., Lopes M., Delmondes G. Pharmacological and toxicological activities of α -humulene and its isomers: A systematic review // Trends in Food Science and Technology. – 2021. – Vol. 115. – N 8. – pp. 49-72
2. Dalavaye N., Nicholas M., Pillai M., Erridge S. The Clinical Translation of α -humulene – A Scoping Review // *Planta Med.* – 2024. – Vol. 90. – N 9. – pp. 664-674
3. Mansurov D.A., Khaitbaev A.Kh., Khaitbaev Kh. Investigation of humulens biological activity via virtual screening methods // European Scholar Journal. – 2024.- Vol. 5.- N 11. – pp.48-53
4. Hadri A., Gomez del Rio M., Sanz J., Coloma A. Cytotoxic activity of alpha-humulene and trans-caryophyllene from *Salvia officinalis* in animal and human tumor cells // *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*. – 2010. – Vol. 70. – N 3. – pp. 343-356
5. Viveiros M., Silva M., Costa M., Oliveira A. Anti-inflammatory effects of α -humulene and β -caryophyllene on pterygium fibroblasts // *Inter. J. Ophthalmol.* – 2022. – Vol. 15. – N 12. – pp. 1903-1907
6. Rossato Th., Alves T., Cuevas-Suarez C. Effect of alpha-humulene incorporation on the properties of experimental light-cured periodontal dressings // *Dental Materials*. – *Bras. Oral Res.* – 2022. – Vol. 36. – pp. 127-132
7. Becker L., Holtmann D. Anti-inflammatory effects of α -humulene on the release of pro-inflammatory cytokines in lipopolysaccharide-induced THP-1 cells // *Cell Biochemistry and Biophysics*. – 2024. – Vol. 82. – pp. 839-847
8. Imiele V., Zaki A., Metwaly A., Mostafa A. Comprehensive *In Silico* Screening of the Antiviral Potentialities of a New Humulene Glucoside from *Asteriscus hierochunticus* against SARS-CoV-2 // *Journal of Chemistry*. – 2021. – N 12. – pp. 232-238
9. Pereira F., Marquete R., Domingo L., Rocha M. Antifungal activities of the essential oil and its fractions rich in sesquiterpenes from leaves of *Casearia sylvestris* Sw. // *Analys da Academia Brasileira de Ciencias*. – 2017. – Vol. 89. – N 4. – pp. 2817-2824

10. Guo O., Peng Q., Chen Y., Song P. High-yield α -humulene production in *Yarrowia lipolytica* from waste cooking oil based on transcriptome analysis and metabolic engineering // *Microbial Cell Factories*. – 2022. – Vol. 21. – pp. 271-278
11. Legault J., Pichette A. Potentiating effect of β -caryophyllene on anticancer activity of α -humulene, isocaryophyllene and paclitaxel // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. – 2007. – Vol. 59. – N 12. – pp. 1643-1647
12. Pventi G., Cristofaro A., Acutis L., Pistillo M. Biological Activity of *Humulus lupulus* (L.) Essential Oil and Its Main Components against *Sitophilus granarius* (L.) // *Biomolecules*. – 2020. – Vol. 10. – N 8. – pp. 1108-1117
13. Thanh C., Sang B., Cho I., Huang T. Agarperoxinols A and B: Two Unprecedented Tricyclic 6/6/7 Rearranged Humulene-Type Sesquiterpenoids That Attenuated the Neuroinflammation in LPS-Stimulated Microglial Models // *ACS Omega*. – 2023. – Vol. 8. – N 46. – pp. 43873-43882
14. Sohilait H., Kainama H., Nindatu M. Chemical Composition and Antibacterial Activity of the Essential Oils from Different Parts of *Eugenia caryophylata*, Thunb Grown in Amboina Island // *International Journal of Organic Chemistry*. – 2018. – Vol. 8. – N 2. – pp. 331-338
15. Malik S., Mesquita L., Silva C., Carvalho J., Rocha E. Chemical Profile and Biological Activities of Essential Oil from *Artemisia vulgaris* L. Cultivated in Brazil // *Pharmaceuticals*. – 2019. – Vol. 12. – pp. 49-59
16. Pat. 105524908A. CN. 2016. (E)-beta-caryophyllene and (E)-alpha-humulene synthesis related protein and application thereof

УДК 547.541.2.

Гаджиева Г.Э., Мамедбейли Э.Г., Исмаилова С.В.

О БИОЛОГИЧЕСКОЙ РОЛИ ГЕОСМИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

Институт Нефтехимических процессов имени акад. Ю.Г. Мамедалиева
Министерства Науки и Образования, Азербайджанская Республика

Геосмин представляет собой нерегулярный сесквитерпеноид с резким землистым или затхлым запахом, который большинство людей могут легко почувствовать. Порог обнаружения запаха геосмина у людей очень низок и составляет от 0,006 до 0,01 микрограмма на литр воды. Геосмин вместе с нерегулярным монотерпеном 2-метилизоборнеолом вместе ответственны за большинство биологически обусловленных вспышек вкуса и запаха в питьевой воде по всему миру и в рыбе, выращиваемой на фермах. Геосмин также отвечает за землистый вкус свеклы и является фактором, способствующим возникновению сильного запаха, известного как петрикор, который возникает, когда после засушливой погоды идет дождь или когда почва нарушена.

Ключевые слова: геосмин, сесквитерпены, биоактивность, монотерпены
фармацевтическая химия

Hajiyeva G.E., Mammadbayli E.H., Ismayilova S.V.

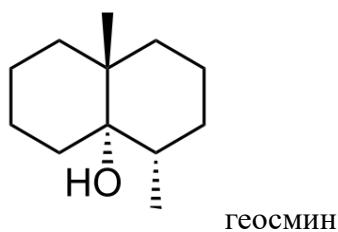
GEOSMINE AND ITS DERIVATIVES AS BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

Institute of Petrochemical Processes named after academician Yu.H. Mammadaliyev
Ministry of Science and Education Republic of Azerbaijan

Geosmin is an irregular sesquiterpenoid with a pungent, earthy or musty odor that most people can easily detect. The odor detection threshold for geosmin in humans is very low, ranging from 0.006 to 0.01 micrograms per liter of water. Geosmin, along with the irregular monoterpenes 2-methylisoborneol, are jointly responsible for most biologically mediated taste and odor disturbances in drinking water worldwide and in farmed fish. Geosmin is also responsible for the earthy taste of beets and is a contributing factor to the strong odor known as petrichor, which occurs when dry weather is followed by rain or when soil is disturbed.

Keywords: geosmin, sesquiterpenes, bioactivity, monoterpenes pharmaceutical chemistry

В химическом отношении геосмин представляет собой бициклический спирт с формулой $C_{12}H_{22}O$, производное декалина. Он производится из универсального сесквитерпенового предшественника фарнезилпирофосфата (также известного как фарнезилдифосфат) в двухстадийной реакции, зависящей от Mg^{2+} .



геосмин

Он обладает следующими физико-химическими показателями: температура плавления $78-80^0C$, температура кипения $270-271^0C$, температура возгорания 104^0C . Его название происходит от древнегреческих слов *geō-* (γεω-), что означает «земля»,

и *osmē* (օմի), что означает «запах». Геосмин выполняет различные биологические функции, исследование которых стало предметом обсуждений последних научных публикаций. В этой работе нами рассмотрены наиболее важные результаты этих проведенных исследований

Так, в работе [1] отмечается, что большинство всех биологически обусловленных вспышек вкуса и запаха в питьевой воде, характерных для всего мира, вызваны микробным производством (−)-геосмина [−)-(4S,4aS,8aR)-4,8a-диметилоктагидрофталин-4a-ол] и (−)-2-метилизоборнеола (2-MIB) {(1R-экзо)-1,2,7,7-тетраметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ол}. С тех пор как они были впервые идентифицированы в начале 1960-х годов, эти два пахнущих землисто-грязных метаболита стали предметом значительных исследований, которые в совокупности привели к появлению более 400 научных статей, отчетов, веб-сайтов и материалов конференций. Тем не менее, несмотря на этот значительный объем знаний, геосмин и 2-MIB остаются плохо изученными в большей части водной отрасли, и заблуждения, которые препятствуют прогнозированию, обработке и контролю этих летучих органических соединений (ЛОС), сохраняются. В этой статье рассматриваются существенные аспекты текущих знаний об источниках и свойствах геосмина и 2-MIB, которые необходимы для понимания и управления неприятными запахами питьевой воды. В частности, авторы выделяют некоторые ключевые факторы, регулирующие хранение и высвобождение этих соединений клетками.

Геосмин, вездесущий летучий сесквитерпеноид микробиологического происхождения, является причиной ухудшения качества многих продуктов питания, напитков и питьевой воды, вызывая нежелательный «землистый/затхлый» привкус [2]. Более того, и у разных видов от червей до человека, геосмин является летучим хемосенсорным триггером как поведения избегания, так и поведения привлечения, что предполагает его роль как семиохимического вещества. Летучие вещества обычно обнаруживаются хемосенсорными рецепторами носа, которые эволюционировали для лучшего обнаружения экологически значимых пищевых запахов и семиохимических веществ. Недавно у мух был обнаружен рецептор геосмина у насекомых. Однако селективный к геосмину человеческий рецептор оказался неуловимым. В этой работе авторы сообщают об идентификации и характеристике человеческого рецептора одоранта для геосмина, при этом его функция сохраняется у ортологов у шести видов млекопитающих. Примечательно, что рецептор кенгуровой крысы, обитающей в пустыне, продемонстрировал более чем в 100 раз более высокую чувствительность по сравнению с его человеческим ортологом и обнаружил геосмин в низких концентрациях нмоль/л в экстрактах актиномицетов, производящих геосмин.

еосмин и 2-метилизоборнеол (МИБ) — два вещества, вызывающие землистый/затхлый запах, который трудно удалить с помощью обычной химической обработки питьевой воды [3]. В этом исследовании удаление геосмина и МИБ путем биофильтрации необработанной поверхностной воды было исследовано с использованием гранулированного активированного угля (ГАУ) и измельченной керамзита (ЭК) в качестве фильтрующей среды. Биофильтрация как через ГАУ, так и через ЭК удалила геосмин и МИБ, присутствующие в низких концентрациях (20 нг/л) не менее чем на 97% при времени контакта пустого слоя 30 минут и температуре 15⁰С. При более низкой температуре (6-12⁰С) и одновременно более низких концентрациях биомассы эффективность удаления была аналогичной в биофильтре ГАУ, но значительно ниже в биофильтре ЭК, что указывает на второй механизм, отличный от биодеградации. Следовательно, микробная активность была подавлена азидом, чтобы обеспечить различие между биодеградацией и адсорбцией. Во время дозировки азида биофильтры ГАС по-прежнему удаляли геосмин и МИБ практически без изменений. Однако в биофильтре ЕС удаление обоих одорантов прекратилось полностью. Адсорбция метиленового синего подтвердила, что ГАС, даже после почти четырех лет эксплуатации с поверхностными водами, обладал способностью удалять геосмин и МИБ путем адсорбции. Поскольку эпизоды запаха обычно происходят в теплое время года, когда микробиологическая активность высока, ЕС представляет собой жизнеспособный вариант в качестве несущей среды для прямой биологической фильтрации поверхностных вод. Однако дополнительная адсорбционная способность ГАС добавляет надежности процессу удаления.

Землисто-затхлый запах, производимый *Streptomyces sp.*, приписывается геосмину и отвечает за основные органолептические дефекты, обнаруженные в питьевой воде, фруктах и овощах, таких как виноград, грибы, морковь и свекла [4]. Геосмин также обнаруживается в соках и сусле до ферментации, и его присутствие связано с частичным присутствием *Botrytis cinerea*. Он имеет переменный порог обнаружения в зависимости от матрицы, а уровень обнаружения колеблется от 5 до 50 нг/л. На сенсорном уровне очень немногие люди невосприимчивы к геосмину, и хотя интенсивность дефекта, вызванного этой молекулой, быстро уменьшается в носу, неприятный привкус очень устойчив во рту. Поскольку происхождение геосмина грибковое, обычные методы контроля, используемые для предотвращения геосмина, ограничиваются вентиляцией, улучшением целостности растений и использованием температур хранения около 1⁰С в среде с контролируемой влажностью. Однако было показано, что только сочетание различных профилактических и предупредительных мер обеспечивает относительно достаточную эффективность. Поэтому профилактика факторов, способствующих образованию геосмина, по-прежнему актуальна.

Некоторые химические обработки показали относительно хорошие результаты против *Botrytis cinerea*. Однако существует требование, которое необходимо соблюдать, а именно, что в год должно использоваться только одно химическое вещество на семейство. Более того, многолетнее чередование химических семейств является настоящей агрономической рекомендацией. Что касается *Penicillium*, ни одно активное вещество не одобрено на 100%, и оно отрицательно влияет на такие растения, как свекла и виноград. Следовательно, важность поиска эффективных способов борьбы с образованием геосмина по-прежнему актуальна. С аналитической точки зрения измерение геосмина в основном основано на газовой хроматографии.

Геосмин, возможно, является самым известным летучим соединением, поскольку он придает земле запах [5-7]. Это соединение является членом крупнейшего семейства природных продуктов - терпеноидов. Широкое распространение геосмина среди бактерий

как в наземной, так и в водной среде предполагает, что это соединение выполняет важную экологическую функцию, например, как сигнал (аттрактант или репеллент) или как защитный специализированный метаболит от биотических и абиотических стрессов. Хотя геосмин является частью нашей повседневной жизни, ученые до сих пор не понимают точную биологическую функцию этого вездесущего природного продукта. В этом мини-обзоре суммируются текущие общие наблюдения относительно геосмина в прокариотах и вводятся новые сведения о его биосинтезе и регуляции, а также о его биологической роли в наземной и водной средах.

Геосмин является нежелательным вторичным метаболическим соединением некоторых актиномицетов и нитчатых цианобактерий. В водопроводных станциях геосмин является загрязнителем, который устойчив к традиционной обработке воды, такой как коагуляция и седиментация. Есть некоторая информация о деградации геосмина в присутствии различных органических веществ [8]. В этом исследовании изучалось влияние глюкозы, ацетата натрия и уксусной кислоты на деградацию геосмина биопленкой. Результаты показали, что присутствие глюкозы и ацетата натрия усилило биодеградацию геосмина. С другой стороны, эффект ингибиции на биодеградацию геосмина проявлялся со второго дня условий уксусной кислоты. Количество копий 16S рДНК не изменилось резко во время эксперимента в условиях дополнительного органического углерода, но концентрация АТФ увеличилась в условиях глюкозы на 2-й день. Этот результат может быть, показывает, что биодеградация геосмина была сопутствующим метаболизмом в присутствии глюкозы или ацетата натрия, которые играли роль вторичного субстрата.

Известный как запах земли после дождя, геосмин — это пахучий терпен, обнаруживаемый людьми в пикомолярных концентрациях [9]. Выработка геосмина в значительной степени сохраняется у актинобактерий, миксобактерий, цианобактерий и некоторых грибов, но его биологическая активность плохо изучена. Авторы предположили, что геосмин был апосематическим сигналом, используемым для указания на невкусность токсин-продуцирующих микробов, что отпугивает хищичество эукариот. В соответствии с этой гипотезой авторы обнаружили, что геосмин и родственный терпен 2-метилизоборнеол снижали хищичество *Streptomyces coelicolor* и *Myxococcus xanthus* бактериофагом *Caenorhabditis elegans*. Хищичество было восстановлено путем удаления обоих путей биосинтеза терпена или удаления сенсорного нейрона ASE *C. elegans*, что привело к гибели нематод. Сам по себе геосмин не токсичен. Это первое предупреждающее химическое вещество, которое было обнаружено в бактериях или грибах, и предполагается, что молекулярная сигнализация влияет на микробные взаимодействия хищник-жертва способом, аналогичным хорошо изученным визуальным маркерам ядовитой добычи животных.

Появление запахов геосмина и 2-метилизоборнеола (MIB) в пресноводных средах указывает на то, что организмы, производящие запах, встречаются часто [10]. В настоящем исследовании авторы предположили, что актиномицеты являются основным источником запахов. Сезонные концентрации запахов и обилие актинобактерий, которые включают актиномицеты и другие бактерии G+ и с высоким содержанием GC, были определены в одном олиготрофном и двух эвтрофных пресноводных потоках, а также в аквакультурах, связанных с этими потоками, в Дании. Концентрации геосмина и MIB варьировались от 2 до 9 нг/л и были самыми низкими зимой. Прохождение речной воды в аквакультуры увеличило количество геосмина и MIB до 55% и 110% соответственно. Плотность актинобактерий определялась методом флуоресцентной гибридизации *in situ* с катализируемым осаждением репортера (CARD-FISH) и составляла от 4 до 38×10^7 клеток /л, что соответствует 3–9% от общей популяции бактерий. Самая низкая плотность актинобактерий наблюдалась зимой. Нитчатые бактерии, на которые был нацелен зонд FISH, составляли около 2,7–38% (в среднем 22%) актинобактерий и, как ожидалось, были актиномицетами. Комбинированная микроавторадиография и CARD-FISH показали, что 10–38% (включение 3Н-тимицина) и 41–65% (включение 3Н-лейцина) актинобактерий были метаболически активными. Доля активных актинобактерий увеличивалась до 2 раз во время прохождения воды из ручья в аквакультурах, и до 98% клеток становились активными. Секвенирование генов 16S рРНК в 8 бактериальных изолятов с типичной морфологией актиномицетов из ручьев и прудов показало, что большинство из них принадлежало к роду *Streptomyces*. Изолированные

актиномицеты продуцировали геосмин со скоростью от 0,1 до 35 аг геосмин/бактерия ч. MIB продуцировался с аналогичной скоростью в 5 изолятах, тогда как MIB не продуцировался тремя из изолятов. Добавление запахов в воду из ручья показало, что местные бактерии ручья способны уменьшать запахи, и что обогащение средой LB стимулировало деградацию. Это исследование показывает, что бактериальные сообщества в пресной воде включают актинобактерии, продуцирующие геосмин и MIB. Однако механизмы, контролирующие возникновение и разрушение запахов в природных водах, представляются сложными и требуют дальнейших исследований.

Геосмин (GSM) и 2-метилизоборнеол (2-MIB) являются метаболитами, полученными из цианобактерий, которые вызывают проблемы со вкусом и запахом на очистных сооружениях питьевой воды [11]. Традиционные процессы при очистке воды неэффективны для удаления 2-MIB/GSM. В этом исследовании дозы GSM и 2-MIB применялись к образцам сырой воды. Были оценены три порошкообразных активированных угля (PAC), кокосовая скорлупа, древесина и битум, и два окислителя, перекись водорода и перманганат калия. Кроме того, все испытания проводились с использованием и без использования флокулянта (полиакриламида). Все оцененные PAC показали лучшее удаление GSM и 2-MIB, когда проводилась традиционная очистка с добавлением полиакриламида в качестве флокулянта. Однако концентрации ниже порога запаха не были достигнуты. Что касается окислителей, перекись водорода продемонстрировала наибольшую эффективность в устраниении GSM и 2-MIB при отсутствии полиакриламида.

Десять лет полевых данных от коммунального предприятия питьевой воды Оклахомы были проанализированы на предмет воздействия кислотно-стабилизированного ионного медного альгицида/бактерицида под названием EarthTec на концентрацию геосмина в воде, транспортируемой по трубопроводу от исходного озера до станции очистки воды [12]. Данные показывают, что геосмин, уже присутствующий в сырой воде, уменьшается больше в периоды применения альгицида, чем когда его нет. Медианное снижение концентрации геосмина от забора трубы до выхода трубы путем естественной деградации без добавления альгицида составило 5,6 нг/л удаленных (снижение на 56,7%) и улучшилось до 126 нг/л удаленных (снижение на 83%) в периоды, когда альгицид дозировался в концентрации 1 мкл/л, что эквивалентно 0,06 мг/л меди. Лабораторное исследование для воспроизведения этого явления в лабораторных условиях показало, что либо сам альгицид, либо его кислотный носитель без меди можно использовать для снижения pH и запуска реакции, преобразующей геосмин в не имеющий запаха продукт дегидратации, аргосмин. Альгициды интуитивно уменьшают количество организмов, которые производят геосмин, но это исследование

показывает, что геосмин, уже присутствующий в воде, также уменьшается посредством химического преобразования в не имеющий запаха аргосмин, что представляет собой новый способ удаления геосмина из питьевой воды.

В 2012 году большая концентрация геосмина была обнаружена в водохранилище Палданг, которое является основным источником питьевой воды в Сеуле, Корея [13]. В июне и сентябре 2012 года авторы работы измерили концентрации цианобактерий и актиномицетов, а также геосмина, чтобы определить источник геосмина в водохранилище Палданг. Всего было отобрано 68 образцов воды из двух мест отбора проб (Самбонг, Палданг), которые использовались для анализа корреляции между цианобактериями, актиномицетами и геосмином. Плотность клеток достигла максимума в 24 722 клеток/мл 11 августа 2012 года, а геосмин был обнаружен в высокой концентрации 3 934 нг/л 13 августа в Самбонге. После 31 июля 2012 года наблюдалось быстрое увеличение роста и плотности клеток с пиковым значением 11 568 клеток/мл 6 августа 2012 года. В то же время концентрация геосмина в Палданге увеличилась до 3 157 нг/л. Количество цианобактерий положительно коррелировало с концентрацией геосмина ($R^2 = 0,84$, $P < 0,0001$), в то время как актиномицеты не были значительно связаны с геосмином ($R^2 = 0,01$, $P = 0,709$). Кроме того, количество актиномицетов было связано с повышенной мутностью ($R = 0,507$). Среди различных компонентов качества воды температура влияла на цианобактерии в водохранилище Палданг ($R = 0,803$). Эти результаты свидетельствуют о том, что цианобактерии являются основным источником геосмина в водохранилище Палданг, что может предоставлять полезную информацию для управления неприятным вкусом его питьевой воды.

В последнее время производство соединений вкуса и запаха является распространенной проблемой в водной промышленности [14]. Геосмин является одним из компонентов таких соединений в питьевой воде. Однако геосмин с трудом удаляется с помощью обычных систем очистки воды. Среди различных передовых процессов, способных удалить геосмин, наиболее часто используемым является процесс адсорбции с использованием гранулированного активированного угля (GAC). Однако со временем процесс GAC превращается в процесс биологического активированного угля (BAC). В литературе мало информации о процессе BAC. В этом исследовании авторы выделили и идентифицировали микроорганизмы, существующие в различных процессах BAC. Микробные концентрации исследованных процессов BAC составили $3,5 \times 10^5$ колониеобразующих единиц (КОЕ/г), $2,2 \times 10^6$ КОЕ/г и $7,0 \times 10^5$ КОЕ/г на заводе Соннам, заводе Коян и пилотном заводе Корён соответственно. Доминирующими видами бактерий были

Bradyrhizobium japonicum, *Novosphingobium rosa* и *Afipia broomeae* в каждом растении. Эффективность удаления 3 мкг/л геосмина доминирующими видами составляла 36,1%, 36,5% и 34,3% в среде с минеральными солями (МСМ), где геосмин был единственным источником углерода.

Исследования по изучению биологической функции геосмина также стали предметом обсуждения в работах [15-17].

Список использованной литературы

1. Juttner F., Watson S.B. Biochemical and Ecological Control of Geosmin and 2-Methylisoborneol in Source Waters // Applied Environ. Microbiol. – 2007. – Vol. 73. – N 14. – pp. 4395-4406
2. Ball L., Frey T., Haaq F., Frank S. Geosmin, a Food- and Water-Deteriorating Sesquiterpenoid and Ambivalent Semiochemical, Activates Evolutionary Conserved Receptor OR11A1 // Journal of Agricultural and Food Chemistry. – 2024. – Vol. 72. – N 28. – pp. 15865-15874
3. Persson F., Heinicke G., Hedberg T., Hermansson M. Removal of Geosmin and MIB by Biofiltration - an Investigation Discriminating Between Adsorption and Biodegradation // Environmental Technology. – 2007. – Vol. 28. – N 1. – pp. 95-104
4. Liato V., Aider M. Geosmin as a source of the earthy-musty smell in fruits, vegetables and water: Origins, impact on foods and water, and review of the removing techniques // Chemosphere. – 2017. – Vol. 181. – N 2. – pp. 39-44
5. Garbeva P., Avalos M., Ulanova D., Wezelt G. Volatile sensation: The chemical ecology of the earthy odorant geosmin // Environmental Microbiology. – 2023. – N 2. – pp. 1-10
6. Zaroubi L., Ozuqerqin I., Mastronardi K., Infeld A. The Ubiquitous Soil Terpene Geosmin Acts as a Warning Chemical // Applied Environmental Microbiology. – 2022. – Vol. 88. – N 7. – pp. 93-122
7. Celeste J., Beaulieu K., Bradley P.M. Environmental Factors that Influence Cyanobacteria and Geosmin Occurrence in Reservoirs // Chapter in book Current Perspectives in Contaminant Hydrology and Water Resources Sustainability. – 2013. – 243 p.
8. Xiaowei T., Utsumi M., Shimizu K., Zhang Zh. Degradation Kinetics of Geosmin by Biofilm with Organic Carbon as a Substrate // Japanese Journal of Water Treatment Ecology. – 2013. – Vol. 49. – N 3. – pp. 93-101
9. Zaroubi L., Ozugergin I., Mastronardi K., Imfeld A. The ubiquitous terpene geosmin is a warning chemical // BioRxiv. – 2021. – N 3. – pp. 127-134
10. Klausen C., Nicolaisen M., Strobel B., Warnecke F. Abundance of actinobacteria and production of geosmin and 2-methylisoborneol in Danish streams and fish ponds // FEMS Microbiology, Ecology. – 2005. – Vol. 52. – N 2. – pp. 265-278
11. Villemizar M., Geron-Vivas A., Cajigas A. Geosmin and 2-methylisoborneol removal in drinking water treatment // Water Practice and Technology. – 2023. – Vol. 18. – N 1. – pp. 159-167

12. Hammond D., Murri A., Mastitsky S., Yang Z. Geosmin reduction by algaecide application to drinking water: field scale efficacy and mechanistic insights // *Heliyon*. – 2021. – Vol. 7. – N 8. – pp. 7706-7711
13. Jung L., Seok J., Byeon M., Soon J. Occurrence of cyanobacteria, actinomycetes, and geosmin in drinking water reservoir in Korea: a case study from an algal bloom in 2012 // *Water Supply*. – 2020. – Vol. 20. – N 5. – pp. 1862-1870
14. Baek D., Lim J., Yoonjing Ch., Yong A. Investigation of geosmin removal efficiency by microorganism isolated from biological activated carbon // *Journal of Korean Society of Water and Wastewater*. – 2015. – Vol. 29. – N 1. – pp. 47-55
15. Benhadi M., Menasria T., Zaaout N., Ranque S. Genomic Insights and Antimicrobial Potential of Newly *Streptomyces cavourensis* Isolated from a Ramsar Wetland Ecosystem // *Microorganisms*. – 2025. – Vol. 13. – N 3. – pp. 576-582
16. Churro C., Semedo-Aquiar A., Silva A., Pereira-Leal J. A novel cyanobacterial geosmin producer, revising GeoA distribution and dispersion patterns in Bacteria // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10. – pp. 8679-8684
17. Godo T., Saki Y., Nojiri Y., Tsujitani M. Geosmin-producing Species of *Coelosphaerium* (*Synechococcales*, *Cyanobacteria*) in Lake Shinji, Japan // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol. 7. – pp. 41928-41937

УДК 616-072.7

Ганиев Б.З., Сакаева Е.З., Родионова А.В., Тазетдинова К.Р., Галимова Л.А.,
Халикова Ю.О.

**ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ И ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ
ПРИЗНАКИ ПОВЫШЕННОГО РИСКА СМЕРТИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ.**

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
г. Уфа

Статья посвящена анализу электрокардиографических и эхокардиографических показателей в прогнозировании смертности при сердечно-сосудистых заболеваниях. Рассматриваются данные клинических исследований последних лет, демонстрирующих их связь с риском неблагоприятных исходов. Материал представлен в формате обзора с акцентом на количественные показатели и статистическую оценку прогноза.

Ключевые слова: электрокардиография, эхокардиография, сердечно-сосудистые заболевания, внезапная сердечная смерть, предикторы риска

Ganiev B.Z., Sakaeva E.Z., Rodionova A.V., Tazetdinova K.R., Galimova L.A.,
Halikova Y.O.

**ELECTROCARDIOGRAPHIC AND ECHOCARDIOGRAPHIC SIGNS OF
INCREASED RISK OF DEATH IN CARDIOVASCULAR DISEASES.**

"Bashkir State Medical University", Ufa

This article focuses on the analysis of modern electrocardiographic and echocardiographic parameters in predicting mortality in cardiovascular diseases. It reviews clinical studies from recent years demonstrating their association with adverse outcomes. The material is presented as an overview with emphasis on quantitative indicators and statistical evaluation of prognosis.

Keywords: electrocardiography, echocardiography, cardiovascular diseases, sudden cardiac death, risk predictors

Актуальность. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают оставаться ведущей причиной смерти во всём мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2023 году на их долю приходилось более *18,6 миллионов смертей, что составляет приблизительно **32% всех случаев смерти*. Из них около 85% обусловлены инфарктами миокарда и инсультами. Несмотря на улучшения в лечении и профилактике, уровень смертности от ССЗ остаётся высоким, особенно среди пациентов с уже установленным диагнозом.

Повышение точности стратификации риска имеет ключевое значение для своевременного вмешательства и снижения летальности. Электрокардиография (ЭКГ) и эхокардиография (ЭхоКГ) являются доступными и неинвазивными методами, широко используемыми в клинической практике. Однако роль отдельных параметров этих методов как надёжных предикторов летальных исходов продолжает активно изучаться. В последние

годы всё больше данных указывает на высокую прогностическую значимость таких показателей, как QT-дисперсия, фрагментированные комплексы QRS, глобальная продольная деформация (GLS) и правожелудочковая дисфункция. Систематизация этих данных имеет практическое значение для повышения эффективности стратификации риска и индивидуализации лечебных подходов.

Цель работы. Целью настоящей работы является обобщение современных данных (с 2020 года) о ключевых электрокардиографических и эхокардиографических параметрах, ассоциированных с повышенным риском смерти у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, с акцентом на численные значения риска и подтверждённые клинические исследования.

Материалы и методы. Проведён обзор оригинальных исследований, метаанализов и клинических рекомендаций, опубликованных с 2020 по 2024 год в международных рецензируемых журналах, включая JAMA Cardiology, Circulation, European Heart Journal, Frontiers in Cardiovascular Medicine и др. Были включены публикации, содержащие данные о связи параметров ЭКГ и ЭхоКГ с летальностью при ИБС, ХСН, нарушениях ритма и других формах ССЗ. Основными критериями отбора были: (1) наличие количественной оценки риска (HR, OR, CI); (2) проспективный или ретроспективный характер исследования; (3) выборка ≥ 100 пациентов. Использован метод качественного систематического обзора с извлечением ключевых предикторов и значений риска.

Результаты исследований. За последние годы научное сообщество сосредоточило внимание на количественной оценке различных ЭКГ и ЭхоКГ-параметров как независимых предикторов неблагоприятного прогноза, а развитие технологий цифровой обработки сигналов и изображений позволило выявить новые маркеры и повысить точность старых.

Одним из наиболее изученных ЭКГ-параметров является продолжительность интервала QT и его скорректированная форма QTc, учитывая частоту сердечных сокращений. Этот интервал отражает совокупное время деполяризации и реполяризации желудочков. Удлинение QTc служит суррогатным маркером замедленной реполяризации, ассоциированной с повышенным риском развития полиморфной желудочковой тахикардии, в частности *torsades de pointes*, и фибрилляции желудочков. Механистически удлинённый QTc отражает увеличенную электрическую нестабильность миокарда, обусловленную нарушениями трансмембранных транспорта калия и кальция, неоднородностью фаз реполяризации и повышением вероятности триггерной активности. Исследование, охватившее более 3000 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и ХСН (American Journal of Cardiology, 2021), показало, что значение QTc выше 460 мс связано с увеличением

риска внезапной сердечной смерти на 73% (HR 1.73; 95% CI 1.42–2.13; $p < 0.001$). Это делает QTc одним из наиболее значимых и простых для измерения показателей с высокой прогностической ценностью.

Дополнительную стратификационную ценность представляет QT-дисперсия, определяемая как разница между максимальным и минимальным значением QT в различных ЭКГ-отведениях. QT-дисперсия отражает пространственную неоднородность деполяризации и является маркером риска re-entry механизмов, лежащих в основе ряда опасных аритмий. В исследовании, опубликованном в *Frontiers in Cardiovascular Medicine* (2022), было показано, что QT-дисперсия свыше 80 мс повышает общий риск смерти у пациентов с ИБС в 2,4 раза (HR 2.41; 95% CI 1.6–3.8), причём данная зависимость сохранялась независимо от других факторов, включая фракцию выброса и клинические характеристики. Это подчёркивает особую значимость не только абсолютной продолжительности деполяризации, но и её внутрижелудочковой неоднородности.

Инверсия зубца Т — один из наиболее древних, но по-прежнему актуальных маркеров ишемических изменений миокарда. Физиологическая инверсия Т может встречаться в подростковом возрасте, в правых грудных отведениях или при гипервентиляции, однако её наличие в двух и более отведениях у взрослого человека, особенно в покое, рассматривается как индикатор миокардиального стресса, ишемии, гипертрофии или воспаления. Согласно анализу, проведённому в *JACC: Clinical Electrophysiology* (2021), инверсия зубцов Т в ≥ 2 отведениях ассоциировалась с повышением риска внезапной смерти (HR 1.58; 95% CI 1.21–2.09; $p=0.002$). Инверсия Т может служить как отражением текущей ишемии, так и маркером постишемического ремоделирования миокарда.

Наличие фрагментированных комплексов QRS (fQRS) отражает локальные зоны замедленной проводимости, обусловленные рубцовой тканью, фиброзом или микронекрозами. Эти комплексы характеризуются наличием дополнительных зазубрин или расщеплений в комплексе QRS, особенно в отведениях, соответствующих зоне ишемии или инфаркта. fQRS рассматривается как высокоспецифичный маркер структурного ремоделирования и субстрата для re-entry тахиаритмий. По данным метаанализа, опубликованного в *International Journal of Cardiology* (2020), наличие fQRS у пациентов с инфарктом миокарда и ХСН увеличивает риск смерти почти втрое (OR 2.94; 95% CI 1.87–4.61). Особенно значим этот показатель у больных с сохранённой фракцией выброса, где другие признаки дисфункции могут быть слабо выражены.

Интервал Р, отражающий продолжительность предсердной деполяризации, также приобретает важность в контексте оценки риска. Удлинение интервала Р >120 мс является

проявлением предсердного ремоделирования — фиброза, воспаления, дилатации — и предрасполагает к фибрилляции предсердий. В исследовании, опубликованном в *Europace* (2020), длительный интервал Р ассоциировался с повышением общей смертности на 45% (HR 1.45; 95% CI 1.12–1.87). Такой интервал служит предиктором как тромбоэмбологических осложнений, так и прогрессирующего поражения правого предсердия.

Перейдя к эхокардиографическим параметрам, следует отметить, что фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) остаётся наиболее традиционно используемым и клинически значимым индикатором систолической функции. Несмотря на свою зависимость от пред- и постнагрузки, она широко применяется для стратификации риска. В исследовании *JAMA Cardiology* (2021), включившем несколько тысяч пациентов с ХСН, было показано, что ФВ <40% ассоциируется с увеличением смертности почти в 3 раза (HR 2.7), а пятилетняя выживаемость таких пациентов составляла менее 50%. Понижение ФВ сопровождается активацией компенсаторных нейрогуморальных механизмов (симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы), усугубляющих ремоделирование и способствующих ухудшению прогноза.

Однако в последние годы возрастающее внимание уделяется глобальной продольной деформации (GLS) — чувствительному параметру, отражающему микросократимость миокарда в продольной плоскости. Метод speckle-tracking эхокардиографии позволяет точно измерять GLS и выявлять субклинические формы систолической дисфункции даже при нормальной ФВ. В исследовании *Circulation: Cardiovascular Imaging* (2022) было показано, что снижение GLS ниже –15% повышает риск смерти в 1,85 раза (HR 1.85; 95% CI 1.31–2.61), причём даже у пациентов с ФВ >50%. GLS имеет преимущество в ранней диагностике кардиотоксичности (например, у онкологических пациентов), диабетической и гипертензивной кардиомиопатии, а также при инфаркте с сохраненной ФВ.

Ещё одним важным маркером является индекс объёма левого предсердия (LA volume index), который отражает хронизацию повышения давления наполнения и выраженность диастолической дисфункции. В *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* (2020) показано, что LA volume index >34 мл/м² ассоциирован с повышением общей смертности (HR 1.62; 95% CI 1.20–2.08), особенно в подгруппе пациентов с фибрилляцией предсердий. Увеличение объёма ЛП предшествует манифестации аритмий и ухудшению сердечного выброса, что делает этот показатель полезным для ранней интервенции.

Правый желудочек (ПЖ) всё чаще рассматривается как критический компонент прогноза при ССЗ. Нарушение его функции при лёгочной гипертензии, ХСН или рестриктивных кардиомиопатиях оказывает существенное влияние на гемодинамику и

выживаемость. Показатель TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) <16 мм, по данным Journal of the American Society of Echocardiography (2023), ассоциировался с двукратным увеличением риска смерти (HR 2.1; 95% CI 1.4–3.2). TAPSE отражает продольную сократимость ПЖ, а его снижение указывает на прогрессирующую правожелудочковую недостаточность.

Парадоксальное движение межжелудочковой перегородки — нарушение её кинетики, наблюдаемое при рестриктивных или сдавливающих заболеваниях, а также при хронической перегрузке правых отделов — также заслуживает внимания. По данным Echocardiography (2021), его наличие удваивает риск годичной смертности (OR 2.0), что связано с выраженным гемодинамическим нарушением и диссинхронией сокращения желудочков.

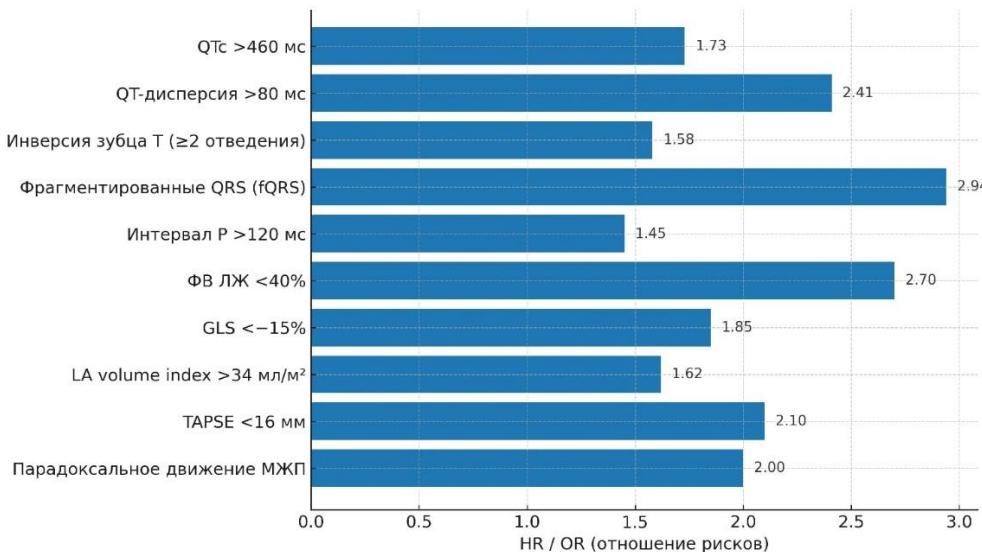


Рис. 1. Сравнительная величина риска смерти по ЭКГ и ЭхоКГ-признакам

Выходы. Современные данные подтверждают высокую прогностическую значимость ряда ЭКГ и ЭхоКГ параметров при сердечно-сосудистых заболеваниях. Удлинение интервала QT и QT-дисперсия, фрагментированные QRS, инверсия зубца Т, а также снижение GLS, увеличение объёма левого предсердия и снижение TAPSE достоверно ассоциируются с повышенным риском смерти. Эти показатели могут использоваться как в клинической практике, так и в научных исследованиях для стратификации риска и оценки эффективности терапии. Включение новых параметров в стандартные протоколы оценки пациентов с ССЗ может улучшить прогноз и персонализировать лечебную тактику.

Список использованной литературы

1. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. Risk stratification for arrhythmic events in patients with QT prolongation. *Am J Cardiol.* 2021;144:58–66. doi:10.1016/j.amjcard.2020.12.054
2. Kim J, Kim SH, Park J, et al. QT dispersion as a predictor of mortality in patients with coronary artery disease: a prospective cohort study. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:832789. doi:10.3389/fcvm.2022.832789
3. Zhang Y, Li J, Zhao X, et al. Prognostic value of T-wave inversion in multiple leads: insights from a population-based study. *JACC Clin Electrophysiol.* 2021;7(5):624–631. doi:10.1016/j.jacep.2021.01.009
4. Das MK, Zipes DP. Fragmented QRS: a marker of electrical scar. *Int J Cardiol.* 2020;304:131–138. doi:10.1016/j.ijcard.2019.07.027
5. Nielsen JB, Kober L, Graff C, et al. P-wave duration and risk of atrial fibrillation and mortality in the general population. *Europace.* 2020;22(4):566–574. doi:10.1093/europace/euz316
6. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. The prognostic role of ejection fraction in heart failure: a systematic review. *JAMA Cardiol.* 2021;6(1):10–19. doi:10.1001/jamacardio.2020.4002
7. Park JJ, Park JB, Park JH, Cho GY. Global longitudinal strain to predict mortality in patients with heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2022;15(1):e012314. doi:10.1161/CIRCIMAGING.121.012314
8. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Left atrial volume as a predictor of mortality: the emerging role of LA size in risk stratification. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020;21(4):406–412. doi:10.1093/ehjci/jez230
9. Ghio S, Klersy C, Magrini G, et al. Prognostic relevance of TAPSE in patients with pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 2023;36(2):129–136. doi:10.1016/j.echo.2022.10.004
10. Klein AL, Patel AR, Grimm RA, et al. Septal bounce and prognosis in restrictive cardiomyopathy: echocardiographic findings. *Echocardiography.* 2021;38(5):783–790. doi:10.1111/echo.15043

Сведения об авторах статьи:

Ганиев Булат Замирович – врач отделения функциональной диагностики ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: г. Уфа, ул. Шафиева, 2. E-mail: ya.yashik321@yandex.ru

Сакаева Елена Загировна – заведующая отделением функциональной диагностики ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: г. Уфа, ул. Шафиева, 2.

Родионова Арина Вячеславовна – врач отделения функциональной диагностики ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: г. Уфа, ул. Шафиева, 2.

Тазетдинова Камилла Ринатовна – врач отделения функциональной диагностики ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: г. Уфа, ул. Шафиева, 2.

Галимова Лилия Айратовна – врач отделения функциональной диагностики ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: г. Уфа, ул. Шафиева, 2.

Халикова Юлия Олеговна – врач отделения функциональной диагностики ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: г. Уфа, ул. Шафиева, 2.

УДК 547.541.2.

Гейдарли Г.З., Алиева К.Ш., Гаджиева Г.Ф., Агаева У.Р.
**ПРИМЕНЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕРУЛОВОЙ КИСЛОТЫ В
БИОМЕДИЦИНЕ**

Институт Нефтехимических процессов имени акад. Ю.Г. Мамедалиева
Министерства Наук и Образования Азербайджанская Республика

Производные феруловой кислоты широко используются в качестве биологически активных компонентов и могут быть использованы в составе медицинских препаратов. В данной работе рассматриваются основные результаты исследований, посвященных использованию функциональных производных феруловой кислоты в биомедицине.

Ключевые слова: феруловая кислота, биотехнологии, биомедицинские препараты, коричная кислота, биодоступность

Heydarli G.Z., Aliyeva K. Sh., Hadjiyeva G.F., Agayeva U.R.

APPLICATION OF FERULIC ACID DERIVATIVES IN BIOMEDICINE

Institute of Petrochemical Processes named after academician Yu.H. Mammadaliyev
Ministry of Science and Education Republic of Azerbaijan

Ferulic acid derivatives are widely used as biologically active components and can be used as components of medical preparations. In this paper, we review the main results of studies devoted to the use of functional derivatives of ferulic acid in biomedicine

Keywords: ferulic acid, biotechnology, biomedical products, cinnamic acid, bioavailability

Феруловая кислота (4-гидрокси-3-метоксикоричная кислота) — распространенная фенольная кислота в растительном мире и важный компонент трав китайской медицины, таких как *Angelica Sinensis*, *Cimicifuga heracleifolia* и *Lignisticum chuanxiong*. Феруловая кислота редко встречается в растениях в свободном состоянии и обычно конъюгирана с моно- и олигосахаридами, полиаминами, липидами и полисахаридами [1]. Феруловая кислота необходима для синтеза важных химических молекул, таких как конифериловый спирт, ванилин, синаптическая, диферуловая кислота и куркумин, а также для придания жесткости клеточной стенке. Она служит предшественником ванилина, одного из самых важных ароматических веществ, встречающихся в продуктах питания, напитках, лекарствах и отдушках. В настоящее время феруловая кислота является основным выбором фитохимических веществ, которые используются в сочетании с различными антидепрессантами и гепатопротекторными препаратами для повышения активности. Эта новая молекула страдает от плохих биофармацевтических свойств, таких как плохая растворимость и нестабильная биодоступность, что препятствует ее терапевтической эффективности.

Отмечается [2], что заболевания растений, вызываемые вирусами и бактериями, наносят огромный экономический ущерб из-за отсутствия эффективных средств контроля.

Новые потенциальные пестициды могут быть обнаружены посредством биомиметического синтеза и структурной модификации природных продуктов. Была разработана и синтезирована серия производных феруловой кислоты, содержащих β -аминоспирт, и была оценена их биологическая активность. Результаты биоанализов показали, что значения EC₅₀ соединения феруловой кислоты против *Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae* (*Xoo*) составили 14,5 мкг/мл, что лучше, чем у бисмертиазола (ВТ, EC₅₀ = 16,2 мкг/мл) и тиодиазола меди (ТС, EC₅₀ = 44,5 мкг/мл). Лечебная и защитная активность *in vivo* соединения против *Xoo* составила 50,5% и 50,1% соответственно. Инактивирующая активность соединений против вируса табачной мозаики (ВТМ) при концентрации 500 мкг/мл составила 89,1, 93,7 и 89,5% соответственно, что выше, чем у нингнанмицина (93,2%) и рибавирина (73,5%). В частности, значение EC₅₀ соединения составило 38,1 мкг/мл, а результаты его молекулярного докинга показали, что соединение имеет сильное сродство к ВТМ-СР с энергией связи -7,54 ккал/моль, что выше, чем у нингнанмицина (-6,88 ккал/моль). Результаты предварительного исследования механизма показали, что соединение может нарушать трехмерную структуру белка оболочки ВТМ, делая частицы ВТМ неспособными к самосборке, что может обеспечить потенциальные лидирующие соединения для открытия новых противовирусных средств для растений.

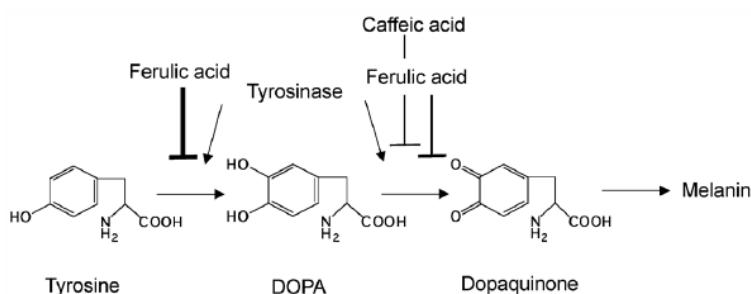
Феруловая кислота (ФК) является природным антибактериальным средством, богатым растениями, ФК обладает превосходными антиоксидантными и антибактериальными свойствами [3]. Однако из-за своей короткой алкановой цепи и большой полярности ФК трудно проникнуть через растворимый липидный бислой в биопленке, чтобы войти в клетку и сыграть ингибирующую роль, ограничивая ее биологическую активность. Для улучшения антибактериальной активности ФК с катализитическим условием Novozym 435 были получены четыре алкиловых эфира феруловой кислоты (ФК) с различной длиной алкильной цепи путем модификации жирных спиртов (включая 1-пропанол (С3), 1-гексанол (С6), нонанол (С9) и лауриловый спирт (С12)). Влияние ФК на *P. aeruginosa* определялось по минимальным ингибирующим концентрациям (МИК), минимальным бактерицидным концентрациям (МБК), кривым роста, активности щелочной фосфатазы (АКП), методу кристаллического фиолетового, сканирующей электронной микроскопии (СЭМ), мембранныму потенциалу, РИ, утечке содержимого клеток. Результаты показали, что антибактериальная активность ФК увеличивалась после этерификации, и антибактериальная активность значительно увеличивалась, а затем уменьшалась с удлинением алкильной цепи ФК. Гексилферулат (ФК6) показал наилучшую антибактериальную активность против *E. coli* и *P. aeruginosa* (МИК для *E. coli* составила 0,5 мг/мл, МИК для *P. aeruginosa* составила 0,4 мг/мл). А пропилферулат

(ФК3) и ФК 6 показали лучшую антибактериальную активность *S. aureus* и *B. subtilis* (МПК для *S. aureus* составила 0,4 мг/мл, МПК для *B. subtilis* составила 1,1 мг/мл). Кроме того, были исследованы рост, активность АКР, бактериальная биопленка, морфология бактериальных клеток, мембранный потенциал и утечка содержимого клеток *P. aeruginosa* после различных ФК, которые обнаружили, что ФК могут повреждать клеточную стенку *P. aeruginosa* и оказывать различное воздействие на биопленку клеток *P. aeruginosa*. ФК 6 показал лучшее ингибиование образования биопленки клеток *P. aeruginosa*, что привело к тому, что поверхность клеток *P. aeruginosa* стала шероховатой и морщинистой. Некоторые клетки *P. aeruginosa* показали агрегацию и адгезию, даже разрыв. Была очевидна гиперполяризация мембранны, которая проявилась в виде отверстий, что привело к утечке содержимого клеток (белка и нуклеиновой кислоты). Все эти результаты привели к выводу, что антибактериальная активность ФК против пищевых патогенов зависит от различной этерификации жирных спиртов ФК. ФК6 показал лучшее ингибиование *P. aeruginosa* из-за его воздействия на клеточные стенки *P. aeruginosa* и биопленки, а также утечки содержимого клеток. Это исследование предоставляет больше практических методов и теоретическую основу для того, чтобы в полной мере проявить бактериостатический эффект растительных ФК.

Структуры метоксиметил (E)-3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)акрилата, 2; (E)-3-(3-метокси-4-(метоксиметокси)фенил)акриловой кислоты, 3; метил (E)-3-(4-(бензилокси)-3-метоксифенил)акрилата, 4; бензил (E)-3-(4-(бензилокси)-3-метоксифенил)акрилата, 6; и (E)-3-(4-(бензилокси)-3-метоксифенил)акриловой кислоты, 7; были установлены спектроскопическими и рентгеноструктурными исследованиями [4]. Структура 2 является новым соединением. Соединения со свободными фенольными гидроксилами - метил (E)-3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)акрилат 1, 2 и бензил(E)-3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)акрилат 5 продемонстрировали способность поглощать свободные радикалы и антиоксидантную активность, в то время как умеренное поглощение свободных радикалов наблюдалось у соединения 3. Умеренное ингибиование перекисного окисления липидов наблюдалось у соединения 7. Соединение 5 оказалось значительное ингибиование роста клеток в линиях опухолевых клеток PC-3, K562, а соединение 4 проявило наибольший цитотоксический эффект на линию клеток K562.

В работе [5] авторы изучили ингибирующее действие феруловой кислоты и кофейной кислоты на выработку меланина с использованием мышевой линии клеток меланомы B16. Механизмы, с помощью которых две кислоты ингибируют выработку меланина, были исследованы путем оценки их влияния на активность тирозиназы, которая участвует в первом этапе биосинтеза меланина. Феруловая кислота не проявила токсичности в отношении клеток

меланомы при любой дозе, тогда как кофейная кислота оказывала клеточную токсичность при концентрациях выше 0,35 мМ. Как феруловая, так и кофейная кислоты эффективно ингибирировали выработку меланина в клетках меланомы B16. Феруловая кислота снижала активность тирозиназы путем прямого связывания с ферментом, тогда как связывания между кофейной кислотой и тирозиназой не наблюдалось. И феруловая, и кофейная кислоты ингибирировали фосфорилирование тирозиназы, вызванное казеинкиназой 2 (CK2), в дозозависимой манере *in vitro*. Было обнаружено, что феруловая кислота является более эффективным ингибитором выработки меланина, чем кофейная кислота; эта разница в ингибирующей эффективности между двумя веществами может быть связана с разницей в их тирозин-связывающей активности. Этот анализ показал, что оба вещества также ингибируют опосредованное CK2 фосфорилирование тирозиназы.



Феруловая кислота малотоксична и обладает многими физиологическими функциями (противовоспалительная, антиоксидантная, антимикробная активность, противораковый и антидиабетический эффект) [6]. Она широко используется в фармацевтической, пищевой и косметической промышленности. Феруловая кислота является акцептором свободных радикалов, а также ингибитором ферментов, катализирующих образование свободных радикалов, и усилителем активности ферментов-акцепторов. Феруловая кислота играет защитную роль для основных структур кожи: кератиноцитов, фибробластов, коллагена, эластина. Она подавляет меланогенез, усиливает ангиогенез и ускоряет заживление ран. Она широко применяется в составах для ухода за кожей в качестве фотозащитного средства, замедлителя процессов фотостарения кожи и осветляющего компонента. Тем не менее, ее применение ограничено ее тенденцией к быстрому окислению.

Феруловая кислота ((E)-3-(4-гидрокси-3-метокси-фенил)проп-2-еновая кислота) является производным кофейной кислоты, встречающейся в большинстве растений [7]. Это распространенное фенольное соединение проявляет значительную антиоксидантную способность и широкий спектр терапевтических эффектов, включая противовоспалительную, противомикробную, противораковую, противодиабетическую, сердечно-сосудистую и нейропротекторную активность. Она быстрее усваивается

организмом и остается в кровотоке в течение более длительного периода по сравнению с другими фенольными кислотами. Она широко используется в пищевой (а именно, в цельном зерне, фруктах, овощах и кофе), фармацевтической и косметической промышленности. В текущем обзоре освещаются феруловая кислота и ее фармакологическая активность, сообщенные механизмы действия, пищевые применения (пищевой консервант, пищевая добавка, переработка пищевых продуктов, пищевые добавки и упаковка пищевых продуктов в виде съедобных пленок) и роль в здоровье человека. Авторы отмечают, что в будущем спрос на феруловую кислоту в пищевой и фармацевтической промышленности будет расти.

Феруловая кислота — это природное соединение, обладающее множеством физиологических и фармацевтических функций [8]. Химические, физические и фармацевтические свойства этой фенольной кислоты могут быть улучшены с помощью производных с другими активными соединениями. В этой статье рассмотрены идентификация, получение и биологическая активность производных ферулоила углеводов, глицерина и глицеридов, амида, жирного спирта, мио-инозитола и оксида азота. Также кратко рассмотрены другие производные. Исследователям рекомендуется проводить токсикологические, фармакокинетические и клинические исследования мощных активных производных ферулоила и разрабатывать другие производные.

Существует значительный общественный и научный интерес к использованию фитохимических веществ, полученных из пищевых компонентов, для борьбы с болезнями человека [9]. Это природные вещества, встречающиеся в растениях. Феруловая кислота (ФК) — это фитохимическое вещество, обычно встречающееся во фруктах и овощах, таких как томаты, сладкая кукуруза и рисовые отруби. Она возникает в результате метаболизма фенилаланина и тирозина по пути шикимата в растениях. Она проявляет широкий спектр терапевтических эффектов против различных заболеваний, таких как рак, диабет, сердечно-сосудистые и нейродегенеративные заболевания. Для этого фенольного соединения был предложен широкий спектр полезной активности для здоровья человека, по крайней мере частично, из-за его сильной антиоксидантной активности. ФК, фенольное соединение, является сильным мембранным антиоксидантом и, как известно, положительно влияет на здоровье человека. ФК является эффективным поглотителем свободных радикалов и была одобрена в некоторых странах в качестве пищевой добавки для предотвращения перекисного окисления липидов. Она эффективно поглощает супероксидный анион-радикал и ингибирует перекисное окисление липидов. Она обладает антиоксидантными свойствами благодаря своей фенольной гидроксильной группе в своей структуре. Гидрокси- и феноксигруппы FA отдают электроны для гашения свободных радикалов. Фенольный радикал, в свою очередь,

образует промежуточный хинонметид, который выводится через желчь. Последние несколько десятилетий были посвящены интенсивным исследованиям антиоксидантных свойств ФК. Таким образом, в настоящем обзоре рассматривается механизм антиоксидантных свойств ФК и ее возможная роль в терапевтическом использовании против различных заболеваний.

Сообщается, что феруловая кислота обладает антиоксидантными и антитиразиназными свойствами [10]. Однако она имеет тенденцию менять свой цвет из-за того, что подвергается автоокислению, декарбоксилированию и димеризации. Структурная модификация посредством замены основания Манниха может изменить физико-химические свойства и биологическую активность соединения. Целью данного исследования является синтез новых производных основания Манниха феруловой кислоты и оценка их на предмет ингибирующей тирозиназу и антиоксидантной активности. Исследование показало, что все соединения проявили ингибирующую тирозиназу и антиоксидантную активность. Соединение имеет самую высокую ингибирующую тирозиназу активность (IC_{50} : 312,60 мкМ), выше, чем феруловая кислота (IC_{50} : 345,95 мкМ), но ниже, чем используемый стандарт (коковая кислота, IC_{50} : 46,34 мкМ). Соединение обладает самой высокой антиоксидантной активностью (IC_{50} : 15,98 мкМ), превышающей активность феруловой кислоты (IC_{50} : 22,04 мкМ) и равной аскорбиновой кислоте, используемой в качестве стандарта (IC_{50} : 15,26 мкМ).

Феруловая кислота (ФК), фенольное соединение, распространенное в клеточных стенках семян, листьев и корней различных фруктов, овощей, злаков и зерновых, славится своим широким спектром биологической активности, включая антиоксидантные, противовоспалительные, противомикробные и противораковые свойства [11]. Несмотря на свой терапевтический потенциал, клиническое применение ФК затруднено такими проблемами, как плохая растворимость в воде, ограниченная биодоступность, быстрый метаболизм и нестабильность в физиологических условиях. Для решения этих проблем нанотехнология возникла как преобразующий подход, улучшающий фармакокинетический профиль ФК. Были разработаны различные системы на основе наночастиц, включая наночастицы на основе полимеров и липидов, для инкапсуляции ФК. Эти системы продемонстрировали значительные улучшения растворимости, стабильности и биодоступности ФК, при этом исследования показали повышенную антиоксидантную активность и контролируемые профили высвобождения. Кроме того, поверхностная инженерия этих наночастиц обеспечивает потенциал целевой доставки лекарств/фитохимических веществ. Целенаправленная доставка лекарств/фитохимических веществ значительно повышает терапевтическую эффективность и минимизирует системные

побочные эффекты. В этом обзоре исследуется терапевтический потенциал ФА, ограничения в его клиническом применении и достижения в системах доставки на основе наночастиц, которые прокладывают путь к его эффективному терапевтическому использованию.

Выработка активных форм кислорода вредна для здоровья человека. Наличие антиоксидантов в организме может помочь уменьшить количество активных форм кислорода. *Транс*-феруловая кислота является хорошим антиоксидантом, но ее низкая растворимость в воде исключает ее использование [12]. Целью этого исследования является изучение того, может ли везикулярная доставка лекарств стать способом преодоления плохого всасывания *транс*-феруловой кислоты, тем самым повышая ее антимикробную эффективность и антиоксидантный эффект. Ниосомальные везикулы, содержащие лекарство, были получены методом гидратации пленки. Полученные везикулы были исследованы с точки зрения морфологии, размера, эффективности захвата, поведения высвобождения, клеточной цитотоксичности, антиоксиданта, исследования клеточной защиты и антимикробных оценок. Оптимизированная ниосомальная формула имела размер частиц 158,7 нм и эффективность захвата 21,64%. Результаты показали, что оптимизированная формула, содержащая 25 мкМ *транс*феруловой кислоты, может повысить жизнеспособность клеточной линии фибробластов крайней плоти человека HFF против продукции активных форм кислорода. Минимальная эффективная доза простого препарата и ниосомальной формулы против *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213) составила 750 мкг/мл и 375 мкг/мл соответственно, а для *Escherichia coli* (ATCC 25922) она составила 750 мкг/мл и 187/5 мкг/мл соответственно. Формула также может улучшить минимальную бактерицидную концентрацию препарата в *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Acinobacter baumannii* (ATCC 19606). Эти результаты выявили улучшение как антибактериального, так и антиоксидантного действия препарата в ниосомальной формуле.

Натуральные липиды, богатые моно- и полиненасыщенными жирными кислотами, являются основными компонентами пищи; они существенно влияют на правильное функционирование организма человека [13]. К сожалению, эти липиды характеризуются нестабильностью из-за их высокой восприимчивости к окислительным процессам. Для устранения этих неблагоприятных изменений применяются многочисленные процедуры обработки. Несмотря на свои многочисленные преимущества, используемые в настоящее время коммерческие антиоксиданты могут вызывать споры, связанные с нежелательной биологической активностью или низкой стабильностью в условиях обработки пищевых продуктов. Поэтому предпринимаются попытки поиска новых антиоксидантов, которые могли бы стать альтернативой используемым в настоящее время антиоксидантам. Целью

исследования была разработка метода синтеза длинноцепочечных алкиловых эфиров феруловой кислоты. Полученные антиоксиданты были идентифицированы на основе результатов спектроскопических исследований и элементного анализа. Был проведен термический анализ эфиров, который включал термогравиметрию (ТГ) и дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК). Полученные результаты были сопоставлены с результатами, полученными для свободной феруловой кислоты, и с данными в справочной литературе по коммерческим антиоксидантам. В ходе исследования предварительно сравнивалась антиоксидантная активность тетрадецилферулата и БГТ.

Список использованной литературы

1. Deep Raj N., Singh D. A critical appraisal on ferulic acid: Biological profile, biopharmaceutical challenges and nano formulations // Health Science Review. – 2022. – Vol. 5. – pp. 100063-100069
2. Dai A., Huang Y., Lijiao Y., Zheng Zh. Design, synthesis, and bioactivity of ferulic acid derivatives containing an β -amino alcohol // BMC Chemistry. – 2022. – Vol. 16. – pp. 34-48
3. Song W., Jiaying X., Chong Y., Xia Ch. Alkyl ferulic acid esters: Evaluating their structure and antibacterial properties // Front. Microbiol. – 2023. – Vol. 14. – pp. 31-38
4. Obregon-Mendoza M.A., Estevez-Carmona M., Alvarez-Ricardo Y., Meza-Morales W. Crystal Structure, Synthesis and Biological Activity of Ether and Ester *Trans*-Ferulic Acid Derivatives // International Journal of Organic Chemistry. – 2018. – Vol. 8. – N 4. – pp. 218-224
5. Maruyama H., Kawakami F., Lwin Th., Imai M. Biochemical Characterization of Ferulic Acid and Caffeic Acid Which Effectively Inhibit Melanin Synthesis *via* Different Mechanisms in B16 Melanoma Cells // Biological and Pharmaceutical Bulletin2018. – Vol. 41. – N 5. – pp. 806-810
6. Zdunská K., Aqnieszka D., Kolodziejczak A., Rotsztein H. Antioxidant Properties of Ferulic Acid and Its Possible Application // Skin Pharmacol. Physiol. – 2018. – Vol. 31.- N 6. – pp. 332-336
7. Kumar M., Kaushik D., Shubham Sh., Kumar A. Ferulic acid: extraction, estimation, bioactivity and applications for human health and food // Journal of the Science of Food and Agriculture. – 2024. – N 2. – pp. 138-147
8. Pei K., Juanying O., Huang C., Shiyi O. Derivatives of Ferulic Acid: Structure, Preparation and Biological Activities // Annual Research and Review in Biology. – 2015. – Vol. 5. – N 6. – pp. 512-528
9. Srinivasan M., Sudheer A., Menon V. Ferulic Acid: Therapeutic Potential Through Its Antioxidant Property // Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition. – 2007. – Vol. 40. – N 2. – pp. 92-100
10. Alifah L., Chandra H., Rafael R., Jatmika C. Synthesis and Bioactivity Study of Mannich Base Derivatives of Ferulic Acid as a Tyrosinase Inhibitor and Antioxidant // Egyptian Journal of Chemistry. – 2025. – Vol. 68. – N 2. – pp. 39-46

11. Purushothaman J., Rizwanullah M. Ferulic Acid: A Comprehensive Review // Cureus. – 2024. – Vol. 16. – N 8. – pp. 68063-68072
12. Rezaeirosman A., Saeedi M., Morteza-Semnani K., Akbari J. Vesicular formation of trans-ferulic acid – an efficient approach to improve the radical scavenging and antimicrobial properties // Journal of Pharmaceutical Innovation. – 2022. – Vol. 17. – pp. 652-661
13. Kiewlicz J., Szymusiak H., Zielinski R. Synthesis, thermal stability, and antioxidant activity of long-chain alkyl esters of ferulic acid // Polish Society of Food Technologists. – 2024. – N 2. – pp. 137-142

УДК: 617-089

Громенко Д.А.

ДИВЕРТИКУЛЯРНАЯ БОЛЕЗНЬ: ПОДХОДЫ К НЕОПЕРАТИВНОМУ ЛЕЧЕНИЮ.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Башкортостан
Клиническая больница скорой медицинской помощи г. Уфы, Россия

Дивертикулярная болезнь (ДБ) является распространённой хронической патологией желудочно-кишечного тракта, которая требует комплексного подхода к лечению. В данной статье рассматриваются современные методы неоперативного лечения дивертикулярной болезни, включая антибактериальную терапию, применение пребиотиков, месалазина, а также чрескожного дренирования. Проанализированы результаты клинических исследований, показавших эффективность различных терапевтических вмешательств в лечении острых и хронических форм заболевания.

Ключевые слова: дивертикулярная болезнь, дивертикулит, лечение, месалазин, антибиотики.

Gromenko D.A.

DIVERTICULAR DISEASE: APPROACHES TO NONOPERATIVE TREATMENT

State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Bashkortostan Clinical Emergency Hospital of Ufa, Department of Purulent Surgery, Russia

Diverticular disease (DB) is a common chronic pathology of the gastrointestinal tract that requires an integrated approach to treatment. This article discusses modern methods of non-surgical treatment of diverticular disease, including antibacterial therapy, the use of prebiotics, mesalazine, and percutaneous drainage. The results of clinical studies that have shown the effectiveness of various therapeutic interventions in the treatment of acute and chronic forms of the disease are analyzed.

Keywords: diverticular disease, diverticulitis, treatment, mesalazine, antibiotics.

Цели. Целью данного обзора является анализ современных подходов к неоперативному лечению дивертикулярной болезни и оценка их эффективности.

Методы. Для подготовки данного обзора был проведен систематический поиск публикаций в базе данных PubMed с использованием ключевых слов: «дивертикулит», «дивертикулярная болезнь», «лечение», «чрескожное дренирование». Включены статьи без языковых ограничений. Особое внимание было уделено работе с высоким уровнем доказательности, а также актуальности данных. Включены как первичные исследования, так и обзорные статьи, а также дополнительная литература, содержащаяся в списках источников проанализированных публикаций.

Введение. Дивертикулярная болезнь (ДБ) является одним из наиболее распространённых хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, которое создаёт постоянную нагрузку на систему здравоохранения. В США ежегодно госпитализируется

более 200 000 пациентов с осложнёнными формами заболевания. Согласно данным Минздрава России, в 2018 году с диагнозом ДБ были госпитализированы 27 000 пациентов [37, 38, 1, 2, 3]. В Африке распространённость составляет до 4% [42, 43, 44]. В Азии распространённость составляет от 8 до 25% [45]. У 10% пациентов в возрасте от 40 лет и до 60% пациентов в возрасте до 70 лет наблюдаются признаки дивертикулярной болезни.

Медикаментозное лечение

Антибактериальная терапия. Доказано, что антибиотики уменьшают газообразование, а именно Н2 и симптомы, связанные с дивертикулом [10]. Применение антибиотиков и пребиотиков приводит к формированию более плотного стула, что может быть обусловлено снижением деградации клетчатки за счет снижения патогенной микрофлоры [11]. Снижение газообразования и увеличение плотности кала напрямую влияет на снижение внутрипросветного давления, что связано с перерастяжением стенки кишки и формированием дивертикула.

Вместе с тем существуют противоречивые данные о монотерапии пищевыми волокнами [39]. В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомном клиническом лечении (РКИ) [12], а также в открытых исследованиях [14] и их метаанализах [15, 16] сочетание рифаксимина с растворимыми или нерастворимыми пищевыми волокнами показало большую эффективность в уменьшении симптомов у пациентов с синдромом раздражённого воздействия при применении только физической основы. Одно исследование показало, что рифаксимин (800 мг в день в течение 10 дней в месяц) более эффективен, чем пищевые волокна [13]. Преимуществом использования рифаксимина является его способность воздействовать на микробиоту кишечника без значительных системных эффектов.

Недавний метаанализ, включавший данные четырех проспективных рандомизированных исследований с участием 1660 пациентов, показал, что рифаксимин значительно ускорял развитие симптомов: 64% улучшение качества рифаксимина в группе в течение года, по сравнению с 34,9% пациентов в контрольной группе, и эта была статистическая условная [17]. Рифаксимин упоминается в ряде международных рекомендаций по дивертикулярной болезни [30-36].

Тем не менее, последние данные двух РКИ показывают, что антибиотики не приносят хороших результатов, и их роль в здоровых людях остается под вопросом. Например, шведское РКИ с участием 623 пациентов показало, что лечение антибиотиками острого неосложнённого дивертикулита не ускоряет прогресс и не предотвращает рецидивы или рецидивы [20]. Аналогичное исследование, проведенное в Нидерландах с 528 пациентами, в

котором был подтвержден диагноз дивертикулита на основе КТ, показало, что наблюдаемое лечение без антибиотиков не способствует прогрессу и может рассчитывать на дальнейшее развитие у пациентов с неосложнённым дивертикулитом [24].

Месалазин

Месалазин используется в качестве основного препарата при появлении дивертикулита. Однако использование месалазина в качестве профилактического средства остается спорным, исследования показывают противоречивые результаты. У пациентов с синдромом раздражённого кишечника с диареей одно двойное слепое исследование показало эффективность месалазина при облегчении боли во время обострения [18], в то время как другое исследование показало, что месалазин эффективнее поддерживает ремиссию [19], чем плацебо. Системный обзор показал, что месалазин более эффективен в облегчении симптомов, чем плацебо, при диете с меньшим содержанием клетчатки или низкими дозами рифаксимина у пациентов с синдромом раздражённого кишечника с диареей [23].

Однако исследование Раскина и его коллег [22] показало, что месалазин не снижает вероятность рецидивов дивертикулита, время до рецидива или количество пациентов, нуждающихся в операции. На основании этих данных они пришли к выводу, что месалазин не следует применять для предотвращения рецидивов дивертикула.

Чреспокожное дренирование абсцессов при дивертикулярной болезни

Чреспокожное дренирование абсцессов является малоинвазивным методом лечения, применяемым при осложнённом дивертикулите, особенно в случаях, когда абсцесс имеет размер более 3 см или когда консервативная терапия не приводит к желаемому результату. Этот подход позволяет избежать экстренных хирургических вмешательств у 30–40% пациентов, тем самым снижая риск значительных хирургических осложнений. Однако при отсутствии выраженного эффекта от дренирования или в случаях прогрессирования заболевания требуется оперативное вмешательство.

Согласно международным рекомендациям, в частности Европейского общества колопроктологов, чреспокожное дренирование под контролем КТ или УЗИ является предпочтительным методом лечения абсцессов, связанных с дивертикулярной болезнью, размером более 3 см. Этот метод способствует снижению воспаления и предотвращает необходимость в экстренных хирургических вмешательствах, что улучшает прогноз пациентов с абсцессами при дивертикулите [46].

Тем не менее, несмотря на положительные результаты чреспокожного дренирования, для некоторых пациентов, особенно с абсцессами размером более 5 см или с тазовой

локализацией, этот метод может оказаться неэффективным. В таких случаях, как показано в исследовании Кумара и коллег (2006), консервативное лечение, включающее антибиотикотерапию и чрескожное дренирование, позволяет избежать экстренных операций более чем у 90% пациентов. Однако при рецидивировании заболевания или при больших абсцессах, превышающих 5 см, плановая колэктомия может быть рекомендована для предотвращения повторных осложнений [47].

Результаты многолетних исследований, включая работу Гертнера и коллег (2013), подтверждают высокую эффективность чрескожного дренирования, демонстрируя, что в большинстве случаев этот метод позволяет избежать хирургического вмешательства, даже при крупных абсцессах. Согласно этим данным, безрецидивная выживаемость составляет 58% через 7,4 года, что подтверждает долгосрочную эффективность этого подхода. При этом размеры абсцесса являются важным фактором риска рецидива, а их размер более 5 см требует особого внимания [47].

Тем не менее, результаты исследования Kaiser et al. (2005) указывают на то, что плановая колэктомия после неоперативного лечения дивертикулярного абсцесса остаётся оправданной, поскольку отсутствие резекции может привести к высокому риску рецидива и необходимости формирования колостомы. Эти данные подчеркивают важность индивидуального подхода в выборе лечения, с учётом размера абсцесса, локализации и клинического состояния пациента [47].

Заключение

Дивертикулярная болезнь остаётся актуальной проблемой здравоохранения, особенно в свете увеличения её распространённости в разных возрастных группах. В настоящее время существует несколько подходов к неоперативному лечению этой болезни, включая антибиотики, пребиотики и месалазин, а также чрескожное дренирование при осложненных формах дивертикулита. Однако использование антибиотиков должно быть обоснованным и учитывать клиническую форму заболевания. Несмотря на наличие противоречивых данных, некоторые препараты, такие как рифаксимин, демонстрируют эффективность в улучшении качества жизни пациентов, особенно в сочетании с диетическими рекомендациями и пребиотиками. Чрескожное дренирование абсцессов при осложнённом дивертикулите остаётся эффективным методом лечения, позволяющим снизить необходимость в экстренном хирургическом вмешательстве.

Важно продолжать исследования для разработки новых терапевтических стратегий, ориентированных на индивидуализированное лечение, с учетом факторов риска и особенностей клинического течения заболевания.

Список использованной литературы

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Статистика госпитализаций по диагнозу дивертикулярная болезнь (2018). URL: <https://minzdrav.gov.ru> (дата обращения: 26.01.2025).
2. Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих. Частота выявления ДБ в 2008–2013 годах. URL: <https://www.gnck.ru> (дата обращения: 26.01.2025).
3. Руководство по колопроктологии. Клинические рекомендации по госпитализации пациентов с хроническими осложнениями дивертикулярной болезни. RuProctology. URL: <https://www.ruproctology.com> (дата обращения: 26.01.2025).
4. Sartelli M., Weber D.G., Kluger Y., Ansaloni L., Cocolini F., Abu-Zidan F. и др. 2020 update of the WSES guidelines for the management of acute colonic diverticulitis in the emergency setting // World J Emerg Surg. 2020. Vol. 15, No. 1. P. 32. DOI: 10.1186/s13017-020-00313-4.
5. Cheskin L.J., Lamport R.D. Diverticular disease. Epidemiology and pharmacological treatment // Drugs Aging. 1995. Vol. 6, No. 1. P. 55-63. DOI: 10.2165/00002512-199506010-00005.
6. Carabotti M., Cuomo R., Marasco G., Barbara G., Radaelli F., Annibale B. Unmet needs in treatment of symptomatic uncomplicated diverticular disease and prevention of recurrent acute diverticulitis: a scoping review // Therap Adv Gastroenterol. 2024. Vol. 17. P. 17562848241255297. DOI: 10.1177/17562848241255297.
7. Шелыгин Ю.А., Ачкасов С.И., Москалёв А.И. Классификация дивертикулярной болезни // Колопроктология. 2014. Т. 4, № 50. С. 5–13.
8. Bhucket T.P., Stollman N.H. Diverticular disease of the colon. In: Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J. (eds). Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. 10th ed. Philadelphia: Elsevier, 2014. P. 1–15.
9. Parks T.G. Natural history of diverticular disease of the colon // Clin Gastroenterol. 1975. Vol. 4. P. 53–69.
10. Corazza G.R., Di Stefano M., Scarpignato C. Treatment of functional bowel disorders: is there room for antibiotics? // Digestion. 2006. Vol. 73, Suppl 1. P. 38–46.
11. Kurpad A.V., Shetty P.S. Effects of antimicrobial therapy on faecal bulking // Gut. 1986. Vol. 27. P. 55–58.
12. Papi C., Ciaco A., Koch M., Capurso L. Efficacy of rifaximin in the treatment of symptomatic diverticular disease of the colon: a multicentre double-blind placebo-controlled trial // Aliment Pharmacol Ther. 1995. Vol. 9. P. 33–39.
13. Copaci I., Constantinescu G., Mihăilă M. и др. Efficacy of Rifaximin-a vs Dietary Fiber on the Evolution of Uncomplicated Colonic Diverticular Disease // Surg Gastroenterol Oncol. 2019. Vol. 24. P. 233–240. DOI: 10.21614/sgo-24-5-233.
14. Latella G., Scarpignato C. Rifaximin in the management of colonic diverticular disease // Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2009. Vol. 3. P. 585–598.
15. Chabok A., Pahlman L., Hjern F. и др. Randomized clinical trial of antibiotics in acute uncomplicated diverticulitis // Br J Surg. 2012. Vol. 99, No. 4. P. 532–539.

16. Raskin J.B., Kamm M.A., Jamal M.M. и др. Mesalamine did not prevent recurrent diverticulitis in phase 3 controlled trials // *Gastroenterology*. 2014. Vol. 147. P. 793–802. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.07.004.
17. Yoo T., Yang K.H., Kim J. и др. Predictive Factors Affecting the Clinical Course of Patients With Diverticulitis: Who Needs Hospital Management? // *Ann Coloproctol*. 2018. Vol. 34, No. 1. P. 23–28.
18. Strate L.L., Morris A.M. Epidemiology, pathophysiology, and treatment of diverticulitis // *Gastroenterology*. 2019. Vol. 156, No. 5. P. 1282–1298. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.033.
19. Tursi A., Scarpignato C., Strate L.L. и др. Colonic diverticular disease // *Nat Rev Dis Primers*. 2020. Vol. 6, No. 1. P. 20. DOI: 10.1038/s41572-020-0153-5.
20. Chabok A, Pahlman L, Hjern F, Haapaniemi S, Smedh K. Randomized clinical trial of antibiotics in acute uncomplicated diverticulitis. *Br J Surg*. 2012;99(4):532–539.
21. Zullo A. Medical hypothesis: speculating on the pathogenesis of acute diverticulitis. *Ann Gastroenterol*. 2018 Nov-Dec;31(6):747-749. doi: 10.20524/aog.2018.0315. Epub 2018 Sep 26. PMID: 30386127; PMCID: PMC6191870.
22. Raskin JB, Kamm MA, Jamal MM, et al. Mesalamine did not prevent recurrent diverticulitis in phase 3 controlled trials. *Gastroenterology*. 2014;147:793–802. doi: 10.1053/j.gastro.2014.07.004.
23. Picchio M et al. Mesalazine for the Treatment of Symptomatic Uncomplicated Diverticular Disease of the Colon and for Primary Prevention of Diverticulitis. *Journal of Clinical Gastroenterology* 50, S64–S69 (2016).
24. Daniels L, Unlu C, de Korte N, et al. Randomized clinical trial of observational versus antibiotic treatment for a first episode of CT-proven uncomplicated acute diverticulitis. *Br J Surg*. 2017;104(1):52–61.
25. Yoo T, Yang KH, Kim J, et al. Predictive Factors Affecting the Clinical Course of Patients With Diverticulitis: Who Needs Hospital Management? *Annals of coloproctology*. 2018;34(1):23–28.
26. Ward MAR, Alenazi A, Delisle M, Logsetty S. The impact of frailty on acute care general surgery patients: A systematic review. *The journal of trauma and acute care surgery*. 2019;86(1):148–154.
27. Turunen P, Wikstrom H, Carpelan-Holmstrom M, Kairaluoma P, Kruuna O, Scheinin T. Smoking increases the incidence of complicated diverticular disease of the sigmoid colon. *Scand J Surg*. 2010;99(1):14–17.
28. Tursi A, Brandimarte G, Daffina R. Long-term treatment with mesalazine and rifaximin versus rifaximin alone for patients with recurrent attacks of acute diverticulitis of colon. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2002;34(7):510–515.
29. Carabotti M, Annibale B, Severi C, Lahner E. Role of Fiber in Symptomatic Uncomplicated Diverticular Disease: A Systematic Review. *Nutrients*. 2017;9(2).
30. Charúa-Guindic L et al. [Gastroenterology diagnosis and treatment guidelines of diverticular disease of the colon. Treatment.]. *Rev Gastroenterol Mex* 73, 261–264 (2008).

31. Andersen JC et al. Danish national guidelines for treatment of diverticular disease. *Dan Med J* 59, C4453 (2012).
32. Cuomo R et al. Italian consensus conference for colonic diverticulosis and diverticular disease. *United European Gastroenterology Journal* 2, 413–442 (2014).
33. Binda GA et al. Practice parameters for the treatment of colonic diverticular disease: Italian Society of Colon and Rectal Surgery (SICCR) guidelines. *Techniques in Coloproctology* 19, 615–626 (2015).
34. Pietrzak A et al. Polish interdisciplinary consensus on diagnostics and treatment of colonic diverticulosis (2015). *Polish Journal of Surgery* 87, (2015).
35. Diagnosis and treatment of colonic diverticular disease: position paper of the Romanian Society of Gastroenterology and Hepatology. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases* 27, (2018).
36. Cuomo R, Barbara G & Annibale B Rifaximin and diverticular disease: Position paper of the Italian Society of Gastroenterology (SIGE). *Digestive and Liver Disease* 49, 595–603 (2017).
37. Violi A., Cambiè G., Miraglia C., et al. Epidemiology and risk factors for diverticular disease. *Acta Biomed.* 2018;89(9-S):107-112. doi:10.23750/abm.v89i9-S.7924. PMID: 30561403; PMCID: PMC6502189.
38. Strate L.L., Morris A.M. Epidemiology, pathophysiology, and treatment of diverticulitis. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1282-1298. doi:10.1053/j.gastro.2018.12.033.
39. Tursi A, Scarpignato C, Strate LL, Lanas A, Kruis W, Lahat A, Danese S. Colonic diverticular disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2020 Mar 26;6(1):20. doi: 10.1038/s41572-020-0153-5. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers.* 2020 Apr 29;6(1):35. doi: 10.1038/s41572-020-0176-y. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers.* 2020 Jun 17;6(1):50. doi: 10.1038/s41572-020-0192-y. PMID: 32218442; PMCID: PMC7486966.
40. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28494576/>
Rezapour M, Ali S, Stollman N. Diverticular Disease: An Update on Pathogenesis and Management. *Gut Liver.* 2018 Mar 15;12(2):125-132. doi: 10.5009/gnl16552. PMID: 28494576; PMCID: PMC5832336.
41. Hawkins AT, Wise PE, Chan T, Lee JT, Glyn T, Wood V, Eglinton T, Frizelle F, Khan A, Hall J, Ilyas MIM, Michailidou M, Nfonsam VN, Cowan ML, Williams J, Steele SR, Alavi K, Ellis CT, Collins D, Winter DC, Zaghiyan K, Gallo G, Carvello M, Spinelli A, Lightner AL. Diverticulitis: An Update From the Age Old Paradigm. *Curr Probl Surg.* 2020 Oct;57(10):100862. doi: 10.1016/j.cpsurg.2020.100862. Epub 2020 Jul 18. PMID: 33077029; PMCID: PMC7575828.
42. Coode P.E., Chan K.W., Chan Y.T. Polyps and diverticula of the large intestine: A necropsy survey in Hong Kong. *Gut.* 1985;26:1045–1048. doi: 10.1136/gut.26.10.1045.
43. Rustom L.B.O., Sharara A.I. The Natural History of Colonic Diverticulosis: Much Ado about Nothing? *Inflamm. Intest. Dis.* 2018;3:69–74. doi: 10.1159/000490054.
44. Yamada E., Inamori M., Uchida E., Tanida E., Izumi M., Takeshita K., Fujii T., Komatsu K., Hamanaka J., Maeda S., et al. Association between the location of diverticular disease and the irritable bowel syndrome: multicenter study in Japan. *Am. J. Gastroenterol.* 2014;109:1900–1905. doi: 10.1038/ajg.2014.323.]

45. Tursi A., Scarpignato C., Strate L.L., Lanas A., Kruis W., Lahat A., Danese S. Colonic diverticular disease. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2020;6:20. doi: 10.1038/s41572-020-0153-5..
46. Rosen DR, Pott EG, Cologne KG, Lee SW, Ault GT, Grabo DJ, Clark DH, Strumwasser AM. Percutaneous drainage for hinckley Ib and II acute diverticulitis with abscess improves outcomes. *Turk J Gastroenterol.* 2019 Nov;30(11):976-983. doi: 10.5152/tjg.2019.18602. PMID: 31767552; PMCID: PMC6883990.
47. Hawkins AT, Wise PE, Chan T, Lee JT, Glyn T, Wood V, Eglinton T, Frizelle F, Khan A, Hall J, Ilyas MIM, Michailidou M, Nfonsam VN, Cowan ML, Williams J, Steele SR, Alavi K, Ellis CT, Collins D, Winter DC, Zaghiyan K, Gallo G, Carvello M, Spinelli A, Lightner AL. Diverticulitis: An Update From the Age Old Paradigm. *Curr Probl Surg.* 2020 Oct;57(10):100862. doi: 10.1016/j.cpsurg.2020.100862. Epub 2020 Jul 18. PMID: 33077029; PMCID: PMC7575828.

Сведения об авторе статьи:

Громенко Денис Альбертович – клинический ординатор по специальности хирургия ФГБОУ ВО Башкирский Государственный Медицинский Университет. г.Уфа, ул.Ленин 3 на базе ГБУЗ РБ КБСМП г.Уфы, ул. Батырская 39/2. E-mail: denisgromenko@internet.ru Khusnullin.den@yandex.ru

УДК 615. 252. 349.

Давыдович М.Г., Вербицкая П.Е.

К ОТКРЫТИЮ ИНСУЛИНА: ИСТОРИКО-НАУЧНЫЙ ОБЗОР

Башкирский государственный медицинский университет, г.Уфа

В статье, восполняющей и систематизирующей известные и новые факты по истории медицинских открытий, представлены данные об открытии инсулина. От самого процесса его выделения и получения годного для применения у человека препарата до лечения сахарного диабета. В данном материале представлены сведения не только об успехах в получении инсулина, но обратить внимание на ошибки и противоречия научного процесса, позволяющие глубже понять черты характера и особенности мышления ученых, а также их сложный, порой - драматичный, путь к открытию.

Ключевые слова: инсулин, открытие, Бантиг, Бест, Маклеод, сложности и противоречия

Davydovich M.G., Verbitskaya P.E.

TOWARDS THE DISCOVERY OF INSULIN: A HISTORICAL AND SCIENTIFIC REVIEW

Bashkir State Medical University, Ufa

The article, which completes and systematizes the known and new facts on the history of medical discoveries, presents data on the discovery of insulin. From the very process of its isolation and obtaining a drug suitable for human use to the treatment of diabetes mellitus. This material provides information not only about the success in obtaining insulin, but also to draw attention to the errors and contradictions of the scientific process, allowing for a deeper understanding of the character traits and thinking of scientists, as well as their complex, sometimes dramatic, path to discovery.

Keywords: insulin, discovery, Bunting, Best, McLeod, difficulties and contradictions

Ежегодно 14 октября отмечается Всемирный день борьбы с сахарным диабетом (СД).

Дата выбрана в честь дня рождения канадского физиолога и врача Фредерика ГрантаБантигна, признанного первооткрывателем инсулина.

До открытия инсулина судьба пациентов с СД 1типа была трагична, поскольку средняя продолжительность их жизни после манифестации составляла, в среднем, около 1 года [2]. Разумеется, врачи и ученые активно занимались поиском препаратов для лечения заболевания.

К концу XIX века накопились сведения, что именно поджелудочная железа контролирует обмен глюкозы, по аналогии с распространенной в то время методикой лечения гипотиреоза пероральным приемом высущенной щитовидной железы. Поэтому делались попытки использовать подобную технологию применительно к поджелудочной железе для лечения СД. Типичным примером такой терапии является случай, приведенный в статье Neville Wood, опубликованной в журналах «British Medical Jornal» 7 января 1893 г. и «Thyroid feeding in myxedema» 14 января 1893 года [33].

В госпиталь для лечения поступил мальчик 13 лет из пригорода Челси (Англия) с панкреатическим типом (ныне - 1 тип) СД.

Из анамнеза было известно, что отец ребенка умер от СД. Перед госпитализацией пациент в течение 6 месяцев жаловался на жажду, мочеизнурение, выраженную слабость, похудание и снижение аппетита, то есть налицо были все основные клинические признаки запущенного тяжелого «ювенильного» СД.

С января до конца апреля (~4 месяца) 1892 г. в домашних условиях мальчик получал только «диабетическую диету с ограничением углеводов», которая оказалась бесполезной, так как он еще больше похудел и ослаб, что и послужило причиной госпитализации.

Поскольку методика количественного определения содержания глюкозы в крови впервые была применена J.Bang только через 20 лет - в 1913 г. [2], начатое 1 мая 1892 г. обследование в стационаре ограничилось регистрацией патологических изменений в моче: суточный диурез - 4500 мл, сахар - 3,5% (суточная глюкозурия - 157,5 г), удельный вес - 1038.

В качестве медикаментозной терапии с 18 мая 1892 г. мальчику к гипоуглеводной диете был добавлен кодеин, замененный в дальнейшем на морфин и бикарбонат натрия, а также пилюли с высушенной и размельченной поджелудочной железой в кератиновой оболочке, которые врачи тогда называли «экстрактом» или «панкреатином».

За первые 10 дней лечения в стационаре сахар в моче снизился с 3,5 до 2,5%, удельный вес мочи - с 1038 до 1030, суточный диурез - с 4500 до 3000 мл, суточная глюкозурия - со 157 до 75 г, несколько улучшилось общее состояние.

Результат лечения был расценен как «положительный» и ребенок был выписан из стационара. Однако в домашних условиях его самочувствие ~ в течение 1 месяца ухудшилось и уже в июле 1892 г. он был репатриирован.

К 21 августа 1892 г. самочувствие мальчика продолжало прогрессивно ухудшаться: аппетит еще более снизился, жажда и диурез опять увеличились, но теперь уже до 10 литров в сутки при удельном весе мочи 1038. И в сентябре 1892 г. мальчик скончался.

Общая длительность жизни ребенка с момента клинической манифестации диабета составила всего 9 месяцев.

Тем не менее, Neville Wood пришел к заключению, что «в связи с хотя бы временным улучшением симптомов СД после перорального назначения «панкреатина», с применением алкалоидов в виде препаратов опиума, а также бикарбоната натрия, такую терапию стоит применять, так как она может увеличить продолжительность жизни больных».

В качестве комментария к описанному случаю необходимо отметить, что в конце XIX – до 20-х гг. XX века еще не было известно, что «сахароснижающее средство» из поджелудочной железы, названное после его открытия инсулином, имеет белковую природу и при пероральном приеме высущенного перемолотого органа переваривается ферментами желудка. Поэтому пилюли «панкреатина» и не могли оказать лечебного действия. Некоторое, что принципиально, временное, краткосрочное снижение диуреза, глюкозурии и небольшое субъективное улучшение самочувствия было связано, прежде всего, с фактом госпитализации, коррекцией психоэмоционального статуса за счет применения препаратов опиума, контроля диетического режима, а также приема бикарбоната натрия для снижения метаболического ацидоза.

Разумеется, после открытия инсулина подобный подход принципиально изменился.

Вообще, сама история открытия инсулина напоминает остросюжетную захватывающую драму с борьбой самолюбий, неизбежными ошибками, утратами и результатами, похожими на чудо.

Общепринято считать, что инсулин впервые был выделен в 1921 г. из поджелудочной железы собаки практикующим канадским хирургом-ортопедом Фредериком Грантом Бантиングом и его ассистентом - студентом-медиком Чарльзом Гербертом Бестом в лаборатории под руководством заведующего кафедрой физиологии Университета Западного Онтарио (г.Торонто, Канада) профессора Джона Джеймса Рикарда Маклеода.

Однако историю с приоритетом открытия инсулина нельзя назвать однозначной, так как выяснилось, что несколько безусловно выдающихся ученых при определенных обстоятельствах существенно задолго до Ф.Бантина могли стать первооткрывателями препарата.

Ф.Бантиг, принимавший участие в первой мировой войне, получил тяжелое ранение шрапнелью в правое предплечье, вернулся в Торонто и два года проработал хирургом в детской больнице. Летом 1920 г. в Лондоне (Онтарий, Канада) он открыл частную хирургическую практику. Однако, когда выяснилось, что с финансовой точки зрения затея не оправдывает себя, Ф.Бантиг принял предложение занять должность ассистента профессора-хирурга Ф. Р. Миллера в медицинской школе университета Западного Онтарио.

Поводом, заставившим Ф.Бантина заняться поиском препарата для лечения заболевания, стал трагический случай, когда его друг детства умер от СД.

Как говорил сам Ф. Бантиг в своей Нобелевской речи 15 сентября 1925 г. [5], на основную идею – получения инсулина из поджелудочной железы - его натолкнула статья профессора Медицинской школы Университета Миннесоты (США) Мозеса Баррона

«Отношение островков Лангерганса к диабету» [8]. Он прочитал ее в 2:00 31 октября 1920 года при подготовке демонстрационного материала к лекции по анатомии поджелудочной железы. Там, со ссылкой на наблюдение выдающегося русского ученого Л.В. Соболева [4], было сообщено «о случае закупорки протоков поджелудочной железы желчными камнями, приведшей к атрофии ацинозных клеток поджелудочной железы, но без развития диабета». Профессор Ф.Р. Миллер порекомендовал Ф.Бантингу обратиться к одному из виднейших учёных того времени, изучавших сахарный диабет, заведующему кафедрой физиологии профессору Дж. Маклеоду, у которого в распоряжении была экспериментальная лаборатория [9].

азмышляя о панкреатической секреции, Бантинг набросал план предварительного эксперимента для дальнейшего изучения связи между панкреатической секрецией и диабетом. 7 ноября 1920 г. в кабинете Джона Маклеода появился 28-летний Бантинг с идеей разработки препарата для лечения СД из клеток поджелудочной железы. Сначала Дж. Маклеоду, звшему о многочисленных неудачных экспериментах в этой области, задача показалась абсурдной, и он категорически отказался ее рассматривать. Но Ф.Р. Миллер смог уговорить его дать возможность начинающему ученому проверить идею [10].

Поскольку Дж. Маклеод все равно собирался летом 1921 года на 2 месяца уехать в отпуск на родину в Шотландию, то на это время он предоставил Ф.Бантингу пустующую на то время университетскую лабораторию, выделил для экспериментов 10 собак и выбрал в качестве его помощника своего научного ассистента-22-летнего бакалавра по физиологии и биохимии Чарльза Х. Беста, обладавшего навыками определения концентрации сахара в крови и в моче.

14 апреля 1921 года Бантинг и Бест начали работу в лаборатории, а 17 мая 1921 года – приступили к первому эксперименту. 14 июня 1921 г. Дж. Маклеод уехал в отпуск в Шотландию, оставив подробные инструкции, и в течение лета консультировал удаленно.

У первой группы собак удаляли поджелудочные железы и наблюдали развитие СД (повторение опытов J.Mering, O.Minkowski) [27]. У собак второй группы должны были перевязывать проток поджелудочной железы, вызывая деструкцию ацинозных клеток. Из оставшихся островков Лангерганса, экстрагированных с использованием физиологического раствора, получали вытяжку (повторение опубликованных опытов Л.В.Соболева [4], E. L. Scott [31], I.S.Kleiner [20], G.L.Zülzer [35]) для последующего ее введения собакам первой группы после развития СД с лечебной целью.

Однако быстро достигнуть результата не получалось. Когда у историков медицины появилась возможность ознакомления с дневниками записями Ф.Бантинга и Ч.Беста,

выяснилось, что «спустя два месяца после начала экспериментов из-за неопытности молодых ученых из первых 19 прооперированных собак 14 быстро умерли от потери крови или сепсиса. У большинства животных поджелудочные железы не атрофировались: оказалось, что они не перевязывали протоки поджелудочной железы, так как в первоначальной идее Бантина предполагалось, что перевязанная без протока поджелудочная железа также может служить источником инсулина» [10]. Кроме того, поскольку Д. Маклеод перед отъездом выделил для работы 10 собак, а первый положительный результат был получен только у собаки №33, пришлось решать и эту проблему, и Ф.Банting был вынужден даже распродать часть своего имущества [3].

Два месяца работы было потеряно. Но после того, как Ф.Банting понял свою ошибку и все-таки начал перевязывать именно внешнесекреторные протоки поджелудочной железы, дело быстро сдвинулось с «мертвой точки».

И, наконец, 27 июля 1921 г. Ф. Банtingом и Ч. Бестом проведено первое успешное внутривенное введение экстракта, полученного из поджелудочной железы собаки после лigationи протоков, другой панкреатоэктомированной собаке, умирающей от диабета. Введение экстракта, приготовленного, согласно инструкциям Маклеода в физиологическом растворе, уменьшило симптомы гипергликемии, снизило уровень сахара в крови, а в моче – сахар исчез. О результатах удачного эксперимента Банting написал Маклеоду 9 августа 1921 г. [17].

21 сентября 1921 г., вернувшись из отпуска Дж. Маклеод, отнесся к результатам со скепсисом и настоял на повторении эксперимента в его присутствии, который также оказался удачным.

14 ноября 1921 г. Ф. Банting доложил свои первые выводы на собрании врачей и студентов Университета Торонто.

30 декабря 1921 года Маклеод, Банting и Бест представили свое открытие на конференции Американского физиологического общества в Йельском университете. В качестве докладчика выступал Банting, к которому аудитория оказалась настроена весьма критически. Поэтому Маклеоду пришлось приложить немало усилий, чтобы сгладить неблагоприятное впечатление [19].

Не обошлось и без серьезных проблем. У Ф. Банtingа и Ч. Беста появилось непреодолимое желание ввести вытяжку человеку с СД. Но санкции на применение препарата от Дж.Маклеода получено не было из-за опасения развития побочных эффектов в связи с «загрязнением лекарственного средства», с которыми он столкнулся в 1912 г. при анализе исследований Э. Л. Скотта [19]. Поэтому для разработки экстракта поджелудочной

железы, годного для применения у человека, он привлек к работе биохимика кафедры физиологии Торонтского университета Джеймса Бертрана Коллипа.

12 декабря 1921 г. Джеймс Коллип начал работу. Достаточно быстро, с учетом личного опыта по выделению различных субстратов из органических вытяжек и опубликованных материалов его предшественников (Зульцер, Скотт, Кляйнер и др. [20,30,34,35]), он совершил прорыв в очистке экстракта. Джеймс Коллип использовал спирт в концентрации чуть более 90% для осаждения активного ингредиента, что довольно быстро привело к получению растворимого инсулина относительно высокой чистоты и в дальнейшем помогло преодолеть критическое техническое препятствие.

Кроме того, поскольку к тому времени уже было известно (Л.В.Соболев, 1901[4]), что островков Лангерганса в поджелудочной железе эмбрионов существенно больше, чем у взрослых собак, впрочем, как и у кроликов, быков, баранов, кошек, свиней и даже птиц, то можно не забивать взрослых животных для получения «антидиабетического начала». Поэтому было решено выделять инсулин из поджелудочной железы крупного рогатого скота, получаемого на бойне и, в частности, у телят.

Абсолютная уверенность Ф.Бантина в обладании уже готовым препаратом выразилась в том, что (по сообщению С.Т. Магеррамовой и соавт. (2023) [3] (со ссылкой на M.Bliss (1992 [11])), «20 декабря 1921 г. Ф.Банting втайне от своих коллег предложил своему однокласснику, страдающему диабетом, доктору Джо Гилкристу, у которого наблюдалось быстрое ухудшение состояния, выпить немного экстракта», т.е. практически повторил назначения Neville Wood 1893 года [33]. Разумеется, пероральный прием вытяжки не оказал эффекта. Представленные данные вряд ли свидетельствуют как о высокой научной эрудиции Ф.Бантина на момент совершения открытия, так и его коллегиальности.

Затем Ф. Бантигу и Ч. Бесту опять, похоже, втайне своих коллег, через врача отделения внутренних болезней больницы общего профиля г.Торонто Уолтера Кэмпбелла, удалось получить разрешение на участие в испытании «панкреатического экстракта Бантина» (W.R. Campbell, 1946) [13] от отца ребенка с тяжелым ювенильным СД, диагностированным два года назад, находившегося на госпитализации со 2 декабря 1921 года.

Итак, первым пациентом с СД, которому была сделана инъекция инсулина, полученного из поджелудочной железы теленка, стал 14-летний Леонард Томпсон.

11 января 1922 года доктор Уолтер Кэмбелл распорядился своему помощнику доктору доктору Эду Джефри ввести ребенку подкожно 15 мл «экстракта Бантина» (по 7,5 мл в каждую ягодицу).

Но первая попытка оказалась неудачной. После инъекции лишь на 25% наблюдалось снижение глюкозурии и гликемии, а также развился асептический абсцесс в одном месте инъекции [13], так как экстракт еще не был отфильтрован по дозе и недостаточно очищен (Дж. Маклеод оказался прав!).

Поэтому Дж. Маклеод в самой жесткой форме настоял на завершении работы биохимика Дж. Б. Коллипа по дополнительной очистке экстракта перед применением его у человека, хотя это и привело к серьезному конфликту с коллегами. Как сообщают M. Bliss (2007) [10] и D. Karamitsos (2011) [22], «Ф. Банting попытался наброситься с кулаками на Дж. Маклеода и Б. Коллипа и только физическое вмешательство Ч. Беста его остановило».

Б. Коллип применил фракционное осаждение гомогената с различными концентрациями спирта и другие методы очистки [14]. В дальнейшем это позволило в кратчайшие сроки (всего через 10-11 дней после первого неудачного применения препарата) получить достаточное количество очищенного инсулинсодержащего экстракта островков Лангерганса теленка, который относительно безопасно мог быть введен больному СД.

К тому же вытяжку было необходимо не только «доочистить», но и определиться с дозой вводимого препарата. Проведенные Дж. Б. Коллипом экспериментальные исследования на кроликах, начавшиеся, кстати, еще до первого введения инсулина человеку, дали возможность впервые определиться с дозированием инсулина. Согласно выработанным критериям, одна условная единица (1 Ед) инсулина, введенная в организм двухкилограммового кролика-самца после суточного голодания, должна через 2-3 часа снижать гликемию до 45 мг% (2,5 ммоль/л) [7,14]. Эта проба в дальнейшем получила название «биологической».

Перед введением второй инъекции инсулина Леонарду Томпсону Ф. Банting и Ч. Бест продемонстрировали родителям ребенка его безопасность, показательно введя себе по 10 условных единиц. Поскольку в этот раз токсических эффектов не было, 23 января 1922 г. с разрешения родителей (всего на 12-й день после первой инъекции) дополнительно очищенный и отфильтрованный по дозе препарат был введен мальчику.

Вторая инъекция инсулина оказалась весьма эффективной: заметно улучшилось самочувствие, всего за сутки гликемия снизилась с 520 mg/dl (28,9 ммоль/л.) до 120 mg/dl (6,7 ммоль/л.), суточная глюкозурия – с 72 до 9 грамм, исчезли кетоновые тела в моче, и не было побочных реакций [13]. После этого Леонард Томпсон начал получать

инсулиновтерапию на постоянной основе, которая подарила мальчику 13 лет жизни — он скончался в 27 лет от осложнений пневмонии.

Поэтому, на наш взгляд, необходимо внести уточнение: **датой начала эры практической инсулиновтерапии** необходимо считать **23.01. 1922 г.**, когда впервые была зарегистрирована высокая сахароснижающая эффективность вытяжки из поджелудочной железы теленка больному с СД.

После этого случая процесс внедрения инсулина в широкую клиническую практику с «легкой руки» Ф.Бантина получил стремительное развитие: уже с весны 1922 г. после открытия собственной частной клиники он начал активно применять инсулин для лечения больных СД на систематической основе, очень быстро перешагнув границы Канады.

Сначала Ф.Банting назвал препарат «ислетином» (от англ. islet – островок), но по настоянию Джона Маклеода был переименован в «инсулин» (от лат. insula – островок), так как еще в 1909 году бельгиец Jan de Meyer и в 1916 году англичанин Edward A. Sharpy-Schaefer предложили это название для тогда еще не найденного «противодиабетического вещества в поджелудочной железе» [29].

Пришло время подводить итоги проведенных исследований.

3 мая 1922 г., представлявший группу исследователей Дж. Маклеод, сделал научную презентацию на заседании Ассоциации американских врачей, где объявил международному медицинскому сообществу, что они открыли противодиабетическое средство - инсулин.

14 ноября 1922 г. Ф. Банting доложил результаты исследований на заседании клуба «Физиологического журнала» университета Торонто (Канада), а 20 декабря 1922 г.- теперь уже триумфально - на заседании Американского физиологического общества Йельского университета в Нью-Хевене (США).

В 1922 году были опубликованы первые систематизированные данные о применении инсулина для лечения диабета у человека как самими авторами открытия [6,7], так и Элиотом Джослином - первым врачом в Соединенных Штатах, специализировавшимся на диабете [18]. О серьезном конфликте Ф.Бантина и Дж.Маклеода, связанном с приоритетом открытия инсулина, свидетельствует факт, что в одной из первых публикаций применения препарата [6] фамилия фактического руководителя исследования отсутствует.

В кратчайшие сроки Ф.Банting, С.Бест, Дж.Коллип (опять же без Дж.Маклеода) получили патент на препарат инсулина и технологию его производства, права на который они передали Университету Онтарио за условные 1\$ каждому [19].

5 октября 1923 года фармацевтической компанией «Eli Lilly and Company» (США) было начато полномасштабное промышленное производство инсулина.

Открытие инсулина оказалось настолько актуальным и востребованным, что уже 25 октября 1923 года (всего через 22 месяца после первого эффективного применения инсулина для лечения больного СД) Д. Маклеоду и Ф. Бантигу была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине. Это был первый и единственный случай, когда работа ученых заслужила столь скорого признания.

Однако, общая картина сложного пути к открытию инсулина была бы не полна без упоминания о колоссальной работе исследователей-предшественников.

В 1869 году немецкий анатом и гистолог Лангерганс выявил, что поджелудочная железа содержит анатомические образования, которые не имеют прямой связи с протоком» [23]. В 1877 году по инициативе французского врача Этьена Лансера они были названы «клеточными островками Лангерганса» или «инсулатами» [22].

В 1892 году ученые Джозеф фон Мерринг и Оскар Минковский довольно успешно лечили депанкреатизированную собаку с диабетом подкожными пересадками фрагментов ее собственной поджелудочной железы [26].

В 1893 году французский врач Эдуард Гедон [16] в Монпелье также выполнил тотальную панкреатэктомию собаке и пересадил под кожу небольшую ее часть. Диабет развился только после удаления трансплантата. В 1913 году Джон Маклеод привел этот эксперимент как наиболее убедительное доказательство внутренней секреции поджелудочной железы в своей фундаментальной монографии «Патологическая физиология сахарного диабета» [26].

В декабре 1893 года Патрик Вильямс и Вильям Харсант в Бристольском королевском лазарете провели ксенотрансплантацию фрагментов поджелудочной железы овцы в подкожную клетчатку груди и брюшной полости 13-летнего пациента, умирающего от диабетического кетоацидоза. Они отметили временное снижение глюкозурии, прежде чем ксенотрансплантат отторгся и через 3 дня мальчик умер [32].

Но особый интерес, на наш взгляд, представляют результаты исследований российского физиолога Л.В.Соболева, французского физиолога Марселя Эжена Глея, румынского физиолога и врача Николае Паулеску, американских ученых Эрнеста Лаймана Скотта и Исаэля Саймона Кляйнера, а также немецкого врача Георга Людвига Зульцера, которые при определенных обстоятельствах могли бы стать первооткрывателями инсулина.

В 1901 году российский ученый Л.В.Соболев, работавший в лаборатории военно-медицинской академии Санкт-Петербурга Нобелевского лауреата И.П. Павлова, в своей докторской диссертации [4], сделал принципиально важный вывод: «сахарный диабет вызывается отсутствием противодиабетического вещества, которое инактивируется

пищеварительными ферментами поджелудочной железы при ее разрушении». Кстати, он же первым предложил использовать железы животных для получения лекарства против диабета.

В 1905 году Марсель Глей также сделал опыт с собакой. Но он не перевязывал протоки поджелудочной железы, а вводил в них масляный раствор, что по механизму развития инволюции ацинозной ткани не имеет принципиального отличия от более ранних наблюдений Л.В.Соболева, так как исход при этом идентичен: экзокринная часть железы атрофируется, а островки Лангерганса остаются неповрежденными и диабет не развивается. После этого М.Э. Глей получал экстракт из атрофированной железы, который он вводил собаке с удаленной поджелудочной железой. И собака не умирала, пока ей вводили экстракт [1]. Получается, что Ф. Бантиng и Ч. Бест просто повторили эти эксперименты, хотя данных исследований М.Э.Глея они не могли знать.

Если бы М.Э.Глей довел исследования до логического завершения, то он мог бы стать общепризнанным автором способа лечения СД за 17 лет до официального открытия инсулина. Но работа была остановлена, а полученные данные запечатаны в конверт и в феврале 1905 года переданы на хранение Парижскому биологическому обществу. О своем открытии Э.Глей заявил только в 1923 г. после присуждения Нобелевской премии Дж. Маклеоду и Ф. Бантиngу и даже попытался оспорить их приоритет.

Среди многих исследователей экстрактов поджелудочной железы одним из самых выдающихся является немецкий ученый Г.Л. Зульцер.

Еще в 1900 году он экспериментировал со спиртовыми экстрактами внутреннего секрета поджелудочной железы у кроликов и собак [9,35]. После получения обнадеживающих результатов, Г.Л. Зульцер назвал свое терапевтическое вещество производства фармацевтической компании «Schering» «Акоматол» и в 1906 году в частной клинике в Берлине ввел экстракт находящемуся в коматозном состоянии 50-летнему больному диабетом, затем повторил инъекцию на следующий день. Пациент продемонстрировал явное клиническое улучшение, но продолжить лечение не удалось, так как экстракта больше не было в наличии [36].

В 1908 г. Г. Зульцер ввел спиртовой экстракт поджелудочной железы шести больным СД и получил положительный эффект, причем в одном случае тяжелый СД даже удалось полностью скомпенсировать [36]. Но последующее применение экстракта у людей, помимо устранения симптомов диабета, было связано с такими побочными реакциями, как рвота, лихорадка и, в некоторых случаях, даже судороги [9], то есть с позиции современных знаний

— это были проявления интоксикации за счет загрязнения препарата балластными веществами и гипогликемии.

11 марта 1909 г. ему был выдан патент № 8514 на «производство препарата поджелудочной железы». Г.Зульцер продолжил свои эксперименты и получил новый экстракт от компании «Hoffman - La Roche», а 28 мая 1912 года еще один патент № 1027790 в США, Германии и Великобритании уже «на использование экстракта поджелудочной железы», то есть для лечения СД [37]. К сожалению, методику получения препарата ученый сохранил в тайне. Он продолжал экспериментировать до 1914 года, пока не вступил в армию из-за начала 1-й мировой войны. В 1923 г. он, как и М.Э. Глей, также официально заявлял свои права на открытие инсулина. И, в общем-то, не без оснований.

В 1911-1912 гг магистрант-физиолог медицинского факультета Чикагского университета (США) Эрнест Лайман Скотт (Ernest Lyman Scott) также использовал собак с хирургически поврежденной поджелудочной в качестве животных моделей для выделения гипотетического антидиабетического «активного начала». Затем он вводил водный экстракт поджелудочной железы собакам с диабетом после удаления поджелудочной железы и отмечал «некоторое уменьшение глюкозурии». Э. Скотт весьма справедливо считал, что именно ферменты внешней секреции могут нести ответственность за неудачи в получении эффективного сахароснижающего экстракта из островков Лангерганса [30,31]. Поэтому он, также как ранее Л.В.Соболев и, в дальнейшем, Фредерик Бантиг, перевязывал проток поджелудочной железы, чтобы атрофировать ацинозную ткань, отвечающую за внешнюю секрецию, с последующим получением из нее водной эмульсии. Но и это его не удовлетворило. В конце концов, для получения вытяжки он попробовал использовать, кроме водной, спиртовую экстракцию, которую в дальнейшем применили Джеймс Коллип и его группа [14].

Поскольку добиться получения эффективной сахароснижающей вытяжки ему не удавалось, он, также как в 1920 г. Ф.Бантиг, в 1912 году обратился за советом к профессору физиологии из Торонто Дж.Р. Маклеоду, который заявил Скотту, что выделить субстрат внутренней секреции невозможно по целому ряду причин [9,10,20]:

1. Внешняя секреция *in vitro* (т.е. из удаленной поджелудочной железы) в процессе выделения разрушает внутреннюю секрецию (как оказалось в дальнейшем, при правильной экстракции инсулина, далеко не всегда!).

2. Вероятно, нет резервов внутренней секреции, которые можно было бы изолировать (т.е. нечего и выделять!?).

3. Внутренняя секреция поджелудочной железы находится в неактивном состоянии и, вероятно, активизируется в крови (еще одна принципиальная ошибка!).

К сожалению, Э.Скотт, в отличие от Ф.Бантина, оказался менее настойчивым, доверился авторитетному мнению крупного ученого и прекратил исследования [20], но в 1923 г. все-таки попытался оспорить приоритет на открытие инсулина [31].

Румынский профессор Медицинской школы Бухареста Н. К. Паулеску продвинулся еще дальше. Он много лет работал во Франции и еще с 1899 года искал в поджелудочной железе «агент для лечения СД».

В 1912 г. он проанализировал клиническо-биохимические изменения у больных диабетом и у собак после панкреатэктомии, характеризовавшиеся гипергликемией, глюкозурией, изменениями липидного и белкового обменов, а в 1916 году он начал эксперименты с водным экстрактом поджелудочной железы животных, который внутривенно вводили собакам, страдающим диабетом.

Результаты уже первых опытов показали: «Экстракт поджелудочной железы, введенный в периферическую вену, вызывает уменьшение и даже временное подавление диабетической гипергликемии, которая может сменяться гипогликемией, а также уменьшение или даже временное подавление глюкозурии...».

Н.К. Паулеску считал, что открытый им новый гормон, который он назвал «Панкреин» является ключевым элементом в лечении диабета [12].

Н.К. Паулеску заключил так: «Это открытие, проливающее яркий свет на патогенез диабета, дает нам также ключ к лечению этого синдрома», что, безусловно, справедливо. Получается, что Н.К. Паулеску понял, что совершил открытие и даже оформил патент. Однако он прекратил исследования, так как организовал радикальную политическую партию в Румынии и также как Эжен Глей и Э.Скотт вспомнил о них только в 1923 г., ссылаясь на свои более ранние, чем Ф.Банting с соавт. публикации в авторитетных французских медицинских журналах [27,28]. Он тоже попытался оспорить приоритет на открытие инсулина.

В 1915 году американский физиолог Исаэль Саймон Кляйнер в Институте Рокфеллера (США) одним из первых в мире продемонстрировал именно гипогликемическое действие водной эмульсии, полученной из поджелудочной железы собак у других собак, подтвержденное измерением уровня глюкозы в крови [19]. В 1919 году он показал, что «медленное внутривенное введение водной эмульсии поджелудочной железы приводит к заметному, хотя и временному снижению гликемии и глюкозурии у собак с диабетом». И

оказался прав в том, что «незначительные лихорадочные реакции, вероятно, были связаны с белковым импрегнированием эмульсии» [20].

В заключении необходимо отметить стремительные темпы достижения Ф.Бантигом и Ч.Бестом положительных результатов: всего 2,5 месяца от начала экспериментов на собаках до получения эффективного сахароснижающего экстракта, да еще с предварительно совершенными методическими ошибками; около 1 месяца до получения годного для применения у человека по чистоте и оттитрованного по дозе препарата; всего 6 месяцев от начала экспериментов на собаках до первого удачного применения инсулина у человека с СД и менее 2-х лет до начала полномасштабного промышленного производства инсулина.

Оскар Минковский объяснил исторический триумф Ф.Бантига и Ч.Беста «параллельными открытиями: возможностью измерения уровня глюкозы в крови, неограниченным запасом экстракта поджелудочной железы, незнанием причин токсичности получаемой вытяжки, что сделало их более смелыми и решительными. Кроме того, исследователи в Торонто действовали быстрее и эффективнее» (Malaise W. J., 1973) [12].

Таким образом, открытие инсулина является ярчайшим примером сложности, а иногда парадоксальности и даже противоречивости научного процесса. Неординарный молодой ученый со сложным характером Фредерик Грант Банting именно за счет своих, прежде всего, деловых качеств и, главное, напористости, а также с помощью выдающихся коллег (руководителя исследования Джона Р. Маклеода, автора технологии получения годного для применения препарата у человека Джеймса Бертрана Коллипа, а также благодаря технической и моральной поддержке его ассистента Чальза Беста) иногда даже вопреки некоторым научным предпосылкам того времени смог в кратчайшие сроки довести проект получения и применения инсулина для лечения СД 1 типа до практической реализации.

Список использованной литературы

1. Глей, Эжен. Основные проблемы эндокринологии / Э. Глей; Пер. с франц. П. М. Альперина; Под ред. М. Я. Серейского. - [Москва; Ленинград: Гос. изд-во], 1930 (М. : тип. "Красный пролетарий"). - 166 с.
2. Дедов И.И., Фадеев В.В. Введение в диабетологию : Рук. для врачей / И. И. Дедов, В. В. Фадеев. - Москва : Берег, 1998. - 199 с.
3. Магеррамова С.Т., Одарченко А.С., Эль-Тарави Я.А., Эрикенова Д.К., Шестакова М.В. К 100-летию нобелевской премии «За открытие инсулина». Сахарный диабет. 2023;26(2):203-210. <https://doi.org/10.14341/DM13012>.
4. Соболев Л.В. К морфологии поджелудочной железы при перевязке ее протока при диабете и некоторых других условиях. Диссертация на соискание доктора медицины. С-Петербург, 1901.

5. Banting Frederick G.– Nobel Lecture – Nobel Prize.org.
6. Banting F.G., Best C.H., Collip J.B., Campbell W.R., Fletcher A.A. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus: preliminary report. *Can. Med. Assoc. J.* 1922; 12: 141-146.
7. Banting, F. G.; Best, C. H.; Collip, J. B.; Campbell, W. R.; Fletcher, A. A.; MacLeod, J. J. R.; Noble, E. C. (April 1922). "The Effect Produced on Diabetes by Extracts of Pancreas". University of Toronto Libraries: The Discovery and Early Development of Insulin. Washington, D.C.: Association of American Physicians.
8. Barron, Moses. The relation of the Islets of Langerhans to Diabetes, *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, Volume 31, no. 5, November, 1920. Retrieved 8 August 2014.
9. Bliss M. *The discovery of insulin*. University of Chicago Press, Chicago, IL 1982.
10. Bliss M. Who discovered insulin? *Physiol Behav.* 1986; 1: 31-36.
11. Bliss M. *Banting: A Biography*. University of Toronto Press; 1992.
12. Bliss, Michael (2007). *The Discovery of Insulin* (25th anniversary ed.). Chicago: University of Chicago Press. p. 21.
13. Campbell W.R. The first Clinical Trial of Insulin. *American Diabetes Proceedings*, 6 (1946), pp. 101-102
14. Collip J.B. The original method as used for the isolation of insulin in semipure form for the treatment of the first clinical cases. *J. Biol. Chem.* 1923; 55.
15. Ionescu-Tirgoviste C., Buda O., Paulescu N.C. Nicolae Constantin Paulescu: the first explicit description of the internal secretion of the pancreas // *Acta Med Hist Adriat* - 2017 - Vol15 - N2 - p.303-322; PMID:29402120.
16. Hedon E. *Diabète pancréatique*. Travaux de physiologie. Paris: O. Doin, 1898.
17. Hegele R.A., Maltman G.M. Insulin's centenary: the birth of an idea. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8(12): 971-977. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30337-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30337-5)
18. Joslin E.P. Pancreatic extract in the treatment of diabetes. *Boston Med Surg J.* 1922; 186: 654.
19. Karamitsos Dimitrios. The story of insulin discovery *Diabetes Research and Clinical Practice* 93 August 2011. Suppl 1(Suppl 1):S2-8. DOI:10.1016/S0168-8227(11)70007-9.
20. Kleiner I.S., Meltzer S.J. Retention in the circulation of dextrose in normal and depancreatized animals, and the effect of an intravenous injection of an emulsion of pancreas upon this retention. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1915; 1: 338-341.
21. Kleiner I.S. The action of intravenous injections of pancreas emulsions in experimental diabetes. *Am. J. Physiol.* 1919; 29:306–10.
22. Lancereux E. Le diabète maigre: ses symptomes son evolutions, son prognostic et son traitement. *Union Méd Paris.* 1880;20:205–11.
23. Langerhans P. Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse (dissertation). Berlin: Gustave Lange; 1869.
24. Malaisse W. J. In: *Diabetes : Proceedings of the 8th Congress of the International Diabetes Federation, Brussels, July 15-20, 1973* Hardcover – January 1, 1974.
25. Macleod John J. R. «*Diabetes: Its pathological physiology*». London EDWARD ARNOLD NEW YORK: LONGVANS GREEN&CO.-1913.- 224 P.

26. Mering J., Minkowski O. Diabetes mellitus nach Pankreasextirpation. Archiv Exp Pathol Pharmakol. 1890;26(5–6):371–87. doi:10.1007/BF01831214. S2CID 3115269.
27. Paulesco N.C. Recherche sur le rôle du pancréas dans l'assimilation nutritive. Arc Int Physiol 1921;17:85–109.
28. Paulescu N. Action de l'extrait pancréatique injecté dans le sang, chez un animal diabétique. C R Séances Soc Biol Fil. 1921; 85: 555-559.
29. Sharpey-Schafer E.A. The Endocrine Organs. London: 1916.
30. Scott, Ernest Lyman (January 1, 1912). «On the influence of intravenous injections of an extract of the pancreas on experimental pancreatic diabetes». University of Toronto Libraries: The Discovery and Early Development of Insulin. Boston, MA: American Journal of Physiology.
31. Scott E.L. Priority in discovery of a substance derived from the pancreas, active in carbohydrate metabolism. JAMA. 1923; 81: 1303-1304.
32. Watson-Williams P. Notes on diabetes treated with extract and by grafts of sheep's pancreas. Br. Med. J. 1894;2:1303–4.
33. Wood N. The Treatment of Diabetes by Pancreatic Extracts. Br. Med. J. 1893;1:64.
34. Zuelzer G. Experimentelle Untersuchungen Über den Diabetes. Berlin Klin Wochenschr. 1907;44: pp.474–475.
35. Zuelzer G. Ueber Versuche einer spezifischen Fermenttherapie des Diabetes. Zeitschrift für experimentell pathologie und therapie, (1908), pp. 307-318.
36. Zuelzer, Georg (1909). «Ueber Versuche einer spezifischen fermenttherapie des diabetes». University of Toronto Libraries: The Discovery and Early Development of Insulin (in German). Berlin: Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie.

Сведения об авторах статьи:

Давыдович Михаил Григорьевич - д.м.н., руководитель Центра эндокринологии БГМУ. Башкирский государственный медицинский университет, г.Уфа, ул. Ленина 3. E-mail:davydovich-ufa@mail.ru

Вербицкая Полина Евгеньевна - студентка Башкирского государственного медицинского университета, г.Уфа, ул. Ленина 3.

УДК 547.541.2.

Исмаилова С.В., Мамедбейли Э.Г., Эфендиева К.М.

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СВОЙСТВА ЛОНГИФОЛЕНА

Институт Нефтехимических процессов имени акад. Ю.Г. Мамедалиева
Министерства Науки и Образования, Азербайджанская Республика

Лонгифолен представляет собой распространенный сесквитерпен и является маслянистым жидкогообразным углеводородом, встречающимся в основном в высококипящей фракции некоторых сосновых смол. Его название происходит от вида сосны, из которого было выделено это соединение. Это трициклическая хиральная молекула. Энантиомер, обычно встречающийся в соснах и других высших растениях, демонстрирует положительное оптическое вращение $+42,73^\circ$. Другой энантиомер (оптическое вращение $-42,73^\circ$) в небольших количествах встречается в некоторых грибах и печеночниках.

Ключевые слова: лонгифолен, хиральные молекулы, сосновые смолы, сесквитерпены

Ismailova S.V., Mammadbayli E.H., Efendiyeva K.M.

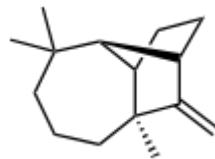
BIOLOGICALLY ACTIVE PROPERTIES OF LONGIFOLENE

Institute of Petrochemical Processes named after academician Yu.H. Mammadaliyev
Ministry of Science and Education Republic of Azerbaijan

Longifolene is a common sesquiterpene and is an oily liquid hydrocarbon occurring primarily in the high-boiling fraction of some pine resins. Its name comes from the pine species from which the compound was isolated. It is a tricyclic chiral molecule. The enantiomer commonly found in pines and other higher plants exhibits a positive optical rotation of $+42.73^\circ$. The other enantiomer (optical rotation -42.73°) occurs in small amounts in some mushrooms and liverworts.

Keywords: longifolene, chiral molecules, pine resins, sesquiterpenes

Лонгифолен является одним из двух наиболее распространенных ароматических компонентов чая Лапсанг Сушонг, поскольку чай коптится на сосновых дровах.



лонгифолен

Он обладает высокой биологической активностью и в представленной работе нами рассмотрены наиболее важные результаты исследований в этой области. Так, противогрибковая активность лонгифолена и продуктов его автоокисления была исследована с использованием пяти грибов: *Trametes versicolor*, *Lenzites betulinus*, *Gloeophyllum trabeum*, *Trichoderma virens* и *Rhizopus oryzae*. Лонгифолен показал очень слабую или нулевую противогрибковую активность против любого из грибов [1]. Его продукты автоокисления, лонгикамфенилол, лонгифолиевая кислота, оксид лонгифолена и лонгифолен-гидроксикетон,

показали противогрибковую активность. В частности, лонгифолиевая и изолонгифолиевая кислоты демонстрируют сильную противогрибковую активность. Продукты автоокисления лонгифолена могут обладать несколькими экономически выгодными биоактивностями.

В работе [2] двенадцать новых первичных аминокарбоксилатов, полученных из лонгифолена, были синтезированы и оценены на гербицидную активность. Структуры названных соединений были подтверждены с помощью инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье, ядерного магнитного резонанса (ЯМР) ^1H , ЯМР ^{13}C и масс-спектрометрии высокого разрешения. Результаты показали, что все синтезированные соединения проявили более высокую гербицидную активность, чем соответствующие карбоновые кислоты, участвующие в реакции, и коммерческий гербицид глифосат; некоторые из них даже обладали показателями ингибирования 100% против *Lolium multiflorum Lam.* и *Brassica campestris* при низких концентрациях (0,039–0,313 ммоль/л). Более того, структурные факторы, включая типы карбоксилатов и длину углеродной цепи, оказали большое влияние на гербицидную эффективность. Гербицидная активность дикарбоксилатов была аналогична или намного выше, чем у соответствующих монокарбоксилатов и глифосата. Кроме того, соединение оказалось наиболее активным кандидатом против роста корней и побегов *L. multiflorum Lam.* и *B. campestris* с полумаксимальными ингибирующими концентрациями (IC_{50}) около 0,010 и 0,023 ммоль/л. Эта работа показала, что эти приготовленные соединения имеют большой потенциал для использования в качестве высокоэффективных ботанических гербицидов, используемых в низких дозах.

Семнадцать новых соединений 2-(5-амино-1-(замещенный сульфонил)-1Н-1,2,4-триазол-3-илтио)-6-изопропил-4,4-диметил-3,4-дигидронафталин-1(2Н)-она были синтезированы из распространенного и естественно возобновляемого лонгифолена, и их структуры были подтверждены с помощью FT-IR, ЯМР и ESI-MS [3]. Цитотоксичность синтезированных соединений *in vitro* была оценена с помощью стандартного анализа МТТ против пяти линий раковых клеток человека, а именно T-24, MCF-7, HepG2, A549 и HT-29. В результате соединения проявили лучшую и более широкий спектр противораковой активности против почти всех протестированных линий раковых клеток, чем положительный контроль, 5-FU.

Отмечается [4], что с древних времен *Chrysopogon zizanioides* использовался как традиционное лекарственное растение для лечения многочисленных заболеваний, но ни его форма растительного экстракта, ни его фитокомпоненты не были полностью изучены. Имея это в виду, настоящее исследование было разработано для выделения и структурной

характеристики одного из его химических компонентов и оценки его цитотоксического потенциала. Поэтому был приготовлен этанольный экстракт корней и подвергнут колоночной хроматографии с использованием растворителей различной полярности. Полученное чистое соединение было охарактеризовано с использованием различных хроматографических и спектроскопических методов, таких как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), углеродный и протонный ядерный магнитный резонанс (ЯМР) и жидкостная хроматография-масс-спектроскопия (ЖХ-МС), и идентифицировано как лонгифолен. Это соединение было оценено на предмет его цитотоксического потенциала с использованием анализа МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия бромид) на линии клеток рака простаты (DU-145), полости рта (SCC-29B) и нормальной линии клеток почек (клетки Vero), принимая доксорубицин в качестве стандартного препарата. Полученные результаты показали, что лонгифолен обладает цитотоксическим потенциалом против линий клеток рака простаты ($IC_{50} = 78,64$ мкг/мл), а также полости рта ($IC_{50} = 88,92$ мкг/мл) с наименьшей токсичностью в здоровых клетках Vero ($IC_{50} = 246,3$ мкг/мл) по сравнению с доксорубицином. Таким образом, это первичное поисковое исследование лонгифолена продемонстрировало его цитотоксическую активность наряду с широкими пределами безопасности в здоровых клеточных линиях, что дает основание предположить, что соединения обладают некоторой способностью различать раковые клетки и здоровые клетки.

Сукцинатдегидрогеназа (SDH), присутствующая во внутренней митохондриальной мембране, является важным целевым ферментом для разработки фунгицидов типа ингибиторов SDH [5]. Используя SDH в качестве целевого фермента, были разработаны и синтезированы 22 новых диацилгидразиновых соединения, полученных из лонгифолена, с использованием возобновляемого природного продукта лонгифолена в качестве исходного материала. Их структуры были подтверждены с помощью ИК, ^1H ЯМР, ^{13}C ЯМР, электрораспылительной масс-спектрометрии и элементного анализа. Была предварительно оценена противогрибковая активность целевых соединений *in vitro*. В результате некоторые из них показали лучшую или сопоставимую противогрибковую активность, чем у коммерческого фунгицида хлороталонила, в котором соединение имело показатели ингибирования 97,5, 80,5, 72,1 и 67,1% против *Physalospora piricola*, *Colletotrichum orbiculare*, *Alternaria solani* и *Gibberella zeae* соответственно, представляя превосходную и широкоспектральную активность, которая заслуживает дальнейшего изучения. Кроме того, была установлена разумная и эффективная трехмерная модель количественной связи структура-активность. Была обнаружена значительная положительная корреляция между противогрибковой активностью и энергией связывания на основе стыковки,

проанализированной с использованием алгоритма ранговой корреляции Спирмена. Кроме того, имитационная схема связывания целевых соединений с SDH была исследована с помощью исследования молекулярной стыковки. Также диацилгидразиновые и фенольные группы целевых соединений были предложены в качестве потенциальных фармакофоров с помощью пограничного молекулярно-орбитального анализа.

В поисках новых противогрибковых агентов из природных возобновляемых ресурсов биомассы были синтезированы двадцать два соединения тетралоноксима эфира, полученные из (E)-лонгифолена [6]. Их структуры были подтверждены с помощью ИК, ^1H -ЯМР, ^{13}C -ЯМР, ESI-MS и элементного анализа. Предварительная оценка противогрибковой активности *in vitro* показала, что при концентрации 50 мкг/мл восемь целевых соединений проявили лучшую противогрибковую активность, чем положительный контрольный коммерческий фунгицид хлороталонил против *Gibberella zaeae*, в котором соединение показало превосходную степень ингибирования 85,6% против *Fusarium oxysporum f. sp. Cucumerinu*, а другое соединение проявило хорошую и широкую спектральную противогрибковую активность. Кроме того, было проведено предварительное трехмерное количественное исследование зависимости структуры от активности (3D-QSAR) методом CoMFA для ингибирующей активности целевых соединений с ароматическими заместителями R против *G. zaeae*, и была создана разумная и эффективная модель 3D-QSAR ($r_2=0,992$, $q_2=0,523$).

В поисках новых противораковых препаратов было разработано и синтезировано двадцать одно новое тетралиновое конденсированное N-ацилпиразольное соединение, полученное из возобновляемого природного продукта лонгифолена [7]. Их структуры были охарактеризованы с помощью FT-IR, ЯМР, HRMS и рентгеновской монокристаллической дифракции. Антипролиферативная активность целевых соединений *in vitro* была оценена методом метилтиазолилдифенилтетразолия бромида (MTT). В результате некоторые из целевых соединений показали лучшую антипролиферативную активность, чем положительный контроль фторурацил (5-FU). Среди них 4-(7-изопропил-5,5-диметил-4,5-дигидро-2Н-бензо[g]индазол-2-карбонил)бензонитрил (6r) ($R=p\text{-CNC}_6\text{H}_4$) имел IC_{50} 4,97 мкмоль/л против клеток SW480 (клетки рака толстой кишки человека), а (7-изопропил-5,5-диметил-4,5-дигидро-2Н-бензо[g]индазол-2-ил)-(4-нитрофенил)метанон (6q) ($R=p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$) имел IC_{50} 8,02 мкмоль/л против клеток MCF-7 (клетки рака молочной железы человека), демонстрируя значительную антипролиферативную активность. Соединение 6q ($R=p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$) показало хорошую и широкий спектр антипролиферативной активности с IC_{50} 10,97, 11,95, 19,78, 20,15 и 23,45 мкмоль/л против клеток MCF-7, MGC-803 (клеточная линия рака желудка человека), НерG2 (клетки гепатоцеллюлярной карциномы человека), Hela

(клетки рака шейки матки человека) и A549 (клетки аденокарциномы легких человека) соответственно. Кроме того, связь между структурами и их антитролиферативной активностью была исследована с помощью установленной модели 3D-количественной структуры-активности (3D-QSAR) ($r_2=0,986$ и $q_2=0,631$), а режим взаимодействия между целевыми соединениями и *Survivin* также был смоделирован с помощью молекулярной стыковки.

Двадцать два новых производных лонгифолена дифенилового эфира-карбоновой кислоты были синтезированы из возобновляемых ресурсов биомассы лонгифолена, и их структуры были подтверждены с помощью FT-IR, ^1H ЯМР, ^{13}C ЯМР и HRMS [8]. Предварительная оценка противогрибковой активности *in vitro* показала, что соединение показало показатели ингибирования 85,9%, 82,7%, 82,7% и 81,4% против *Alternaria solani*, *Cercospora arachidicola*, *Rhizoctonia solani* и *Physalospora piricola* соответственно, а другое соединение обладало показателями ингибирования 80,7%, 80,4% и 80,3% против *R. solani*, *C. arachidicola*, *P. piricola* соответственно, демонстрируя превосходную и широкую спектральную противогрибковую активность. Кроме того, эти соединения показали значительную противогрибковую активность с показателями ингибирования 81,2% и 80,7% против *A. solani* соответственно. Между тем, с помощью метода CoMFA был установлен разумный и эффективный режим 3D-QSAR ($r_2 = 0,996$, $q_2 = 0,572$). Кроме того, были приготовлены и охарактеризованы комплексы загрузки лекарств 7b/MgAl-LDH. Также было исследовано их поведение контролируемого высвобождения, зависящее от pH. В результате комплекс 7b/MgAl-LDH-2 продемонстрировал превосходную эффективность контролируемого высвобождения в воде/этаноле (10:1, об.:об.) и при pH 5,7.

В работе [9] двенадцать новых производных амида ω -аминометиллонгифолена были были синтезированы и охарактеризованы. Межмолекулярные контакты и взаимосвязь структура-свойство для синтезированных соединений были выполнены с использованием двумерных отпечатков пальцев и метода поверхности Хиршфельда. Кроме того, химическая реакционная способность и геометрические характеристики целевых соединений были исследованы с использованием метода теории функционала плотности (DFT). Исследования молекулярного докинга были проведены для изучения взаимодействий между соединениями и сортазой A (SrtA) из *S. aureus*, карбоксиконцевым доменом колицина E5 (E5-CRD) и серин/ треониновой фосфатазой Z1 (PPZ1) из *C. albicans*, соответственно, а также вместе с их биологической активностью. Результаты стыковки синтезированных соединений показали различную эффективность связывания и ингибирующее действие на *S. aureus*, *E. coli* и *C. albicans*. Кроме того, предварительный анализ antimикробной активности показал, что

соединения проявили сопоставимую или превосходящую антибактериальную активность против *S. aureus*, *B. subtilis* и *K. pneumoniae* по сравнению с рифампицином со значениями минимальной ингибирующей концентрации (МИК) от 0,488 до 0,977 мкг/мл. Кроме того, были также оценены абсорбция, распределение, метаболизм и выведение (ADME) и свойства лекарственного сходства синтезированных производных.

Целевое соединение ω -аминометиллонгифолен было синтезировано из ω -хлорметиллонгифолена синтезом Габриэля через промежуточное N-замещенное производное фталимида [10]. Структуры соединений были подтверждены масс-спектром высокого разрешения (HRMS), инфракрасной Фурье-спектроскопией (FT-IR), ядерным магнитным резонансом ^1H (^1H NMR), ядерным магнитным резонансом ^{13}C (^{13}C NMR) и монокристаллической рентгеновской дифракцией (SC-XRD). Абсолютная конфигурация целевого соединения была выведена из кристаллической структуры синтезированного соединения. В реакции гидролиза выход целевого продукта может быть улучшен, а процесс разделения и очистки может быть упрощен путем добавления гидроксида натрия и условий гидразинолиза с обратным холодильником при нагревании без растворителя. Результаты однофакторного эксперимента показали, что при оптимальных условиях гидролиза гидразина n(гидрата гидразина) : n(соединение 4)=23:1, 5 г 10% раствора гидроксида натрия и времени реакции 6 ч при температуре реакции 120°C, выход и чистота соединения могут быть достигнуты 94,1% и 99,98% соответственно. Результаты анализа антибактериальной активности *in vitro* показали, что соединение может значительно ингибировать рост четырех бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*) и трех грибов (*Candida albicans*, *Candida tropicalis* и *Aspergillus niger*). Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) составили 1,95, 1,95, 7,81, 3,91, 3,91, 1,95 и 15,63 мг/л соответственно. Среди них целевое соединение продемонстрировало более сильную ингибирующую активность против *C. albicans* и *C. tropicalis*, чем положительный контроль кетоконазол.

Таким образом, можно заключить, что лонгифолен — это встречающийся в природе трициклический сесквитерпен, широко используемый во многих различных областях. До сих пор этот ценный терпен в основном производился из высококипящей фракции некоторых сосновых смол [11]. Микробное производство может быть многообещающей альтернативой извлечению из природных растительных источников. Авторы работы представляют стратегию метаболической инженерии для сборки биосинтетического пути для производства лонгифолена в *Escherichia coli*. *E. coli* была преобразована для производства лонгифолена путем гетерологической экспрессии кодон-оптимизированной лонгифолен-синтазы из *Picea*

abies. Увеличение метаболического потока к фарнезилпирофосфату (FPP) различными FPP-сингазами привело к 1,8-кратному увеличению производства лонгифолена. Дополнительное увеличение производства лонгифолена (до 2,64 мг/л) было достигнуто путем введения экзогенного мевалонатного пути. В условиях подпитки наиболее эффективный штамм смог произвести 382 мг/л лонгифолена в биореакторе объемом 5 л. Эти результаты продемонстрировали возможность производства лонгифолена путем микробной ферментации и могут послужить основой для создания более надежных штаммов в будущем.

Показано [12], что триметилсилиловый еноловый эфир, полученный из камфоры, подвергается внутримолекулярной реакции Мукаямы с образованием трициклического кетона, который может служить ключевым промежуточным продуктом в новом энантиоспецифическом синтезе лонгиборнеола и лонгифолена.

Исследования по изучению биологической активности лонгифолена также рассматривались в работах {13-15}.

Таким образом, лонгифолен и его производные обладают высокой биологической активностью, и прежде всего следует отметить, их противогрибковую и противораковую активности.

Список использованной литературы

- 1.Mukai A., Takahashi K., Ashitani K. Antifungal activity of longifolene and its autoxidation products // European Journal of Wood and Wood Products. – 2018. – Vol. 76. – N 3. – pp. 1281-1289
- 2.Huang Y., Pingping L., Hongyun L., Daoshan H. Longifolene-Derived Primary Amine Carboxylates for Sustainable Weed Management: Synthesis and Herbicidal Activity // Journal of Agricultural Food Chemistry. – 2024. – Vol. 72. – N 31. – pp. 17219-17228
- 3.Xia-Ping Zh., Lin G., Duan W., Qing M. Synthesis and Antiproliferative Evaluation of Novel Longifolene-Derived Tetralone Derivatives Bearing 1,2,4-Triazole Moiety // Molecules. – 2020. – Vol. 25. – N 4. – pp. 986-991
- 4.Grover M., Behl T., Virmani T., Sanduja M. Exploration of Cytotoxic Potential of Longifolene/Junipene Isolated from Chrysopogon zizanioides // Molecules. – 2022. – Vol. 27. – N 18. – pp. 5764-5770
- 5.Shuyan Zh., Guishan L., Wengui D., Zhang Q. Design, Synthesis, and Antifungal Activity of Novel Longifolene-Derived Diacylhydrazine Compounds // ACS Omega. – 2021. – Vol. 6. – N 13. – pp. 9104-9111
- 6.Zhang Q., Lin Q., Wengui D., Zhao Sh., Jiamin H. Synthesis, Antifungal Activity and 3D-QSAR Study of Novel (E)-Longifolene-Derived Tetralone Oxime Ethers // ChemistrySelect. – 2021. – Vol. 6. – N 18. – pp. 4515-4520
- 7.Liqing Q., Lin Q., Duan W., Cui Y., Maofang Y. Synthesis, Antiproliferative Activity, 3D-QSAR and Molecular Docking Study of Novel Longifolene-Derived Tetraline Fused N-Acyl-

pyrazole Compounds // Chinese Journal of Organic Chemistry. – 2024. – Vol. 44. – N 6. – pp. 1967-1977

8.Xiaocui W., Guishan L., Wengui D., Baoyu L., Yucheng C. Synthesis, Antifungal Activity, 3D-QSAR and Controlled Release on Hydrotalcite Study of Longifolene-Derived Diphenyl Ether Carboxylic Acid Compounds // Molecules. – 2023. – Vol. 28. – N 4. – pp. 1911-1917

9.Pingping L., Huang Y., Lanjie H., Yuehong G. ω -Aminomethyl Longifolene Amide Derivatives: Synthesis, Crystal Structure, Hirshfeld Surface, DFT, Antimicrobial, and Molecular Docking Studies // ChemistrySelect. – 2024. – Vol. 9. – N 40. – pp. 2706-2711

10.Pingping L., Yanqun H., Gan Y., Huang L. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of ω -Aminomethyl Longifolene // Chemistry and Industry of Forest Products. – 2023. – Vol. 43. – N 6. – pp. 8-16

11.Yujin G., Zhang R., Liu W., Zhao G., Wei N. Manipulation of the precursor supply for high-level production of longifolene by metabolically engineered *Escherichia coli* // Scientific Reports. – 2019. – Vol. 9. – pp. 95-101

12.Kuo D., Money Th. Enantiospecific synthesis of longiborneol and longifolene // Canadian Journal of Chemistry. – 1988. – Vol. 66. – N 8. – pp. 36-42

13.Halub B., Shakya A.K., Elagbar Z., Naik R. GC-MS analysis and biological activity of essential oil fruits, needles and bark of *Pinus Pinea* grown wildly in Jordan // Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research. – 2019. – Vol. 76. – N 5. – pp. 825-831

14.Carev I., Gelemanovic A., Glumac M., Tutek K. *Centaurea triumfetii* essential oil chemical composition, comparative analysis, and antimicrobial activity of selected compounds // Scientific Reports. – 2023. – Vol. 13. – pp. 7475-7479

15.Riyadi S., Naini A., Supratman U. Sesquiterpenoids from Meliaceae Family and Their Biological Activities // Molecules. – 2023. – Vol. 28. – N 12. – pp. 4874-4879

УДК 577.322.5

Кагарманова А. О., Кудрейко А. А.

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АМИЛОИДОГЕННЫХ БЕЛКОВ И ГИДРОФОБНЫХ СТЕНОК: МОЛЕКУЛЯРНО-ДИНАМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа

ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», г. Уфа

В работе рассматриваются молекулярно-динамические исследования амилоидогеных белков транстиреина и бета-2-микроглобулина, которые связаны с развитием таких дегенеративных заболеваний, как амилоидоз, болезнь Альцгеймера и другие. Выполнено моделирование структурных изменений белков и рассчитана их динамика в условиях, приближенных к физиологическим. Расчеты выполнены в программных комплексах NAMD и GROMACS с использованием силового поля CHARMM27. Анализ показал, что мутантные формы транстиреина склонны к диссоциации и неправильному сворачиванию, в то время как β 2-микроглобулин демонстрирует большую гибкость и склонность к адсорбции без значительных искажений. Полученные данные подчеркивают важность водородных связей и ионной среды для стабильности белков и их склонности к агрегации. Работа показывает, что молекулярное моделирование является мощным инструментом для понимания механизмов амилоидогенеза и разработки новых методов лечения заболеваний, связанных с неправильным сворачиванием белков.

Ключевые слова: молекулярно-динамическое моделирование, амилоидогенные белки, транстиреин, бета-2-микроглобулин, агрегация белков.

Kagarmanova A. O., Kudreiko A. A.

FEATURES OF THE INTERACTION OF AMYLOIDOGENIC PROTEINS AND HYDROPHOBIC WALLS: MOLECULAR DYNAMIC MODELING

Bashkir State Medical University, Ufa

Ufa University of Science and Technology, Ufa

In this study we analyze molecular dynamics of transthyretin and beta-2-microglobulin, which are associated with the development of degenerative diseases such as amyloidosis, Alzheimer's disease etc. Structural changes of proteins and its dynamics were modeled by using NAMD and GROMACS packages under the conditions, which are close to physiological ones. The CHARMM27 force field was applied for our analysis. The analysis has shown that the mutant forms of transthyretin are prone to dissociation and improper folding, meanwhile β 2-microglobulin demonstrates greater flexibility and a tendency to adsorption without significant distortions. The obtained data show the importance of hydrogen bonding and the ionic environment for the stability of proteins and their tendency to aggregation. The work shows that molecular modeling is a powerful tool for understanding the mechanisms of amyloidogenesis and developing new treatments for diseases associated with protein folding disorders.

Keywords: molecular dynamic modeling, amyloidogenic proteins, transthyretin, beta-2-microglobulin, protein aggregation.

Актуальность. Широкий спектр таких дегенеративных заболеваний как Альцгеймера, болезнь Паркинсона, диабет 2-го типа и прионные заболевания связан с накоплением амилоидных белков.[2] В основе патогенеза этих заболеваний лежит способность белков к неправильному сворачиванию и агрегации, приводящей к образованию

амилоидных фибрилл. Понимание механизмов разворачивания, неправильного сворачивания и агрегации амилоидогенных белков имеет решающее значение для разработки эффективного лечения. Экспериментальные методы исследования этих механизмов зачастую ограничены возможностями регистрации молекулярной динамики во времени и пространстве. Возможности молекулярно-динамического (МД) моделирования предоставляют мощный инструмент изучения динамики процессов разворачивания неправильного сворачивания и др. на атомном уровне [1]. Таким образом, исследователи имеют возможность подробно изучить конформационные изменения и взаимодействия, которые лежат в основе амилоидогенеза. Совокупность таких исследований представляет актуальность для биофизики и медицины.

Изучение молекулярно-динамических процессов, связанных с неправильным складыванием и агрегацией белков на примере транстиретина и бета-2-микроглобулинов является целью данной работы. В качестве объектов исследования были выбраны следующие амилоидогенные белки:

- Транстиретин (TTR): подвержен амилоидогенезу, вызывающему транстиретиновый амилоидоз. Изучались как мономеры, так и тетramerы TTR.
- Бета-2-микроглобулин (β 2m): связан с амилоидозом, ассоциированным с диализом. Исследовались мономеры и димеры β 2m.

Выбор обусловлен значимостью этих белков при амилоидных заболеваниях и наличием достаточного количества экспериментальных данных для валидации [4]. Для моделирования использовались экспериментальные структуры, полученные из базы данных трехмерных структур белков – Protein Data Bank.

Молекулярно-динамическое моделирование проводилось с использованием программного пакета NAMD. Подготовка систем к моделированию выполнялась с помощью инструментов, входящих в состав пакета VMD. Для описания взаимодействий между атомами использовалось силовое поле CHARMM27 с поправкой СМАР и модель воды TIP3P.

В данном исследовании рассматриваем оценку вращательно-поступательной энтропии (ВПЭ) при связывании лиганда с мишенью, применяя метод ближайших соседей (МБС) для преодоления ограничений, связанных с высокой размерностью и корреляцией степеней свободы. Метод ближайших соседей позволяет оценить локальную плотность вероятности вокруг каждой конфигурации на основе ее k -го ближайшего соседа.[5]

Результаты и обсуждение

Транстиретин (TTR) - гомотетramer, варианты которого связаны с заболеваниями из-за неправильного сворачивания.[3] МД-моделирование WT-TTR, мутации MT-TTR (PDB 1GKO) и искусственно созданной тройной мутации (3M-TTR) в условиях, близких к физиологическим, показало различную стабильность.

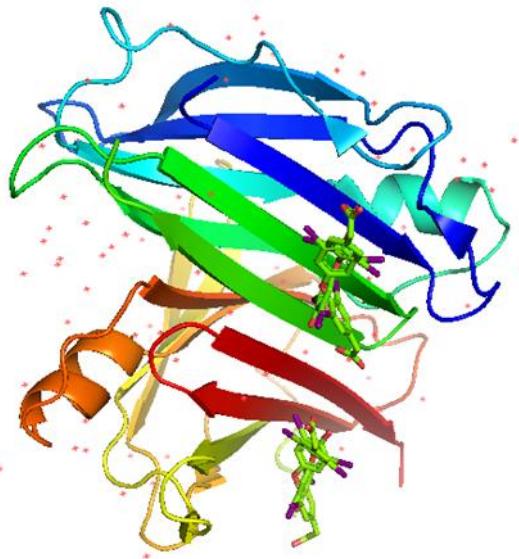


Рисунок 1 – Транстиретин в виде тетramerов

Анализ показал, что 3M-TTR склонен к образованию мономеров даже в стандартных условиях. Использовались рентгеновские структуры (WT-TTR, PDB: 1F41). Силовое поле CHARMM27 с поправкой СМАР, модель воды TIP3P и нейтрализация заряда ионами Na^+ были применены. Минимизация и уравновешивание проводились в NVT и NPT ансамблях, с последующим моделированием на 100 нс.

Траектории анализировались в пакете программ молекулярной динамики Gromacs. Расстояния между центрами масс мономеров показывают, что структура 3M-TTR наименее стабильна. Диссоциация 3M-TTR начинается на границе мономеров II/IV. WT-TTR и MT-TTR демонстрируют схожие расстояния между мономерами, что указывает на сохранность тетрамерной структуры.

RMSF показывает более высокую гибкость петель. WT-TTR и MT-TTR имеют почти одинаковый диапазон колебаний. На 3M-TTR диссоциация оказывает незначительное влияние на колебания внутри отдельных мономеров.

Анализ водородных связей показал их ключевую роль в сохранении целостности белка в цепях H, G-H и петле A-B. Эти части TTR важны для дестабилизации тетрамера, особенно в случае 3M-TTR.

В отдельном исследовании рассматривалось взаимодействие $\beta 2$ -микроглобулина с гидрофобной поверхностью. Результаты показывают, что белок адсорбируется на стенках без значительных искажений геометрии, а свободные молекулы сохраняют правильную структуру.

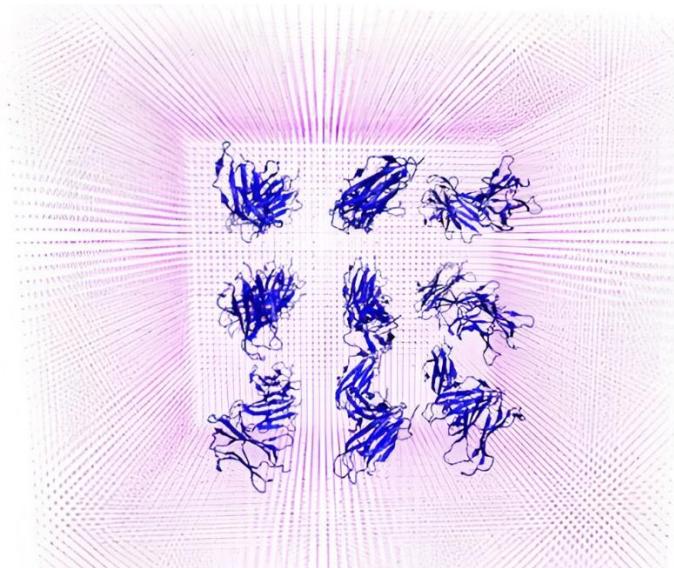


Рисунок 2 – Исходная система с 27 идентичными цепочками $\beta 2m$ (синего цвета) в коробке из неполярных атомов (пурпурного цвета). Белки расположены в кубической решётке.

Сравнительный анализ TTR и $\beta 2m$ показывает различия в структурной организации и динамике агрегации. TTR стабилизирован как тетramer, а $\beta 2m$ демонстрирует большую гибкость. Вычисление свободной энергии показало, что модификация равновесия в сторону мономера сложнее для TTR, чем для $\beta 2m$. Концентрация ионов натрия стабилизирует тетramer TTR, но приводит к развитию неправильных конформаций для $\beta 2m$.

Моделирование TTR и $\beta 2m$ позволяет увидеть структурные отличия и их влияние на агрегационные свойства. Несмотря на существующие методы, необходимы более точные модели и применение машинного обучения для улучшения предсказаний поведения амилоидогенных белков. Важна стандартизация методологических подходов к оценке динамики. Каждый шаг в этом направлении способствует прогрессу в поиске решений для заболеваний, связанных с неправильным сворачиванием белков.

Заключение и выводы.

МД-моделирование TTR и $\beta 2m$ позволило выявить структурные различия и их влияние на агрегационные свойства. 3М-TTR демонстрирует склонность к образованию

мономеров, в то время как WT-TTR и MT-TTR сохраняют тетramerную структуру. Анализ водородных связей подчеркивает их роль в стабильности TTR.

Сравнение TTR и β 2m показало, что модификация равновесия в сторону мономера сложнее для TTR. Влияние ионной силы различно: стабилизация TTR и дестабилизация β 2m.

Результаты открывают новые перспективы для разработки терапевтических методов, предотвращающих неправильное сворачивание и агрегацию белков. Необходимы дальнейшее уточнение моделей, применение машинного обучения и стандартизация методологических подходов. Углубленное понимание механизмов агрегации и структуры/активности амилоидогенных белков, таких как TTR и β 2m, приведет к прогрессу в лечении амилоидозов. Развитие МД-моделей является важным инструментом для изучения и предсказания поведения белков, способствуя новым открытиям в биофизике и молекулярной биологии.

Список использованной литературы

1. Ando, Y. and M. Ueda, Diagnosis and therapeutic approaches to transthyretin amyloidosis. Current medicinal chemistry, 2012. 19(15): p. 2312-2323.
2. Bonar, L., A.S. Cohen, and M.M. Skinner, Characterization of the amyloid fibril as a cross- β protein. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 1969. 131(4): p. 1373-1375.
3. Kelly, J.W. and P.T. Lansbury, A chemical approach to elucidate the mechanism of transthyretin and β -protein amyloid fibril formation. Amyloid, 1994. 1(3): p. 186-205.
4. Naiki, H., et al., Molecular pathogenesis of human amyloidosis: Lessons from β -2-microglobulin-related amyloidosis. Pathology international, 2016. 66(4): p. 193-201.
5. Zandomeneghi, G., et al., FTIR reveals structural differences between native β -sheet proteins and amyloid fibrils. Protein science, 2004. 13(12): p. 3314-3321.

Сведения об авторах статьи:

Кагарманова Алена Олеговна – студентка 2 курса магистратуры ИРО факультета ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3.
e-mail: MissBGMU@yandex.ru

Кудрейко Алексей Альфредович – доктор физико-математических наук, профессор, Уфимский университет науки и технологий, г. Уфа, ул. Заки Валиди 32.
e-mail: akudreyko@uust.ru

УДК 616.972

Путина В.А., Шангариеva Э.Р., Фахретдинова П.М., Назарова Е.А., Каменева И.В.,
Хузина А.О., Борисова О.А., Мустафина Г.Р.

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ
АСПЕКТОВ СИФИЛИСА В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН И В РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Сифилис представляет собой инфекционное заболевание, вызываемое бледной трепонемой (*Treponema pallidum*), которое передается преимущественно половым путем. Для сифилиса свойственно поражение кожи, слизистых оболочек, нервной системы, внутренних органов и опорно-двигательного аппарата. Заболеванию характерно стадийное, рецидивирующее, прогрессирующее течение. В данной статье мы отразили динамику заболеваемости сифилисом в Республике Башкортостан, а также в Российской Федерации за последнее пятилетие. Также мы исследовали эпидемиологические аспекты сифилиса, включая факторы риска, пути передачи, модели распространения инфекции и стратегии профилактики и контроля. Особое внимание уделяется возрастающим показателям заболеваемости среди определенных демографических групп и сложностям, связанным с диагностикой и лечением, а также влиянию социальных и поведенческих факторов на распространение болезни. Статья анализирует эффективность существующих программ профилактики и предлагает возможные направления для улучшения стратегий борьбы с сифилисом и снижения его влияния на общественное здоровье.

Ключевые слова: сифилис, Республика Башкортостан, заболеваемость, интенсивный показатель

Putina V.A., Shangarieva E.R., Fakhretdinova P.M., Nazarova E.A., Kameneva I.V.,
Khuzina A.O., Borisova O.A., Mustafina G.R.

**COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF
SYPHILIS IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN AND IN THE RUSSIAN
FEDERATION**

Bashkir State Medical University, Ufa

Syphilis is an infectious disease caused by *Treponema pallidum*, which is transmitted primarily through sexual contact. Syphilis is characterized by lesions of the skin, mucous membranes, nervous system, internal organs, and musculoskeletal system. The disease is characterized by a staged, relapsing, progressive course. In this article, we reflect the dynamics of syphilis incidence in the Republic of Bashkortostan, as well as in the Russian Federation over the past five years. We also studied the epidemiological aspects of syphilis, including risk factors, transmission routes, patterns of infection spread, and prevention and control strategies. Particular attention is paid to the increasing incidence rates among certain demographic groups and the difficulties associated with diagnosis and treatment, as well as the influence of social and behavioral factors on the spread of the disease. The article analyzes the effectiveness of existing prevention programs and suggests possible directions for improving strategies to combat syphilis and reduce its impact on public health.

Keywords: syphilis, Republic of Bashkortostan, morbidity, intensive indicator

Актуальность. Сифилис остается значительной проблемой общественного здравоохранения по всей нашей стране. Несмотря на доступность эффективного лечения,

заболеваемость сифилисом демонстрирует колебания, с периодическими вспышками и устойчивым распространением в определенных группах населения.

Цель работы: проанализировать данные по заболеваемости сифилисом в Российской Федерации и Республике Башкортостан. Сделать обзор литературных источников по эпидемиологии сифилиса.

Материалы методы. Динамика заболеваемости сифилиса в Республике Башкортостан за 2019-2024 гг. оценивалась по данным Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республиканского кожно-венерологического диспансера города Уфа. Статистическую обработку мы провели с помощью пакета прикладных программ. Также нами были изучены базы данных Elibrary, КиберЛенинка, PubMed, SpringerLink за период с 2012 по 2024 годы и проанализированы 9 научных литературных источников, на основании которых сделали выводы о эпидемиологии сифилиса.

Результаты и обсуждение. С начала 21 века статистика по заболеваемости сифилисом и другим инфекциям, передающимся половым путем (ИППП), в России демонстрировала некоторое улучшение. Но в 2021 году произошел резкий скачок заболеваемости сифилисом – рост на 39,4% (до 14,5 случаев на 100 000 человек) [1, 2].

В структуре заболеваемости отмечается снижение количества лиц, проживающих за пределами города. Это объясняется проблемами с получением медицинской помощи, нехваткой вакансий от работодателей и в связи с этим переездом в городскую местность.

Также выявлено увеличение количества мужчин в структуре заболеваемости сифилисом по половому признаку. В 2019 в нашей стране количество мужчин, болеющих сифилисом, было в 2 раза больше, чем женщин. Год спустя данное соотношение стало равным. В 2021 году наблюдалась картина, идентичная 2019 году. В 2022 мужское население, страдающее сифилисом, превалировало женское в 4 раза. Подобная ситуация сохранилась в 2023 году и соотношение достигло 5:1 [3].

Успешная профилактика сифилиса продемонстрировала снижение заболеваемости среди детей на всех уровнях [4]. Однако, несмотря на низкую долю врожденного сифилиса (0,2% от всех новых случаев в 2013 г.), его показатели (0,4 на 100 тыс. детей) остаются тревожно высокими из-за значительного числа случаев сифилиса у беременных женщин, в том числе выявленного во время родов. Недостаточная координация между дерматовенерологами и акушерами-гинекологами является ключевой проблемой [5]. Для эффективной профилактики необходимы улучшения в информировании населения, обследовании контактных лиц и скрининге уязвимых групп (мигранты, заключенные, работники секс-индустрии, наркозависимые и алкоголики) [6, 7].

Несмотря на трехкратный рост числа иностранных граждан в регионе, количество выявленных случаев сифилиса среди них остается низким, что контрастирует с ростом заболеваемости в соседних регионах и России в целом. Это, в сочетании с диспропорцией между количеством случаев сифилиса у мигрантов и граждан РФ, вызывает серьезную обеспокоенность. Областная инфекционная больница проводит обследование мигрантов на сифилис. Мигранты, преимущественно выходцы из сельской местности, без высшего образования и с низким заработком, подвержены рискам заражения ИППП. Более 50% из них относятся к категории материально нуждающихся. С этим связаны их принципы жизни: неблагополучное сексуальное поведение, низкая осведомленность об ИППП и ограниченный доступ к медицинской помощи [2].

Согласно данным, предоставленным статистическим отделом Республиканского кожного венерологического диспансера, абсолютное число пациентов с установленным диагнозом сифилис в 2024 году выросло по сравнению с 2023 годом с 296 до 341. Данный прирост составил 13%. За последние 5 лет уровень заболеваемости сифилисом в республике был максимальным в 2024 году. Также следует отметить, что в 2019 году количество лиц, страдающих сифилисом, достигло 463, а в 2020-2021 годы имело тенденцию к снижению. В 2022 году отмечался прирост заболеваемости, а в 2023 году – небольшой спад. Динамика заболеваемости сифилисом в Республике Башкортостан в пересчете на 100 тысяч человек за последние 6 лет представлена на рис. 1.

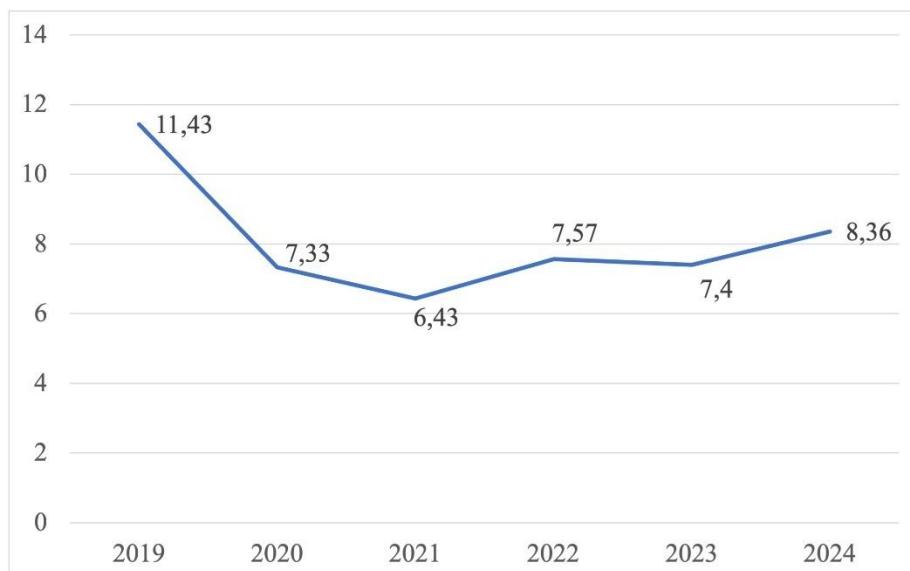


Рис. 1. Динамика заболеваемости сифилисом в Республике Башкортостан за 2019-2024 гг на 100 000 человек

Несколько иная динамика заболеваемости сифилисом наблюдалась в целом по Российской Федерации. Она отражена на рис. 2. Наивысшее значение данного показателя зарегистрировано в 2022 году, наименьшее – в 2020 году, с 2020 года имеется тенденция к росту заболеваемости сифилисом. К 2023 году уровень заболеваемости снизился по сравнению с 2022 годом.

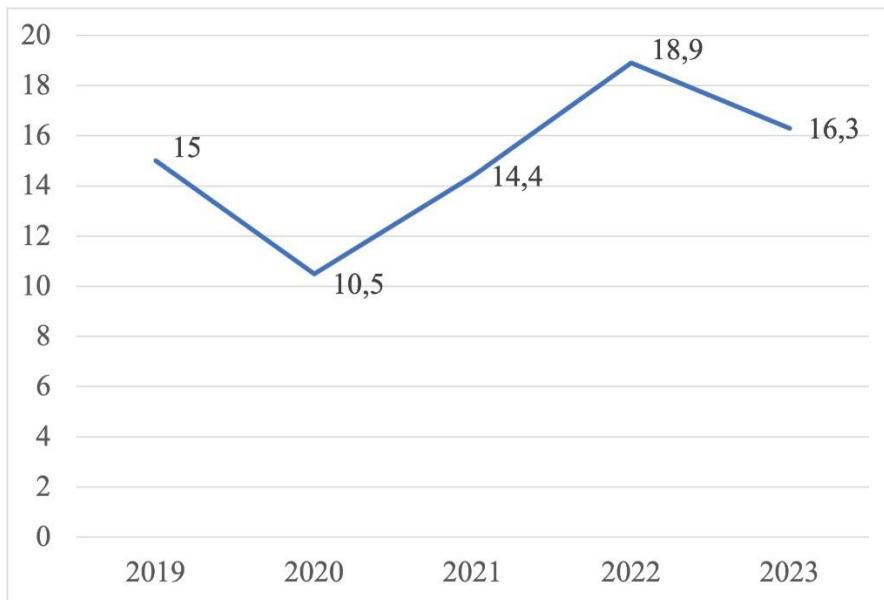


Рис. 2. Динамика заболеваемости сифилисом в Российской Федерации за 2019-2023 гг на 100 000 человек

Согласно данным зарубежных источников, после достижения самого низкого уровня в 2000 году, когда было зарегистрировано 5979 случаев (2,1), сифилис с тех пор ежегодно увеличивается. 30 644 случая (9,5) в 2017 году, последнем году, по которому были доступны национальные данные, представляют собой более чем четырехкратный рост с 2000 года и 10%-ый рост с 2016 года [8].

Эпидемиология сифилиса различается по всему миру. Отмечены различные закономерности. Сифилис является глобальной проблемой общественного здравоохранения. В странах с высоким и средним уровнем дохода большинство случаев приходится на мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами (МСМ), но нельзя забывать о вспышках гетеросексуального распространения. Во многих регионах, где толерантность по-прежнему не проявляется к МСМ по очевидным причинам, врачи, предоставляющие отчеты, могут предполагать неточные половые пути, что позволяет строить ложную эпидемиологию. Напротив, особенно в развивающихся странах, ежегодно происходит несколько сотен тысяч мертворождений и смертей [9].

Заключение (выводы). За последнее пятилетие динамика заболеваемости сифилисом как в Республике Башкортостан, так и в Российской Федерации в целом претерпевала некоторые изменения. Несмотря на то, что в 2023 году отмечался спад этого показателя, к 2024 году количество лиц с диагностированным сифилисом в Башкирии увеличилось.

Сифилис остается актуальной проблемой современной медицины. Поэтому крайне важно разрабатывать эффективные диагностические методики, принципы лечения и профилактики.

Список использованной литературы

1. Красносельских Т. В. и др. Заболеваемость сифилисом и некоторыми другими ИППП //Vestnik Dermatologii i Venerologii. – 2023. – Т. 99. – №. 4. – С. 41-59.
2. Рахматулина М. Р. и др. Рост заболеваемости сифилисом в Российской Федерации: иностранные граждане-мигранты как группа риска распространения заболевания //Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2023. – №. 6. – С. 454-461.
3. Шустова В. Н., Шустов Н. В. Сифилис: вчера, сегодня, завтра //ББК 55.14 С 69. – 2024. – С. 234.
4. Сырнева Т.А., Малишевская Н.П. Заболеваемость сифилисом детей в Российской Федерации: динамика, уровень, эпидемиология, поведенческие аспекты // Здравоохранение Российской Федерации. 2013. № 6. С. 34—36.
5. Кубанова А. А., Кубанов А. А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Дерматовенерология в Российской Федерации. Итоги 2014 г. Успехи, достижения. Основные пути развития // Вестник дерматологии и венерологии. 2015. № 4. С. 13—26.
6. Сырнева Т.А., Малишевская Н.П., Уфимцева М.А. Современное состояние профилактической работы в кожно-венерологических учреждениях // Здравоохранение Российской Федерации. 2012. № 6. С. 11—15.
7. Латыпов А. Б. и др. Актуальные аспекты первичной заболеваемости сифилисом в Республике Башкортостан на основе анализа динамики многолетних показателей //Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2016. – Т. 18. – №. 12. – С. 102-106.
8. Forrestel A. K., Kovarik C. L., Katz K. A. Sexually acquired syphilis: Historical aspects, microbiology, epidemiology, and clinical manifestations //Journal of the American Academy of Dermatology. – 2020. – Т. 82. – №. 1. – С. 1-14.
9. Çakmak S. K. et al. Syphilis: a great imitator //Clinics in dermatology. – 2019. – Т. 37. – №. 3. – С. 182-191.

Сведения об авторах статьи:

Путина Валерия Андреевна – ординатор 2 года обучения по специальности Дерматовенерология ФГБОУ ВО Башкирский Государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3. e-mail: valeriya_unru@mail.ru

Шангириева Эльмира Рузилевна – ординатор 2 года обучения по специальности Дерматовенерология ФГБОУ ВО Башкирский Государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3.

Фахретдинова Полина Михайловна – ординатор 2 года обучения по специальности Дерматовенерология ФГБОУ ВО Башкирский Государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3.

Назарова Елена Александровна – ординатор 2 года обучения по специальности Дерматовенерология ФГБОУ ВО Башкирский Государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3.

Каменева Ирина Викторовна – ординатор 2 года обучения по специальности Дерматовенерология ФГБОУ ВО Башкирский Государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3.

Хузина Айгуль Олеговна – ординатор 2 года обучения по специальности Дерматовенерология ФГБОУ ВО Башкирский Государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3.

Борисова Ольга Анатольевна – ординатор 2 года обучения по специальности Дерматовенерология ФГБОУ ВО Башкирский Государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3.

Мустафина Гульгена Раисовна – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО Башкирский Государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3.

УДК 547.541.2.

Расулов Ч.К., Гейдарли Г.З., Гасанова Г.Д., Мовсумова А.Х.
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СВОЙСТВА ФЕРУЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Институт Нефтехимических процессов имени акад. Ю.Г. Мамедалиева
Министерства Наук и Образования Азербайджанская Республика

Феруловая кислота обладает рядом ценных биологически активных свойств, что создает хорошие перспективы для ее интенсивного применения в медицинской химии. В работе показаны результаты наиболее важных исследований в области изучения биологической активности феруловой кислоты и ее функционально-замещенных производных

Ключевые слова: феруловая кислота, антибактериальные свойства, фармахимия, медицинские препараты

Rasulov Ch.Q., Heydarli G.Z., Gasanova G.J., Movsumova A.Kh.

BIOLOGICAL ACTIVITY OF FERULIC ACID

Institute of Petrochemical Processes named after academician Yu.H. Mammadaliyev
Ministry of Science and Education Republic of Azerbaijan

Ferulic acid has a number of valuable biologically active properties, which creates good prospects for its intensive use in medicinal chemistry. The paper presents the results of the most important studies in the field of studying the biological activity of ferulic acid and its functionally substituted derivatives

Keywords: ferulic acid, antibacterial properties, pharmacochimistry, medical preparations

Феруловая кислота — это широко распространенное фенольное соединение, которое встречается в семенах и листьях как в свободной форме, так и в сопряжении с полисахаридами, углеводами, гликопротеинами и лигнинами в клеточных стенках растений [1]. Она проявляет различные биологические активности, такие как антиоксидантная, антиканцерогенная, противовоспалительная, гепатопротекторная, противомикробная и противовирусная активность, а также модулирует активность ферментов. Учитывая эти широкие потенциальные преимущества для здоровья, феруловая кислота привлекла значительный исследовательский интерес и может считаться биомолекулой с большими перспективами в качестве функционального пищевого ингредиента.

Феруловая кислота (ФК) — важная фенольная кислота, которая обычно присутствует в листьях, плодах и семенах большинства растений [2]. Некоторые виды трав, включая рис, пшеницу и овес, являются высококонцентрированными источниками ФК. Название феруловая кислота происходит от рода *Ferula*, отсылающего к гигантскому фенхелю (*Ferula communis*). Название ФК Международного союза теоретической и прикладной химии (ИЮПАК) — (E)-3-(4-гидрокси-3-метокси-фенил) проп-2-еновая кислота. В растениях ФК биосинтезируется из кофейной кислоты ферментом кофеат-О-метилтрансферазой. ФК,

наряду с дигидроферуловой кислотой, действует как компонент лигноцеллюлозы, который сшивает лигнины и полисахариды, тем самым придавая жесткость клеточным стенкам. ФК была признана важной химической структурой, обслуживающей несколько биологических видов активности, включая антиоксидантное, противовоспалительное, противовирусное, противоаллергическое, противомикробное, антитромботическое, антиканцерогенное и гепатопротекторное действие, прямо или косвенно. Обогащение ФК в различных продуктах питания может уменьшить окислительное повреждение и амилоидную патологию, особенно при болезни Альцгеймера.

В работе [3] отмечается, что ФК обладает широким спектром потенциальных терапевтических эффектов, полезных при лечении рака, диабета, заболеваний легких и сердечно-сосудистых заболеваний, а также гепатических, нейро- и фотопротекторных эффектов, а также антимикробной и противовоспалительной активности. В целом, фармацевтический потенциал феруловой кислоты можно объяснить ее способностью удалять свободные радикалы. Однако, недавние исследования показали, что феруловая кислота обладает фармакологическими свойствами, выходящими за рамки связанных с ее антиоксидантной активностью, такими как способность конкурентно ингибировать ГМГ-КоА-редуктазу и активировать глюкокиназу, способствуя снижению гиперхолестеринемии и гипергликемии соответственно. В этом обзоре рассматриваются пищевые источники феруловой кислоты, фармакокинетический профиль, механизмы антиоксидантного действия и терапевтические эффекты при лечении и профилактике различных заболеваний, чтобы обеспечить основу для понимания механизмов ее действия, а также ее фармацевтического потенциала.

Всего было разработано и синтезировано 34 новых производных ферулового амида Ac5c, и исследована их противопаразитарная активность [4]. Результаты показали, что некоторые соединения продемонстрировали превосходную антибактериальную активность *in vitro* против *Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae* (*Xoo*) и *X. oryzae* pv. *oryzicola* (*Xoc*), например, соединения продемонстрировали превосходную активность *in vitro* против *Xoo* со значениями EC₅₀ 4,0 и 1,9 мкг/мл соответственно. Кроме того, также была оценена антибактериальная активность *in vivo* против бактериальной пятнистости листьев риса. Сканирующая электронная микроскопия (СЭМ) показала, что полученное соединение значительно уменьшило клеточную мембрану *Xoo* и привело к увяданию, деформации, разрыву клеточной поверхности и увеличению пористых свойств. Кроме того, некоторые из целевых соединений также показали умеренную биологическую активность против грибков и действовали как потенциальные инсектициды.

Растительная биомасса является великолепным возобновляемым ресурсом для фитохимических веществ, обладающих биоактивными свойствами [5]. Феруловая кислота (ФК) — это гидроксикоричная кислота, которая широко распространена в клеточных стенках растений, в основном этифицированная до полисахаридов. Она хорошо известна своей сильной антиоксидантной активностью, а также многочисленными свойствами, такими как антимикробное, противовоспалительное и нейропротекторное действие. В этой обзорной статье дается представление о потенциале валоризации ФК как мощного противовирусного средства. Представлены ее фармакокинетические свойства (абсорбция, метаболизм, распределение и выведение) и предлагаемые механизмы, которые, как предполагается, обеспечивают противовирусную активность. Обсуждаются новые стратегии путей экстракции и дериватизации для дальнейшего повышения противовирусной активности ФК и потенциального улучшения ее метаболизма, распределения и времени пребывания в организме человека. Эти пути могут привести к новым высокодоходным биоперерабатывающим путям для использования растительной биомассы для производства нутрицевтиков в качестве функциональных продуктов питания с привлекательными биоактивными свойствами, такими как повышение иммунитета к вирусным инфекциям.

Сообщается [6], что феруловая кислота является повсеместным ингредиентом в злаках, овощах, фруктах и китайских травяных лекарствах. Благодаря феруловому фенольному ядру, связанному с расширенной боковой цепью, она легко образует резонансно-стабильный феноксирадикал, что объясняет ее мощный антиоксидантный потенциал. Кроме того, она также играет важную роль в борьбе с раком, проангидрогенезе, антитромбозе, нейропротекции, сохранении пищевых продуктов, предотвращении старения и улучшении антиоксидантной активности скота и птицы. В этом обзоре представлено всеобъемлющее резюме структуры, механизма антиоксидантной защиты, статуса применения, молекулярного механизма фармакологической активности, существующих проблем и перспектив применения феруловой кислоты и ее производных. Цель состоит в том, чтобы создать теоретическую основу для использования феруловой кислоты в медицине, продуктах питания, косметике, животноводстве и птицеводстве.

Фенольные соединения широко распространены в растительном мире и в микроорганизмах [7]. Коричная кислота и ее гидроксилированное производное — феруловая кислота — являются фенольными соединениями. Феруловая кислота обладает антиоксидантным потенциалом, а также противораковыми, противовоспалительными и антимикробными свойствами. Она предотвращает вредное воздействие радиации как поглотитель ультрафиолета и как акцептор свободных радикалов; она не цитотоксична. Хотя

феруловая кислота обладает полезными свойствами, она почти не используется в косметических препаратах и редко изучалась в литературе. В этой работе авторы рассматривают литературу по феруловой кислоте, чтобы предоставить информацию, которая может способствовать дальнейшему исследованию этого соединения.

По данным ВОЗ, рак является основной причиной смерти во всем мире, на его долю пришлось 8,2 миллиона смертей в 2012 году [8]. Среди нескольких факторов, участвующих в патогенезе рака, одной из причин является образование свободных радикалов с последующим повреждением ДНК и клеточного белка. Натуральные растительные продукты приобрели огромный интерес в профилактике или лечении хронических заболеваний. Феруловая кислота, как и другие фенольные кислоты (кофейная кислота, синаповая кислота), обладает противораковой активностью. Были синтезированы и оценены на предмет их цитотоксической активности ряд феруловых эфиров и феруловых амидов и исследована антираковая активность.

Три серии производных феруловой кислоты (бензиловый эфир или метиловый эфир ферулоиламинокислоты, ферулоиламинокислота и 4-0-[N-(карбобензилокси)-аминоацил]феруловая кислота) были синтезированы заново, и все их активности по ингибиции супероксиддисмутазы (СОД)-Н₂О, агрегации тромбоцитов (ПА), тирозиназы-ингибитора Y1 и ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) были оценены [9]. 4-0-[N-(карбобензилокси)изолейцил]феруловая кислота и 4-0-[N-(карбобензилокси)проил]феруловая кислота показали сильную ингибиющую активность и ингибиющую активность тирозиназы, в то время как они также имели SO D-подобную активность на том же уровне, что и феруловая кислота.

Интерес к свойствам гидроксикоричных кислот, обладающих полезными для здоровья свойствами, постоянно растет [10]. Вот почему все больше исследований проводится для лучшего понимания этих свойств. Феруловая кислота, ФК (4-гидрокси-3-метоксикоричная кислота) является производным гидроксикоричной кислоты, обнаруженной в растительной ткани. Ее можно найти среди прочего в отрубях злаковых культур, попкорне, побегах бамбука и кофе. Согласно имеющимся литературным данным, феруловая кислота обладает множеством биологических свойств, особенно ценных в медицине. Ее биоактивные свойства эффективно способствуют борьбе с болезнями, описанными как цивилизационные, включая нейродегенеративные заболевания, которые увеличивают заболеваемость. Как сообщается во Всемирном отчете по болезни Альцгеймера, число людей с прогрессирующей деменцией в 2016 году превысило 47,5 миллиона, из которых у 33,5 миллиона была диагностирована болезнь Альцгеймера. По оценкам ВОЗ, к 2050 году это число утроится. В

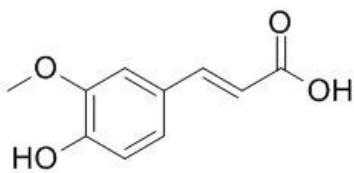
рукописи представлены полезные для здоровья свойства ФК на примере ее антиоксидантных, антидиабетических, гепатопротекторных, антиатеросклеротических, нейропротекторных, противоопухолевых и антибактериальных свойств. Кроме того, объяснены реакции ее синтеза в растениях и метаболизма *in vivo*. Собранные данные свидетельствуют о том, что биоактивные молекулы ФК способны эффективно снижать риск болезней цивилизации и существенно снижать уровень окислительного стресса, способствующего формированию нейродегенеративных заболеваний.

Три типа производных феруловой кислоты (бензиловые или метиловые эфиры ферулоиламинокислоты, ферулоиламинокислоты и 4-0-[N-(карбобензилокси)-аминоацил] феруловая кислота) были синтезированы путем введения аминокислот в различные сайты, и была оценена их ингибирующая агрегацию тромбоцитов (РА), ингибирующая тирозиназу, ингибирующая ангиотензинпревращающий фермент (ACE) и подобная супероксиддисмутазе (SOD) активность. РА, один из механизмов, участвующих в восстановлении повреждений кровеносных сосудов, связан с такими заболеваниями, как тромбоз [11]. Разработка соединения, способного ингибировать РА, может, таким образом, обеспечить терапевтический инструмент. По результатам исследования, особенно в случае 4-0-[N-(карбобензилокси)аминоацил] феруловой кислоты (аминокислотные компоненты: изолейцин, пролин), ингибирование коллаген-индуцированной агрегации сохранялось на том же уровне, что и с феруловой кислотой, но была обнаружена более сильная диссоциация агрегации, индуцированной АДФ. Другими словами, эти соединения могут не только предотвращать тромбоз, но и растворять тромбы. Кроме того, было обнаружено, что соединения с более сильной тирозиназо-ингибиторной активностью так же эффективно удаляют супероксид, как феруловая кислота. Поскольку они также более гидрофобны, они могут быть особенно эффективны в качестве косметических ингредиентов. Наконец, ферулоил-Phe-Ala-Pro-OH имел сильную ингибирующую АПФ активность ($IC_{50} = 1,5$ мкМ), отсутствующую в случае самой феруловой кислоты.

Феруловая кислота - эффективный компонент трав китайской медицины, таких как *Angelica sinensis*, *Cimicifuga heracleifolia* и *Lignisticum chuangxiong*, является повсеместно распространенной фенольной кислотой в растительном мире [12]. Она в основном конъюгирована сmono- и олигосахаридами, полиаминами, липидами и полисахаридами и редко встречается в свободном состоянии в растениях. Феруловая кислота является фенольной кислотой с низкой токсичностью; она может усваиваться и легко метаболизироваться в организме человека. Сообщается, что феруловая кислота имеет множество физиологических функций, включая антиоксидантную, противомикробную,

противовоспалительную, противотромбозную и противораковую активность. Она также защищает от ишемической болезни сердца, снижает уровень холестерина и повышает жизнеспособность сперматозоидов. Благодаря этим свойствам и своей низкой токсичности феруловая кислота в настоящее время широко используется в пищевой и косметической промышленности. Она используется в качестве сырья для производства ванилина и консервантов, как сшивающий агент для приготовления пищевых гелей и съедобных пленок, а также как ингредиент в спортивном питании и средствах защиты кожи. Феруловая кислота может быть получена путем химического синтеза и биологической трансформации. Поскольку полисахарид ферулат является естественным и обильным источником феруловой кислоты, получение феруловой кислоты из материалов растительных клеточных стенок будет перспективным путем.

Таким образом, на основе приведенных в работе результатов исследований можно заключить. Феруловая кислота является наиболее распространенной гидроксикоричной кислотой в растительном мире и кукурузных отрубях с 3,1% (мас./мас.) феруловой кислоты, является антиоксидантом, естественным образом встречающимся в стенках растительных клеток и ферулоилэстеразах, участвующих в ее высвобождении и их применении, проявляет антиоксидантную активность параллельно с их активностью по удалению радикалов, она была одобрена в некоторых странах в качестве пищевой добавки для предотвращения перекисного окисления липидов, может эффективно удалять супероксидный анион-радикал и ингибировать перекисное окисление липидов.



феруловая кислота

Феруловая кислота является фенольной кислотой с низкой токсичностью; она может усваиваться и легко метаболизироваться в организме человека, как сообщается, имеет много физиологических функций, включая антиоксидантную, противомикробную, противовоспалительную, противотромбозную и противораковую активность; она также защищает от ишемической болезни сердца, снижает уровень холестерина и повышает жизнеспособность сперматозоидов, ее используют в качестве сырья для производства ванилина и консервантов, в качестве сшивающего агента для приготовления пищевых гелей и съедобных пленок, а также в качестве ингредиента в спортивном питании и средствах

защиты кожи. Феруловая кислота помогает повысить антиоксидантную способность этих диабетических животных, нейтрализуя образующиеся свободные радикалы, тем самым снижая интенсивность диабета.

Список использованной литературы

1. Pyrzynska K. Ferulic Acid—A Brief Review of Its Extraction, Bioavailability and Biological Activity // Separations. – 2024. – Vol. 11. – N 7. – pp. 204-210
2. Kwang J., Park S. A recent overview on the biological and pharmacological activities of ferulic acid // EXCLI Journal. – 2019. – Vol. 18. – N 5. – pp. 132-138
3. Paiva L.B., Goldbeck R., Santos W.D., Squina F.M. Ferulic acid and derivatives: molecules with potential application in the pharmaceutical field // Brazilian Journal of Pharmaceuticals Sciences. – 2013. – Vol. 49. – N 3. – pp. 195-211
4. Zhang R., Deng P., Dai A., Shengxin G. Design, Synthesis, and Biological Activity of Novel Ferulic Amide Ac5c Derivatives // ACS Omega. – 2021. – Vol. 6. – N 41. – pp. 27561-27567
5. Antonopoulou G., Sapountzaki E., Rova U., Christakopoulos P. Ferulic Acid From Plant Biomass: A Phytochemical With Promising Antiviral Properties // Front. Nutr. – 2022. – Vol. 8. - N 7. – pp. 231-238
6. Zheng M., Liu Y., Guanfeng Zh., Zhikang Y. The Antioxidant Properties, Metabolism, Application and Mechanism of Ferulic Acid in Medicine, Food, Cosmetics, Livestock and Poultry // Antioxidants. – 2024. – Vol. 13. – N 7. – pp. 853-857
7. Marcato D., Spagno C., Salgado H., Borges V. New and potential properties, characteristics, and analytical methods of ferulic acid: A review // Brazilian Journal of Pharmaceuticals Sciences. – 2022. – Vol. 58. – N 3. – pp. 18747-18762
8. Kiran N., Alekhya S., Lokesh B.V., Latha A.M. Synthesis, Characterization and Biological Screening of Ferulic Acid Derivatives // Journal of Cancer Therapy. – 2015. – Vol. 6. – N 10. – pp. 917-931
9. Zhuang M., Hiroshi K., Tadasa K. Synthesis and Biological Activities of Ferulic Acid-Amino Acid Derivatives // Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry. – Vol. 61. –N 3. – pp. 527-529
10. Dedeck K., Rosicka-Kaczmarek J., Nebesny E. Characteristics and biological properties of ferulic acid // Biotechnology and food science. – 2019. – Vol. 83. – N 1. – pp. 35-42
11. Kayahara H., Miao Z., Fujiwara G. Synthesis and biological activities of ferulic acid derivatives // Anticancer Research. – 1999. – Vol. 19. – N 5A. – pp. 3763-3768
12. Shiyi O., Kwok K-Ch. Ferulic acid: pharmaceutical functions, preparation and applications in foods // Journal of the Science of Food and Agriculture. – 2004. – Vol. 84. – N 11. – pp. 1261-1269

УДК 547.541.2.

Салманова Ч.К., Мамедбейли Э.Г., Гасанова К.Ф.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛИЗИНА

Институт Нефтехимических процессов имени акад. Ю.Г. Мамедалиева
Министерства Наук и Образования Азербайджанская Республика

Лизин представляет собой важную для организма аминокислоту. Недостаток лизина в организме вызывает иммунодефицитные состояния. Он способен понижать уровень триглицеридов в кровяной сыворотке. Его дефицит в организме вызывает утомляемость, усталость и слабость, плохой аппетит, замедление роста и снижение массы. При наличии достаточно высоких значений лизина в организме улучшается освоение кальция. Учитывая высокое биологическое значение лизина для организма необходима разработка эффективных методов для его определения в биообразцах и промышленных объектах. В этой работе нами рассмотрены наиболее основные методы анализа, используемые для определения лизина

Ключевые слова: лизин, аминокислоты, незаменимая аминокислота, биологические объекты, биоанализ

Salmanova Ch. Q., Mammadbayli E.H., Hasanova K.F.

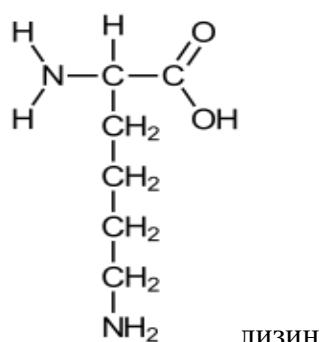
PHYSICOCHMICAL METHODS FOR DETERMINING OF LYSINE

Institute of Petrochemical Processes named after academician Yu.H. Mammadaliyev
Ministry of Science and Education Republic of Azerbaijan

Lysine is an essential amino acid for the body. Lysine deficiency in the body causes immunodeficiency states. It is able to lower the level of triglycerides in the blood serum. Its deficiency in the body causes fatigue, tiredness and weakness, poor appetite, growth retardation and weight loss. With sufficiently high lysine values in the body, calcium absorption improves. Given the high biological significance of lysine for the body, it is necessary to develop effective methods for its determination in biological samples and industrial objects. In this paper, we consider the most basic methods of analysis used to determine lysine

Keywords: lysine, amino acids, essential amino acid, biological objects, bioanalysis

Лизин представляют собой 2,6-диаминогексановую кислоту и относится к числу незаменимых для организма аминокислот, обладая основными свойствами. Он обладает важными биологическими функциями, в связи с чем разработка эффективных физико-химических методов его определения представляет важный теоретический и практический интерес.



L-лизин, являясь одной из незаменимых аминокислот, не вырабатывается организмом, а поступает с пищей. Определение L-лизина важно в пищевой и фармацевтической промышленности, а также имеет медицинское и диагностическое применение. Нормальный уровень L-лизина в образце сыворотки здорового человека составляет от 150 до 250 мкмоль/л. При некоторых болезненных состояниях наблюдается дисбаланс уровней L-лизина. Таким образом, он может быть биомаркером для диагностики [1]. Существуют различные основные методы определения L-лизина, такие как колориметрический, радиоизотопный, хроматографический, флуорометрический и вольтамперометрический методы. Эти методы имеют определенные недостатки, такие как предварительная обработка образца, дороговизна, длительность и необходимость в квалифицированном персонале. Эти недостатки преодолеваются с помощью биосенсоров из-за их высокой чувствительности, стабильности и специфичности. В настоящей обзорной статье обсуждаются принципы, достоинства и недостатки различных аналитических методов определения L-лизина с особым акцентом на биосенсоры. Биосенсоры на основе L-лизина работают идеально при оптимальном pH от 5 до 10, диапазоне потенциалов от -0,05 до 1,5 В, температуре от 25 до 40°C, с линейным диапазоном от 0,01 до 5500 мкМ, пределом обнаружения от 0,000004 до 650 мкМ и временем отклика от 2 до 300 с. Датчик имел стабильность хранения от 14 до 200 дней.

В работе [2] основное внимание уделяется спектрофотометрическому определению лизина. Спектрофотометрический применим для определения лизина (или орнитина, или пролина), особенно в присутствии α, ϵ -диаминопимелата. Этот метод можно использовать в анализе диаминопимелатдекарбоксилазы. Лизин дает окрашенный продукт реакции с нингидрином в присутствии кислот, включая HCl, то же самое делает и α, ϵ -диаминопимелат. Спектры продуктов лизина и α, ϵ -диаминопимелата претерпевают дифференциальные сдвиги при добавлении 15 М фосфорной кислоты в качестве разбавителя, так что значения поглощения при 515 м μ продуктов лизина и α, ϵ -диаминопимелата находятся в соотношении 100:7 (на молярной основе). Образцы, содержащие лизин (0,3 мл водного раствора), помещают в 4-дюймовые пробирки, в каждую из которых добавляют HCl (0,2 мл) и нингидрин (0,5 мл). После покрытия алюминиевой фольгой пробирки нагревают на кипящей водяной бане в течение 60 минут и охлаждают до комнатной температуры. В каждую пробирку добавляют фосфорную кислоту (4 мл), и содержимое перемешивают.

Методология анализа аминокислоты лизина (Lys) с использованием реагента нингидрина (Nin) спектрофотометрическим методом была глубоко изучена и улучшена [3]. Оптимизация времени, объемного соотношения Lys к Nin и температуры были явно

исследованы. Конкретная длина волны 479 нм была установлена в соответствии с пиком спектра поглощения. Время реакции между Lys и Nin в водном растворе происходит в течение 50 мин. Соотношение Lys/Nin 1,67 оказалось наиболее эффективным для этой реакции. Более того, поглощение увеличивалось с температурой, пока не было достигнуто стабильное значение около 85°C. Было также обнаружено, что реакция более эффективна при начальном pH 6, что соответствует образованию большого количества окрашенного продукта. Кроме того, pH постреакционной смеси был около 4 для различных концентраций лизина и начального диапазона pH 3-10. Для раствора лизина, загрязненного калием (представитель мешающих видов), и после изменения условий реакции максимальная длина волны (479 нм) не была затронута. Освоение использования этих параметров позволяет эффективно использовать этот аналитический метод, который прост, быстр, точен, менее затратен и, что особенно важно, менее вреден для окружающей среды и здоровья человека.

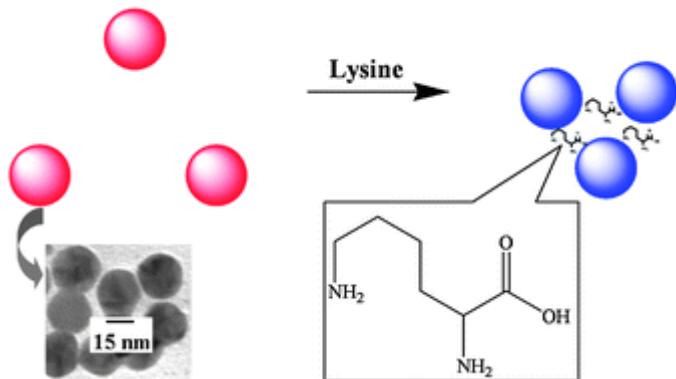
За последние несколько лет кислотный фурфуроловый конъюгат Мелдрума (MAFC) был широко исследован в качестве исходного материала для синтеза фотопереключаемых донорно-акцепторных стенхаус-аддуктов (DASA) [4]. Таким образом, авторы изучили взаимодействие MAFC с различными аминокислотами. К удивлению, богатые азотом аминокислоты, такие как лизин и аргинин, спонтанно взаимодействуют с MAFC, немедленно давая окрашенный аддукт, тогда как другие аминокислоты, включая богатый азотом гистидин, не показали никакой окраски. Обнаружение лизина невооруженным глазом в безвредном растворителе делает этот реагент привлекательным новым входом в коллекцию хемосенсоров для колориметрического обнаружения лизина и аргинина. Интенсивное окрашивание соответствует поглощению при 514 нм в УФ-видимом спектрометре. Самая низкая концентрация 100 мкм может быть обнаружена с помощью УФ-видимого спектрометра. Титрование ЯМР показывает, что появление цвета обусловлено раскрытием кольца фурфурола, что приводит к образованию сопряженных триеновых видов. По сравнению с ранее описанными хемосенсорами для лизина и аргинина, MAFC предлагает такие преимущества, как простой синтез, простота в обращении, высокая скорость, низкая стоимость, хорошая чувствительность/селективность.

В работе [5] сообщается о простом методе определения содержания лизина с помощью предварительной обработки образца *in situ* и метода газовой хроматографии в парофазном диапазоне (HS-GC), основанном на образовании диоксида углерода (CO₂) в результате реакции предварительной обработки (между лизином и раствором нингидрина) в закрытом флаконе. Было отмечено, что полное преобразование лизина в CO₂ может быть достигнуто в течение 60 мин при 60°C в фосфатной буферной среде (pH = 4,0) с минимальным молярным

соотношением нингидрина/лизина 16. Результаты показали, что метод имеет хорошую точность ($RSD < 5,23\%$) и правильность (в пределах 6,80%) по сравнению с результатами, измеренными с помощью эталонного метода (спектроскопический метод нингидрина). Благодаря особенности предварительной обработки образца *in situ* и измерения парофазного диапазона настоящий метод становится очень простым и особенно подходящим для использования для анализа партии образцов в исследованиях и приложениях, связанных с лизином.

Сообщается [6], что лизин играет решающую роль в содействии развитию, усилению иммунной функции и улучшении функции тканей центральной нервной системы. Два конфигурационных изомера аминокислот оказывают существенно разные эффекты. В настоящее время сообщалось о методах хирального распознавания лизина; однако предыдущие методы обнаружения имеют такие недостатки, как дорогостоящее оборудование и сложные процессы обнаружения. Флуоресцентный анализ, с другой стороны, может похвастаться высокой чувствительностью, сильной селективностью и простотой эксплуатации. В этом исследовании авторы синтезировали четыре новых флуоресцентных зонда на основе бинафтил-амина (BINAM), способных специфически идентифицировать L-конфигурацию лизина среди двадцати аминокислот, составляющих человеческие белки. Коэффициент усиления энантиомерной флуоресценции (e_f или $\Delta I_L/\Delta I_D$) достигал 15,29, демонстрируя высокую энантиоселективность. Кроме того, авторы оценили возможности распознавания зонда при различных уровнях pH, времени реакции и условиях ионов металлов, а также его предел обнаружения (LOD) и квантовый выход. Полученные результаты показывают, что этот зонд служит высокостабильным инструментом для обнаружения хирального лизина.

Разработан простой, надежный и чувствительный колориметрический метод обнаружения лизина на основе использования стабилизированных цитратом золотых наночастиц (AuNP) [7]. В кислой среде ($pH = 3,0$) AuNP демонстрировали чувствительное изменение цвета с красного на синий после добавления лизина в течение 30 мин при комнатной температуре, которое можно было непосредственно увидеть невооруженным глазом и контролировать с помощью спектроскопии поглощения в УФ-видимом диапазоне. Результаты показали, что отношение поглощения (A_{680}/A_{520}) было линейным для концентрации лизина в диапазоне от 1 до 70 мкМ ($r = 0,995$), а предел обнаружения составил 0,8 мкМ при отношении сигнал/шум 3. Этот метод также продемонстрировал превосходную селективность для лизина по сравнению с другими аминокислотами. Для анализа лизина в образцах продуктов питания проверялись точность и правильность.



Для лучшего анализа эффективности кормовых добавок с определенными аминокислотами требуются надежные и селективные методы количественной оценки [8]. В этой работе предложен и проверен метод обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии с флуоресцентным обнаружением для количественной оценки лизина, одной из самых лимитирующих аминокислот в питании жвачных животных и необходимой для производства молока. Для оценки и расширения применимости метода рассматривались различные матрицы, а именно буфер Li_2CO_3 (выбранный стандартный реакционный буфер), фосфатный буферный раствор (для имитации среды в клеточных исследованиях) и инокулят рубца. Метод был проверен для всех трех матриц и оказался селективным, точным ($92\% \pm 2\%$) и прецизионным как на меж-, так и на внутридневном уровнях в концентрациях до 225 мкМ, с пределами обнаружения и количественной оценки ниже 1,24 и 4,14 мкМ соответственно. Стабильность образца оценивалась при хранении при комнатной температуре, 4 °C и -20 °C, показывая постоянство до 48 ч независимо от матрицы. Наконец, разработанный метод был применен для количественной оценки лизина на реальных образцах. Представленные результаты показывают, что предложенный метод может быть применен для количественной оценки свободного лизина в исследованиях кормления жвачных животных и потенциально может принести большую пользу для дополнения и оптимизации питания молочных коров.

Отмечается [9], что L-лизин (Lys), незаменимая аминокислота для людей и млекопитающих, должен поступать с пищей. Он хорошо растворяется в воде и может образовывать гидрат L-лизина ($\text{Lys}\cdot\text{H}_2\text{O}$) при определенных условиях, что отрицательно влияет на качество пищи. При повышении температуры $\text{Lys}\cdot\text{H}_2\text{O}$ может дегидратироваться, превращаясь в Lys. В этом исследовании используются терагерцовская спектроскопия во временной области, инфракрасная спектроскопия и рентгеновская дифракция для характеристики Lys и $\text{Lys}\cdot\text{H}_2\text{O}$, анализируя возможности обнаружения различных спектральных методов. Кроме того, для проверки экспериментальных результатов использовались симуляции теории функционала плотности (DFT). Термогравиметрический

анализ (TG) использовался для изучения процесса дегидратации $\text{Lys}\text{-H}_2\text{O}$ при повышении температуры. Экспериментальные результаты показывают, что процесс дегидратации включает удаление как свободной воды, так и кристаллической воды, завершаясь примерно при 100°C. Терагерцевая спектроскопия во временной области дает подробную характеристику этого процесса. Связь между характерной интенсивностью пикового поглощения и температурой во время дегидратации успешно анализируется с помощью подгонки Больцмана и анализа производных первого порядка. Это исследование эффективно отслеживает переход $\text{Lys}\text{-H}_2\text{O}$ в ангидрат, предлагая новый метод количественного анализа процесса дегидратации гидрата.

Для количественной оценки содержания лизина в рапсе на основе спектроскопии в ближнем инфракрасном диапазоне, во-первых, были собраны данные образцов, а необработанные спектральные данные были предварительно обработаны [10]. Методы повторной обработки включают в себя мультиплекативную коррекцию рассеяния (MSC), стандартную нормальную дисперсию (SNV), сглаживание с использованием Савицкого-Голея (SG), первую производную, вторую производную и их комбинации. Для избыточных спектральных данных использовались конкурентная аддитивная повторная взвешенная выборка (CARS), метод выбора переменных LAR и алгоритм последовательных проекций (SPA) для выбора характерных длин волн, достигая снижения размерности данных и упрощения модели. Были созданы модели количественной оценки на основе LightGBM (LGBM), опорных векторных машин (SVM) и регрессии с использованием частичных наименьших квадратов (PLSR) соответственно. Экспериментальные результаты показали, что метод, основанный на комбинации SNV-CARS-SVM, достиг наилучшей предсказательной способности модели. Коэффициент корреляции калибровочного набора составил 0,08524, а коэффициент корреляции прогнозного набора — 0,8213. Модель может быть использована для количественного анализа для эффективного определения содержания лизина в рапсе.

Разработан метод количественного определения доступного лизина в пищевых продуктах, основанный на реакции ϵ -аминогруппы лизина с фтординитробензолом [11]. Изучены дериватизация, гидролиз и хроматографические условия разделения. Для установления надежности предлагаемого метода оцениваются точность и правильность анализа с использованием чистых белков и образцов пищевых продуктов. Результаты показывают, что предлагаемый метод является как точным, так и прецизионным.

Описан чувствительный и селективный спектрофотометрический метод для определения некоторых аминокислот, а именно: глицина, глутамина, валина и лизина [12].

Метод основан на взаимодействии этих аминокислот как доноров электронов с 7,7,8,8-тетрацианохинодиметаном (TCNQ) как π -акцептором в ацетонитриле при 70°C (80°C в случае валина), чтобы дать ярко-желтовато-зеленые комплексы переноса заряда, которые демонстрируют максимальное поглощение при 841 нм. Закон Бера соблюдается в диапазоне концентраций 0,1-4, 0,1-8, 0,3-3 и 0,1-3,5 мкг/мл с молярной поглощающей способностью $2,2058 \times 10^4$, $3,9184 \times 10^4$, $2,6999 \times 10^4$ и $4,2056 \times 10^4$ Л/моль.см для глицина, глутамина, валина и лизина соответственно. Различные экспериментальные параметры, влияющие на развитие и стабильность цвета, были тщательно изучены и оптимизированы. Было выдвинуто предложение о путях реакции.

В работе [13] часть образца гидролизуют 6N HCl в течение 23 ч и охлаждают, pH доводят до 7,7 с помощью NaOH, и раствор разбавляют боратным буфером с pH 7,7. Аликвоту экстракта образца дериватизируют с помощью 9-флуоренилметилхлорформиата (9-FMC). Лизин отделяют от других аминокислот с помощью изократической обращенно-фазовой жидкостной хроматографии (ЖХ) с использованием флуоресцентного детектирования: возбуждение 260 нм и испускание 313 нм. Подвижной фазой является буфер ацетонитрил-0,1М уксусной кислоты (pH 4,2) (53+47). Линейность удовлетворительна в диапазоне 0,4-24 мг/мл. Результаты 9 образцов корма (1,1-2,7% лизина), проанализированных как методом ЖХ, так и аминокислотным анализатором, статистически не различались. Восстановление стандартного лизина, добавленного непосредственно перед дериватизацией на тех же 9 образцах (в дубликате), составило 100,9% с коэффициентом вариации (CV) 2,4%. Исследование точности метода в течение дня и между днями дало CV 1,1 и 1,8% соответственно. Изменение результатов было незначительным, когда метод был проверен на надежность по 7 факторам.

В патенте [14] предложен метод определения кормовой добавки, в частности простой и быстрый способ определения содержания L-лизина в готовом продукте сульфата L-лизина, концентрация которого составляет 65%. Метод включает в себя следующие этапы: во-первых, растворение готового продукта L-лизина сульфата, концентрация которого составляет 65%, для приготовления раствора, соответственно выбор раствора образца объемом 1 мл и стандартных растворов L-лизина различной концентрации объемом 1 мл и соответственно добавление в разные пробирки, соответственно добавление проявителя объемом 1 мл в каждую пробирку, охлаждение до комнатной температуры сразу после воздействия водяной бани при температуре более 95 °C в течение 10 минут, соответственно добавление дистиллированной воды объемом 8 мл в каждую пробирку для разбавления, встряхивание, использование спектрофотометра для определения значений экстинкции,

построение стандартных кривых на основе концентраций стандартных растворов L-лизина и соответствующих значений экстинкции, и расчет содержания L-лизина в образце на основе значения экстинкции образца. Метод имеет преимущества удобства, высокой скорости, высокой точности и низкой стоимости.

Еще один патент [15] относится к технической области фармацевтического анализа, в частности к способу обнаружения аланина, лизина, глутаминовой кислоты и/или L-тирофина. Способ, который предлагается настоящим изобретением, обнаруживается в тестируемом продукте с использованием ЖХ/МС, путем количественной оценки методом внешнего стандарта, может иметь хорошую точность и восприимчивость и может быть соответствующим образом использован для проверки качества копаксона уксусной кислоты. Эксперимент показывает, что способ, который предлагается настоящим изобретением, может быть точно реализован для аланина, лизина, глутаминовой кислоты и/или L-тирофина с точной количественной точностью, а извлечение стандартной добавки составляет 98,1% ~ 101,7%; повторно хорошо, 5-контактное относительное стандартное отклонение непрерывного введения образца составляет менее 2%; кроме того, нижний предел обнаружения составляет менее 1,1 мкг/мл, чувствительность хорошая.

Электростатические взаимодействия в белках могут быть исследованы экспериментально путем определения констант кислотности, специфичных для остатков [16]. В этой работе авторы описывают методы ЯМР с тройным резонансом для прямого определения состояний протонирования боковой цепи лизина и аргинина в белках. Эксперименты основаны на обнаружении необменных протонов во всем диапазоне pH и температуры и, следовательно, хорошо подходят для определения рK(a) отдельных боковых цепей аминокислот. Эксперименты следуют химическому сдвигу боковой цепи N-15(zeta) (лизин) и N-15(epsilon) или C-13(zeta) (аргинин), который изменяется из-за значительных изменений в распределении гетероядерных электронов при (де)протонировании. Поскольку гетероядерные химические сдвиги подавляются зарядовым состоянием самой боковой цепи аминокислоты, эти методы превосходят ЯМР на основе H-1 с точки зрения точности, чувствительности и селективности. Более того, ядра N-15(дзета) и N-15(эпсилон) могут быть использованы для зондирования изменений в локальной электростатической среде. Описаны приложения к трем белкам: апо-кальмодулину, кальбиндину D-9k и FKBP12. Для апо-кальмодулина были определены значения рK(a) остатков боковых цепей лизина, которые находятся в диапазоне от 10,7 до 11,2 в результате высокого чистого отрицательного заряда на поверхности белка. Идеальное поведение двухуровневого титрования, наблюдаемое для всех лизинов, указывает на отсутствие значительных прямых взаимодействий зарядов между

основными остатками. Эти результаты сравниваются с более ранними исследованиями, основанными на химической модификации.

Список использованной литературы

1. Pundir Ch., Nohwal B., Hospital A., Chandhary R. A comprehensive review of methods for determination of L-lysine with detailed description of biosensors // International Journal of Biological Macromolecules. – 2021. – Vol. 186. – pp. 445-461
2. Vogel H., Shimura Y. Spectrophotometric determination of lysine // Methods in Enzymology. – 1971. – Vol. 17. – N 2. – pp. 228-230
3. Bonzid H., Filho C., Marques J., Valente A. A New Approach on the Amino Acid Lysine Quantification by UV-Visible Spectrophotometry // Revista de Chimie. – 2020. – Vol. 71. – N 8. – pp. 159-175
4. Zeufel L., Mai P., Sharma S., Schober A. Colorimetric Method for Instant Detection of Lysine and Arginine Using Novel Meldrum's Acid-Furfural Conjugate // ChemistrySelect. – 2021. – Vol. 6. – N 27. – pp. 6834-6840
5. Wan X., Liu B-L., Teng Y., Ning Y. Determination of lysine content based on an in situ pretreatment and headspace gas chromatographic measurement technique // Anal. Bioanal. Chem. – 2018. – Vol. 410. – N 13. – pp. 3111-3117
6. Liji W., Xianqyu L., Wentao C., Yajun Z. Spectroscopic Study of a Novel Binaphthyl Amine Fluorescent Probe for Chiral Recognition of D/L-Lysine // Inter. J. Mol. Sci. – 2024. – Vol. 25. – N 14. – pp. 7504-7510
7. Zhou Y., Yang Zh., Maotian X. Colorimetric detection of lysine using gold nanoparticles aggregation // Analytical Methods. – 2012. – Vol. 4. – N 9. – pp. 2711-2714
8. Albuquerque J., Casal S., Cruz R., Dorpe I. Validation of a Simple HPLC-Based Method for Lysine Quantification for Ruminant Nutrition // Molecules. – 2021. – Vol. 26. – N 14. – pp. 4173-4177
9. Xiaohan X., Lin L., Cheng L., Xianglong L. Terahertz Spectroscopy Detection of L-Lysine Hydrate Dehydration Process // Org. Chem. – 2021. – N 3. – pp. 1-22
10. Hiang X., Shaofei W., Jun L., Zhang Y. Rapid determination of lysine content in rapeseed based on NIR spectroscopy technology // ICRSA '23: Proceedings of the 2023 6th International Conference on Robot Systems and Applications. – 2023. – pp. 11-13
11. Castillo G., Sanz M.A., Serrano M.A., Hernandez T. An Isocratic High-Performance Liquid Chromatographic Method for Determining the Available Lysine in Foods // Journal of Chromatographic Science. – 1997. – Vol. 35. – N 9. – pp. 423-429
12. Al-Sabha T., Al-Karemy N. Spectrophotometric Determination Of Some Amino Acids Using 7,7',8,8'-Tetracyanoquinodimethane Reagent // Analytical Chemistry. An Indian Journal. – 2007. – Vol. 3. – N 4-6. – pp. 190-195
13. Cottingham L.S., Smallidge R.L. Reverse-Phase Liquid Chromatographic Determination of Lysine in Complete Feeds and Premixes, Using Manual Precolumn Derivatization // Journal of Association of Official Analytical Chemists. – 1988. – Vol. 71. – N 5. – pp. 1012-1016
14. Pat. 101806724A. CN. 2010. Simple and fast method for detecting L-lysine content in 65% L-lysine sulphate finished product
15. Pat. 106556651A. CN. 2015. The method of detection alanine, lysine, glutamic acid and/or L-Tyrosine
16. Inqemar A., Linse S., Mulder F. Residue-specific pK(a) determination of lysine and arginine side chains by indirect N-15 and C-13 NMR spectroscopy: Application to apo calmodulin // Journal of the American Chemical Society. – 2007. – Vol. 129. – N 51. – pp. 15805-15813

УДК 547.541.2.

Удалова Е.А.¹, Гаджиева Г.Э.², Мамедбейли Э.Г.²

ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ФЕРУЛОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫХ

¹Уфимский Государственный Нефтяной Технический Университет, Уфа,
Башкортостан, РФ

²Институт Нефтехимических процессов имени акад. Ю.Г. Мамедалиева
Министерства Наук и Образования Азербайджанская Республика

В последние годы научный и практический интерес к феруловой кислоте и ее производным с точки зрения фармакохимии и фармакологии существенно вырос и исследования в этой области продолжают ежегодно закономерно развиваться и увеличиваться. В этой работе авторы рассмотрели основные результаты исследований в этой области и показали наиболее важные направления биоактивности феруловой кислоты и ее производных

Ключевые слова: феруловая кислота, ферулаты, эфиры феруловой кислоты, медицинские препараты, лекарственные средства

Udalova E.A.¹, Hajiyeva G.E.², Mammadbayli E.H.²

APPLICATION OF BORNEOL DERIVATIVES IN MEDICINE

¹Ufa State Petroleum Technological University, Ufa, Bashkortostan, RF

²Institute of Petrochemical Processes named after academician Yu.H. Mammadaliyev
Ministry of Science and Education Republic of Azerbaijan

In recent years, scientific and practical interest in ferulic acid and its derivatives from the point of view of pharmacochemistry and pharmacology has grown significantly and research in this area continues to develop and increase annually. In this paper, the authors reviewed the main results of research in this area and showed the most important areas of bioactivity of ferulic acid and its derivatives

Keywords: ferulic acid, ferulates, ferulic acid esters, medical preparations, drugs

Феруловая кислота представляет собой кристаллическое вещество белого или светло-бежевого цвета, которое хорошо растворяется в органических растворителях и в воде при нагревании. Она существует в виде двух геометрических изомеров: *цис*- и *транс*-формы, однако в природе в большей степени преобладает *транс*-форма. Эта кислота имеет весьма широкий спектр биологически активных свойств, в связи с чем исследования в области разработки эффективных методов синтеза этой кислоты, а также определение новых областей ее применения вызывает важный научный и практический интерес. В этой работе нами рассмотрены наиболее основные направления применения феруловой кислоты в биоорганической и медицинской химии. Так, в работе [1] были разработаны и синтезированы 24 новых производных феруловой кислоты, содержащих тиоэфир 1,3,4-оксадиазола и трифторметилпиридин. Анализ биоактивности показал, что некоторые из целевых соединений проявили умеренную или хорошую противогрибковую активность против

Botryosphaeria dothidea (BD), *Phomopsis* sp. (PS), *Botrytis cinerea* (BC), *Fusarium* spp. (FS), *Fusarium graminearum* (FG) и *Colletotrichum* sp. (CS). В частности, одно соединение продемонстрировало превосходную противогрибковую активность против *Phomopsis* sp. со значением EC₅₀ 12,64 мкг/мл, превзойдя пираметанил (35,16 мкг/мл) и гимексазол (27,01 мкг/мл). Между тем, другое соединение проявило сильную антибактериальную активность против *X. axonopodis* pv. *citri* (XAC) *in vitro* с коэффициентом ингибирования 85,76%, что выше, чем у тиодиазола меди 76,59% при 100 мкг/мл. Кроме того, моделирование молекулярной стыковки выявило, что соединение участвует в образовании водородных связей с ферментом сукцинатдегидрогеназой (SDH) на сайтах SER-17, SER-39, ARG-14 и ARG-43, проясняя его способ действия. Это исследование подчеркивает потенциал этих новых производных феруловой кислоты как перспективных агентов для борьбы с грибковыми и бактериальными угрозами здоровью растений. Насколько нам известно, это исследование представляет собой первый отчет о противогрибковых и антибактериальных свойствах производных феруловой кислоты, содержащих тиоэфир 1,3,4-оксациазола и скелет трифторметилпирамидина.

Цели исследования [2] включают фитохимическое профилирование и биологический (антиоксидантный, тромболитический и цитотоксический) анализ чистых химических веществ из экстракта коры стебля *Jatropha pandurifolia* этилацетатом. Выяснены пять различных соединений, включая октакозанил цис ферулат (1), гексакозил (E)-ферулат (2), триаконтил ферулат (3), β -ситостерол (4) и стигмастерол (5). Их структуры определяются с помощью анализа ¹Н ЯМР и сравнения с опубликованными данными, в то время как три алкиловых эфира феруловой кислоты (1-3) были впервые выделены из *J. pandurifolia*. Соединения 1, 2 и 3 обладают значительным тромболитическим потенциалом с соответствующими значениями 68,92% \pm 1,17 (**P<0,01), 66,56% \pm 2,35 (**P<0,01) и 70,81% \pm 0,98 (**P<0,01) по сравнению со стандартной стрептокиназой (73,6% \pm 0,76). При сравнении с БНТ (6,82 \pm 0,99 мкг/мл) значения IC₅₀ (анализ DPPH) составили 16,26 \pm 1,07 (**P<0,01), 14,12 \pm 1,23 (**P<0,01) и 13,16 \pm 1,70 мкг/мл (**P<0,01). Сравнивая три соединения с эталонным винкристина сульфатом (LC₅₀: 0,52 \pm 0,18 мкг/мл), соединение 1 (1,56 \pm 0,35 мкг/мл) (**P<0,01), соединение 2 (1,3 \pm 0,78 мкг/мл) (**P<0,01) и соединение 3 (1,29 \pm 0,33 мкг/мл) (**P<0,01). Таким образом, результаты можно интерпретировать как концепцию изолированных молекул, имеющих потенциал для применения в дополнительных фармацевтических исследованиях.

Противораковая активность алкиловых эфиров и доноров NO феруловой кислоты (FA) и кофейной кислоты (CA) была оценена методом высокосквозного скрининга (HTS), и были

описаны связи структура-активность [3]. Алкиловые эфиры СА имели лучшую противораковую активность, чем алкиловые эфиры FA с тем же алкильным заместителем. Мононитраты и нитраты фенилфуроксана были более активными, чем двойные нитраты. Фенилсульфонилфуроксаннитраты FA проявили более мощную противораковую активность.

Изучена антиоксидантная активность некоторых эфиров феруловой кислоты с линейными жирными спиртами C7, C8 (разветвленными и линейными), C9, C11, C12, C13, C15, C16 и C18 в гомогенной и гетерогенной фазах [5]. В то время как в гомогенной фазе все алкилферулаты обладали схожими способностями к захвату радикалов, в микросомах печени крысы они показали разительные различия, наиболее эффективными были C12 (7) ($IC_{50} = 11,03$ мкМ), линейный C8 (3) ($IC_{50} = 12,40$ мкМ), C13 (8) ($IC_{50} = 18,60$ мкМ) и C9 (5) ($IC_{50} = 19,74$ мкМ), за которыми следовали C7 (2), C15 (9), C11 (6), разветвленный C8 (4), C16 (10) и C18 (11) (феруловая кислота была менее активна, $IC_{50} = 243,84$ мкМ). Все молекулы показали схожие коэффициенты распределения в системе октанол-буфер. Трехмерные исследования (ЯМР в растворе, моделирование в вакууме) показывают, что такое поведение может быть обусловлено различным закреплением молекул с эфирной боковой цепью в микросомальном фосфолипидном бислое и, как следствие, различной ориентацией/расположением поглощающей феноксигруппы снаружи поверхности мембранны по отношению к потоку оксирадикалов.

Феруловая кислота (4-гидрокси-3-метоксикоричная кислота) является фенольным соединением с важным антиоксидантным действием и в настоящее время широко изучается на предмет его потенциальных показаний при воспалительных и нейродегенеративных заболеваниях, гипертонии, атеросклерозе и т. д [5]. Целью работы был синтез новых соединений феруловой кислоты с потенциальной антиоксидантной активностью. Синтез разработанных соединений был выполнен в несколько этапов: (i) получение хлорида феруловой кислоты путем реакции феруловой кислоты с тионилхлоридом; (ii) реакция между хлоридом феруловой кислоты и 98%-ным гидразингидратом для получения гидразида феруловой кислоты; (iii) конденсация гидразида феруловой кислоты с различными бензальдегидами (2-гидрокси/3-гидрокси/4-гидрокси/2-нитро/3-нитро/4-нитро/2-метокси/4-хлор/4-фтор/4-бромбензальдегид) с получением соответствующих гидразонов. Структура синтезированных соединений была подтверждена с помощью ИК-Фурье спектроскопии, а оценка антиоксидантного потенциала была достигнута путем определения общей антиоксидантной емкости и восстановительной способности. В этом исследовании были синтезированы новые гидразоны феруловой кислоты, физико-химически и спектрально охарактеризованы. Оценка антиоксидантного потенциала с использованием методов *in vitro*

показала благоприятное влияние структурной модуляции на антиоксидантные эффекты феруловой кислоты.

Вездесущий состав 4-гидрокси-3-метоксикоричная кислота, также известная как феруловая кислота, представляет собой биоактивный ингредиент многих продуктов питания, который может оказывать потенциальное терапевтическое действие, полезное при лечении рака, диабета, заболеваний легких и сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Он также эффективен против расстройств, связанных с окислительным стрессом, включая некоторые нейродегенеративные заболевания. Феруловая кислота широко распространена в растениях как в свободной, так и в конъюгированной форме. В целом фармацевтический потенциал феруловой кислоты можно объяснить ее способностью поглощать свободные радикалы. В последние годы также известно, что она ингибитирует HMG-CoA-редуктазу и активирует глюкокиназу, тем самым способствуя снижению гиперхолестеринемии и гипергликемии. В этом обзоре обсуждаются различные свойства феруловой кислоты, устанавливая связь с несколькими биологическими видами активности. ФК также используется в значительных количествах в пищевой и косметической промышленности. Также в последние годы ее использовали в качестве сшивающего агента для производства съедобных пищевых пленок. В обзоре также обсуждается распределение соединений, метаболизм и физиологическая роль, используемые в производстве ванилина.

Транс-феруловая кислота (FA) является производным 4-гидроксикоричной кислоты, которая содержится во многих пищевых продуктах, фруктах и напитках [7]. Она обладает научно доказанными антиоксидантными, противовоспалительными и антибактериальными свойствами. Однако ее низкая способность проникать через биологические барьеры (например, гематоэнцефалический барьер, ГЭБ), ее низкая биодоступность и быстрое выведение из желудочно-кишечного тракта после перорального приема ограничивают ее клиническое применение, например, для лечения нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера. Поэтому разрабатываются новые нанотехнологические подходы для регулирования внутриклеточного транспорта феруловой кислоты. Целью данного обзора является обобщение исследований последнего десятилетия биологических свойств феруловой кислоты и инновационных способов ее доставки, поддерживающих фармакологическую терапию.

Соединение 4-гидрокси-3-метоксикоричная кислота, называемое феруловой кислотой (FA), является фенольным соединением, широко распространенным в растительном мире [8]. Феруловая кислота — это благо. Она обладает огромным потенциальным терапевтическим эффектом при лечении диабета, рака, заболеваний легких и сердечно-сосудистой системы, в

основном благодаря своему антиоксидантному и противовоспалительному действию. Феруловая кислота проявляет широкий спектр биологической активности, такой как антиканцерогенная, противоаллергическая, противомикробная, противовирусная, гепатопротекторная, хелатирование металлов, активация транскрипционных факторов, модуляция активности ферментов, экспрессия генов, а также передача сигнала. Структурные характеристики этого активного ингредиента делают его оптимальным субстратом для образования или синтеза различных производных и ее формул. В настоящем обзоре рассматривается структура феруловой кислоты, ее фармакодинамические параметры, области применения и ее различные производные. Кроме того, обзор также направлен на освещение основных аспектов, связанных с использованием феруловой кислоты в пищевой и медицинской промышленности, и перечисляет различные опубликованные патенты на феруловую кислоту.

Используя сетевую фармакологию, авторы работы [9] стремились изучить основные механизмы ФК в лечении COVID-19. GeneCards и OMIM были запрошены для получения информации о лечении ФК и мишениях COVID-19. Сеть PPI была получена с помощью программного обеспечения Cytoscape. Анализы обогащения GO и KEGG использовались для идентификации биологических путей, связанных с целевыми белками. Используя AutoDock Tools, смоделируйте молекулярную стыковку и предскажите степень связывания ФК с ключевыми мишениями. В экспериментах на клетках *in vitro* в качестве объекта служил A549, для подготовки клеточной модели использовались различные концентрации ФК, а для обнаружения экспрессии генов TLR4, ACE и EGFR использовался qRT-PCR. Сетевая фармакология провела скрининг 18 мишней пересечения ФК и COVID-19, обогатила 1594 записи GO и нацелилась на регуляцию воспалительного ответа. 29 путей KEGG, включающих сигнализацию COVID-19, NF-В и Toll-подобных рецепторов, были значительно обогащены. Эксперименты на клетках подтверждают, что ФК может эффективно подавлять экспрессию TLR4, ACE и EGFR. Цель этого исследования — пролить новый свет на поиск потенциальных методов лечения COVID-19.

Показано [10], что коричная кислота и ее производные являются важными и перспективными соединениями в терапии рака из-за широкого спектра противораковых и антиоксидантных свойств, а также высокого потенциала для разработки препарата нового поколения. Целью данного исследования было сравнение цито- и генотоксических эффектов коричной кислоты и ее производных с использованием штамма микробного биосенсора *Escherichia coli* *K-12 recA::gfp* с плазмидным слиянием промотора *recA* и гена *gfp* в качестве репортера. Полученные результаты показывают, что генетическая система *recA::gfpmut2*

была чувствительным биосенсором к большинству химических веществ, протестированных в наших экспериментах. Коричная кислота и ее производные модулировали реактивность промотора *recA* по отношению к контрольному образцу и значительно ингибировали рост клеток бактерий. В свете наших результатов только хлорогеновая и феруловая кислоты в более высоких концентрациях продемонстрировали цито- и генотоксическую активность по отношению к клеткам *E. coli K-12 recA::gfp*.

В настоящее время растительные продукты привлекают все население мира из-за их безопасности [11]. Для эффективной доставки растительных соединений при различных состояниях здоровья было опробовано множество технологий, называемых NDDS. Феруловая кислота обладает множеством биологических активностей, но из-за низкой биодоступности, вызванной высокими скоростями элиминации, обычные носители для доставки лекарств не достигают своих целей. Фитосомальный гель феруловой кислоты может быть доказан как лучший носитель лекарств для повышения биодоступности и снижения скорости элиминации. Целью данного исследования было создание фитосомального геля феруловой кислоты-липida для повышения стабильности и биодоступности. Фитосомальный комплекс феруловой кислоты был приготовлен с использованием методов вытеснения растворителя, а фитосомальный гель феруловой кислоты-липida был приготовлен с использованием карбазола в качестве гелеобразующего агента. Комплекс был охарактеризован с помощью УФ-, СЭМ- и ИК-Фурье-анализа. Гель был оценен на предмет его pH, вязкости, растекаемости, СЭМ- и ИК-Фурье-анализа. Результат подчеркнул потенциальное использование феруловой кислоты и преимущества фитосом в качестве носителя лекарственных средств.

Новое семейство гибридов донепезила и феруловой кислоты было разработано, синтезировано и биологически оценено как лиганды, направленные на несколько целей против болезни Альцгеймера путем слияния фрагмента донепезила и феруловой кислоты [12]. Анализ *in vitro* показал, что некоторые из этих молекул проявили мощную ингибирующую активность холинэстеразы, выдающуюся активность по удалению радикалов, хорошие нейропротекторные эффекты на клетки PC12 и могли проникать в центральную нервную систему. Соединение особенно показало превосходную ингибирующую активность ацетилхолинэстеразы (значения IC₅₀ 0,398 мкМ для ацетилхолинэстеразы электрического угря) и сильную ингибирующую активность бутирилхолинэстеразы (IC₅₀ = 0,976 мкМ для бутирилхолинэстеразы сыворотки лошади). Он также показал значительную антиоксидантную активность (1,78 эквивалента тролокса по методу ABTS, IC₅₀ 24,9 мкМ по методу DPPH). Кинетическое исследование и молекулярный

докинг показали, что соединение взаимодействовало как с периферическим анионным сайтом, так и с катализитическим сайтом связывания ацетилхолинэстеразы. В целом, эти результаты показали, что соединение является перспективным кандидатом на лекарственное средство со сбалансированными свойствами для лечения болезни Альцгеймера.

Феруловая кислота, фенольное соединение с заметными противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, привлекла значительный интерес из-за своего терапевтического потенциала [13]. Листья кукурузы, распространенный побочный продукт сельского хозяйства, являются устойчивым источником феруловой кислоты, хотя эффективные методы экстракции и характеристики остаются недостаточно разработанными. В этом исследовании представлен оптимизированный метод для выделения и характеристики феруловой кислоты из листьев кукурузы с одновременной оценкой ее противовоспалительного потенциала. Процесс экстракции использовал обработку водным метанолом для удаления вторичных метаболитов с последующим щелочным гидролизом для выделения феруловой кислоты. Соединение было очищено с помощью колоночной хроматографии с оптимизацией температуры, повышающей выход. Структурная характеристика была проведена с использованием ТСХ, ИК-Фурье, ^1H и ^{13}C ЯМР. Количественный анализ был достигнут с использованием проверенного метода ВЭЖХ. Исследования докинга *in silico* продемонстрировали сильные связывающие взаимодействия между феруловой кислотой и p38 МАРК, ключевым белком, связанным с воспалением, с оценками докинга, сопоставимыми с таковыми у босутиниба, известного противовоспалительного средства. Кроме того, *in vitro* анализы денатурации бычьего сывороточного альбумина (БСА) выявили дозозависимое ингибирирование денатурации БСА, при этом значительные эффекты наблюдались при 100 мкМ. Это исследование устанавливает эффективный метод извлечения и характеристики феруловой кислоты из листьев кукурузы и подчеркивает ее многообещающие противовоспалительные свойства, предполагая ее потенциал для терапевтического применения.

Фиолетовый рис является потенциальным источником феруловой кислоты, которая обладает антимикробными свойствами [14]. Однако механизм ингибирирования феруловой кислоты в отношении роста бактерий, в частности сальмонеллы и листерии, не был выяснен. Целью данного исследования было определение биологической активности феруловой кислоты из фиолетового риса в качестве антимикробного агента против *Salmonella typhimurium* и *Listeria monocytogenes* с использованием анализов *in vitro* и *in silico*. Антимикробная активность экстракта феруловой кислоты из фиолетового риса была протестирована с использованием метода диффузии в лунки агара. Его влияние на

бактериальные клетки наблюдалось с помощью сканирующей электронной микроскопии. Было подтверждено, что феруловая кислота обладает антимикробными свойствами с использованием программного обеспечения *in silico* для ослабления связывания факторов бактериальной вирулентности (липопротеинов, липополисахаридов и флагеллинов) с Toll-подобными рецепторами (TLR) и предотвращения взаимодействия с пептидогликанами. Экстракт феруловой кислоты из фиолетового риса подавлял рост бактерий. Ингибирующие эффекты включали индукцию биопленки и сокращение *S. Typhimurium*, а также осмотический лизис *L. monocytogenes*. Эта активность была подкреплена способностью феруловой кислоты ингибировать связывание факторов бактериальной вирулентности с TLR и блокировать бактериальные пептидогликаны. Эти результаты указывают на то, что экстракт феруловой кислоты фиолетового риса действует как антимикробное средство, как непосредственно на бактериальные клетки, так и косвенно через TLR. Авторы приходят к выводу, что феруловая кислота из индонезийского фиолетового риса имеет биологическую функцию антимикробного агента.

Список использованной литературы

1. Jiansong A., Nanjuan P., Chunyi L., Hailiang Ch. Synthesis, biological evaluation, and molecular docking of novel ferulic acid derivatives containing a 1,3,4-oxadiazole thioether and trifluoromethyl pyrimidine skeleton // RSC Advances. – 2024. – Vol. 14. – pp. 16218-16227
2. Jahan N., Shaari Kh., Nazrul I., Tuz-Zohora Z. Chemical and Biological Profiling of Three Ferulic Acids Alkyl Esters Isolated from *Jatropha pandurifolia* (Family: Euphorbiaceae) // Biomedical and Pharmacological Journal. – 2023. – Vol. 16. – N 2. – pp. 201-216
3. Li W., Tang Y., Zhang X., Duan J-A. Biological activity evaluation and structure-activity relationships analysis of ferulic acid and caffeic acid derivatives for anticancer // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. – 2012. – Vol. 22. – N 19. – pp. 362-366
4. Anselmi C., Centini M., Granata P., Seqa A. Antioxidant Activity of Ferulic Acid Alkyl Esters in a Heterophasic System: A Mechanistic Insight // Journal of Agricultural and Food Chemistry. – 2004- Vol. 52. – N 21. – pp. 6425-6432
5. Wolszleger M., Stan C.D., Apotrosoaei M., Vasincu I. New hydrazones of ferulic acid: synthesis, characterization and biological activity // The Medical-Surgical Journal. – 2014. – Vol. 188. – N 4. – pp. 827-834
6. Diarsa M., Gupte A. Ferulic acid – a natural essential compound having potential industrial and medicinal properties // International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. - 2021. – N 12. – pp. 603-611
7. Stompor-Goracy M., Machaczka M. Recent Advances in Biological Activity, New Formulations and Prodrugs of Ferulic Acid // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22. – N 11. – pp. 12889-12894
8. Babbar R., Dhilman S., Grover R., Kaur A., Arora S. A Comprehensive Review on Therapeutic Applications of Ferulic Acid and its Novel Analogues: A Brief Literature // Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. – 2021. – Vol. 21. – N 12. – pp. 1578-1593

9. Shengchao Zh., Wang Y., Shen Z., Wang Zh. Exploring the potential mechanisms of Ferulic Acid for treating COVID-19 based on Network Pharmacology and Molecular Docking as well as experimental verification // *Natural Resources for Human Health.* – 2023. – Vol. 3. – N 3. – pp. 331-341
10. Matejczyk M., Awiseocka R., Kalinowska M., Swiderski G. In vitro evaluation of biological activity of cinnamic, caffeic, ferulic and chlorogenica acids with use of *Escherichia coli* K-12 rega gfp biosensor strain // *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research.* – 2017. – Vol. 74. – N 3. – pp. 804-808
11. Rani S., Pahwa Sh., Maan P. Formulation and Evaluation of Ferulic Acid-Lipid Phytosomal Gel for its Antioxidant Activity // *International Journal of Pharmaceutical Research.* – 2025. – Vol. 17. – N 2. – pp. 128-141
12. Wei X., Xiaobing W., Fan L., Jin W. Synthesis and Evaluation of Donepezil-Ferulic Acid Hybrids as Multi-Target-Directed Ligands against Alzheimer’s Disease // *Med. Chem. Commun.* – 2016. – N 1. – pp. 1-35
13. Rajeshwari S., Chowdary S., Dileep A., Joghee S. Comprehensive Exploration of Ferulic Acid from Corn Leaves: Extraction, Structural Characterisation, HPLC Quantification, and Anti-inflammatory Evaluation through In Silico Docking, Molecular Dynamics Simulation, and In Vitro Studies // *Tropical Journal of Natural Product Research.* – 2025- Vol. 9. – N 1. – pp. 13-19
14. Wijayanti E., Safitri A., Siswanto D., Triprisila L. Antimicrobial Activity of Ferulic Acid in Indonesian Purple Rice through Toll-like Receptor Signaling // *Makara Journal of Science.* – 2021. – Vol. 25. – N 4. – pp. 139-154
15. Dedek K., Rosicka-Kaczmarek J., Nebesny E. Characteristics and biological properties of ferulic acid // *Biotechnology and Food Science.* – 2019. – Vol. 83.- N 1. – pp. 71-85
16. Batista R. Uses and Potential Applications of Ferulic Acid // Chapter in book *Uses and Potential Applications of Ferulic acid.* – 2018. – pp. 39-70
17. Sweed N., Dawoud M., Aborehab N., Ezzat Sh. An approach for an enhanced anticancer activity of ferulic acid-loaded polymeric micelles via MicroRNA-221 mediated activation of TP53INP1 in caco-2 cell line // *Scientific Reports.* – 2024. – Vol. 14. – pp. 2073-2077
18. Nianguang W., Weixla L., Tang Y., Baoquan L. Biological activity evaluation and structure-activity relationships analysis of ferulic acid and caffeic acid derivatives for anticancer // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22. – N 19. – pp. 6085-6088
19. Dragan M., Tataringa G., Mircea C., Cioanca Q. Ferulic Acid – A Versatile Molecule // *Acta Biorganica Marisiensis.* – 2018. – Vol. 1. – N 2. – pp. 26-34

УДК 796.386

Хабирова Д.Р., Бердин А.Р.

РОЛЬ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ОБЩУЮ ВЫНОСЛИВОСТЬ СПОРТСМЕНА ПРИ ЗАНЯТИИ НАСТОЛЬНЫМ ТЕННИСОМ

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

В данной работе проведён анализ влияния физиологических факторов на общую выносливость спортсменов, занимающихся настольным теннисом. Рассмотрены ключевые компоненты выносливости, а также их роль в обеспечении высокой физической работоспособности во время игры.

Ключевые слова: настольный теннис, выносливость, физиологические факторы

Khabirova D.R., Berdin A.R.

THE ROLE OF PHYSIOLOGICAL FACTORS ON THE GENERAL ENDURANCE OF AN ATHLETE IN TABLE TENNIS TRAINING

Bashkir state medicine university, Ufa

This paper analyzes the influence of physiological factors on the general endurance of athletes engaged in table tennis. The key components of endurance and their role in providing high physical performance during the game are considered.

Keywords: table tennis, endurance, physiological factors

Настольный теннис является одним из самых популярных видов спорта в мире. В последние годы всё больше исследований посвящено изучению влияния физиологических факторов на физическое развитие человека, в частности, на его общую выносливость.

Под общей выносливостью в контексте данной работы понимается базовая способность усредненных людей без значительных ограничений по времени выполнять работу умеренной интенсивности при достаточно полном вовлечении большинства функций организма [8,9,10,12]. К физиологическим факторам выносливости согласно Ровному В.А. и др, выделяют работу мышечной и сердечно-сосудистой систем, а также аэробную, анаэробную выносливость [7].

Понимание механизмов, обеспечивающих общую выносливость, позволяет не только улучшить результаты спортсменов, но и оптимизировать тренировочные процессы. В связи с этим исследования о влиянии физиологических аспектов на общую выносливость в настольном теннисе приобретают особую значимость.

Цель работы

Целью данного исследования является анализ роли физиологических факторов при занятиях настольным теннисом на общую выносливость среди спортсменов на основе данных отечественных и зарубежных авторов.

Материал и методы

Проведен поиск русскоязычной и англоязычной литературы, выделены ключевые физиологические факторы, влияющие на общую выносливость спортсменов, занимающиеся настольным теннисом в найденной литературе, а также произведено обобщение полученных данных.

Результаты и обсуждение

Мышечная выносливость

Мышечная выносливость является важным компонентом физической подготовки спортсменов так, как настольный теннис характеризуется постоянными повторяющимися движения [14]. Активная работа всех групп мышц рук, а также мышц плечевого пояса и спины обуславливают скорость и точность ударов, а также являются составляющими элементами координации спортсмена [14,17]. Мышцы ног также активно участвуют в передвижениях и сменах позиций, обеспечивая спортсмену устойчивость и маневренность [17].

Мышечная выносливость относится к способности мышц выдерживать длительные нагрузки без значительного снижения эффективности и связана с их адаптацией к накоплению метаболитов и поддержанию энергообеспечения. По данным Белокопытовой, мышечная сила характеризуется способностью за счет мышечных сокращений преодолевать внешнее сопротивление [1]. При этом различают абсолютную и относительную мышечную силу, а также отношение мышечной силы к весу тела спортсмена [14].

Согласно систематическому обзору Myers и др., включающему данные более 3000 теннисистов различных уровней можно выделить, что мышечная сила верхних конечностей у теннисистов выше, чем у нетренированных людей, что связано с регулярными нагрузками и специфическими движениями в спорте. При этом сила групп мышц внутренней и наружной ротации плеча у теннисистов сопоставима или немного ниже, чем у спортсменов других видов спорта с преобладанием движений над головой (например, волейбол, бейсбол). Внешняя ротация плеча у теннисистов часто сильнее, чем внутренняя, что связано с адаптацией к повторяющимся движениям удара. У теннисистов наблюдается асимметрия в диапазонах движений и силе между доминантной и недоминантной рукой. Доминантная рука обычно имеет большую силу хвата и изменённый диапазон движений в плечевом суставе (увеличение внешней ротации и уменьшение внутренней) [12].

Методы оценки мышечной силы включает различные методы измерения силы [12,14,17]:

- Изометрическая сила - измеряется с помощью ручных динамометров.

– Изокинетическая сила - измеряется с помощью специализированных изокинетических динамометров, оценивающих пиковый крутящий момент в суставах.

– Сила хвата - измеряется динамометрами для кисти и является важным показателем функциональной силы верхних конечностей.

Сердечно-сосудистая система

Сердечно-сосудистая система является немаловажным фактором влияющий на общую выносливость спортсмена [3]. По данным, регулярные тренировки обеспечивают укреплению сердечной мышцы больший sistолический объем крови, что способствует трофической функции системы, что в свою очередь обеспечивает поддержание высокой выносливости при длительным нагрузках [3,4]. Это подтверждается рядом исследований, в результате которых было установлено, что после продолжительной программы тренировок у испытуемых наблюдалось увеличение времени выполнения упражнений и максимальной нагрузки [2]. При этом по данным, адаптация ССС напрямую влияет на общую выносливость [2].

В работе Zagatto и др., средняя частота сердечных сокращений во время матчей у опытных игроков составила – 164 уд/мин., максимальная ЧСС – 183 уд/мин. Авторы работы отмечают, что данные показатели зависят от фазы игры, длительности матча, а также исходных данных физической подготовки спортсмена. На основании показателей работы сердечно-сосудистой системы авторы произвели корреляцию с активностью метаболизма организма. Полученные в результате исследования значения ЧСС указывают на значительную аэробную нагрузку, близкую к пороговым и субмаксимальным уровням интенсивности, что косвенно свидетельствует о высокой аэробной мощности игроков [19].

Методы исследования работы сердечно-сосудистой системы тесно связаны с методами исследования активности метаболизма. Среди манипуляций нацеленных на исследование ССС выделяют пульсометрию и электрокардиографию.

Аэробная выносливость

Аэробная выносливость отражает способность спортсмена выполнять длительные физические нагрузки без значительного снижения эффективности [20]. Данный тип выносливости спортсмена показывает зависимость между мощностью потребления кислорода, скоростью потребления кислорода и длительностью выполнения работы [19]. По данным Zagatto и др. аэробный метаболизм во время матча составил около 96.5% от общего энергетического обеспечения [19]. Исследования показывают, что аэробная выносливость покрывает до 70% общих энергозатрат в настольном теннисе, особенно во время продолжительных матчей [15]. Это связано с тем, что интенсивность игры, несмотря на её

высокую динамику, часто требует длительного поддержания активности на среднем уровне [15,19]. Показателем аэробной производительности является максимальное потребление кислорода ($VO_2 \text{ max}$). Исследования указывают на то, что у спортсменов с высоким $VO_2 \text{ max}$ наблюдается значительно лучшая выносливость, что позволяет им сохранять высокую интенсивность игры на протяжении длительного времени [15,19,20].

В работе Zagatto и др., в качестве иного показателя в отличии $VO_2 \text{ max}$ рассматривалась критическая частота (critf). Авторами выявлено, что critf является достоверным аналогом МПК, подтверждающим отличием статистических показателей от частоты анаэробного порога и частоты, соответствующей началу аккумуляции лактата [19].

Среди методов оценки аэробного метаболизма у спортсменов, занимающихся настольным теннисом, выделяют специфические тесты с измерением максимального потребления кислорода ($VO_{2\text{max}}/VO_{2\text{peak}}$) [15].

Измерение $VO_{2\text{peak}}$ в специфическом инкрементальном тесте с увеличением частоты ударов, при котором спортсмен выполняет удары по мячу с возрастающей частотой (скоростью) в заранее заданных временных интервалах. После каждого этапа (или непрерывно) измеряются физиологические показатели - частота сердечных сокращений, потребление кислорода, или же концентрация лактата. Тест продолжается до момента, когда спортсмен уже не может поддерживать заданную частоту ударов. При данных тестах могут использоваться газоанализаторы для оценки потребления кислорода во время теста [19].

Критическая частота (Critical Frequency, critf) как специфический аэробный показатель основан на частоте ударов, которую спортсмен может поддерживать длительное время без значительного накопления лактата. Тест основан на выполнении серии упражнений с разной интенсивностью и определении максимальной устойчивой частоты ударов. Преимуществом по данным Zagatto и др., является оценка аэробную выносливости в условиях, максимально приближенных к игровым [15].

Косвенные методы и интеграция данных включают в себя использование анаэробного порога (AnTBI), порога накопления лактата и других физиологических маркеров, связанных с аэробным метаболизмом, а также статистический анализ корреляций между физиологическими показателями и игровыми параметрами для оценки аэробной выносливости [5].

Анаэробная выносливость

Анаэробная выносливость обеспечивает выполнение быстрых и интенсивных движений, таких как резкие удары, перемещения и смены направления [18,20]. В этих ситуациях мышцы работают в условиях недостаточного поступления кислорода, активируя

анаэробные процессы [20]. В настольном теннисе аэробная и анаэробная выносливость функционируют в тесной связи, отражая общий уровень физической подготовки спортсмена [11].

Стоит отметить, что большинство исследований изучающие анаэробный метаболизм у спортсменов, занимающихся настольным теннисом, основаны на малых выборках состоящие в основном из лиц мужского пола (табл. 1) [11,13,19,20]. Несмотря на это, Ramírez-Vélez, Robinson и др. было достоверно выявлено, что в показателях анаэробной мощности наблюдаются значительные половые различия. Так, мужчины обладали более высокой анаэробной мощности и более низкой анаэробной выносливостью, чем женщины [16].

Таблица 1

Статистические показатели выборок в исследованиях разных авторов

Автор	Количество испытуемых относительно пола (чел.)		Общее число испытуемых (чел.)	Профессиональный уровень спортсменов
	Мужской	Женский		
M Wiecek и др. [13]	16	16	32	Региональный уровень
Zagatto AM и др. (2016 г.) [18]	12	-	12	Опытные спортсмены
Zagatto AM и др. (2008 г.) [20]	8	-	8	Международный уровень
Zagatto AM и др. (2010 г.) [19]	20	-	20	12 чел. – региональный уровень, 8 чел. – международный уровень

Методы изучения анаэробного метаболизма основаны на анализе биохимических, физиологических и функциональных показателей, связанных с энергообеспечением организма в условиях дефицита кислорода [13]. Так, например, Wingate-тест (Wingate Anaerobic Test) это классический 30-секундный тест максимальной мощности на велоэргометре (или ручном эргометре), позволяющий оценить пик и среднюю мощность, а также индекс утомления [11]. В свою очередь, пиковая мощность отражает работу Анаэробной энергетической системы (ATP-PCr), в которой производится АТФ с

высвобождением энергии и распадом фосфокреатина. Средняя мощность отражает работу гликолитической системы [13]. Также, благодаря велосипедному или ручному эргометру возможно исследование концентрации лактата в крови после теста.

Модель критической мощности (Critical Power Model) оценивает аэробные и анаэробные параметры на основе гиперболической зависимости между мощностью нагрузки и временем до истощения. Критическая мощность – является аэробным компонентом. Анаэробная работоспособность (Anaerobic Work Capacity, AWC) - отражает конечный запас энергии, доступный при нагрузках выше критической мощности [18]

Максимальный накопленный кислородный дефицит (MAOD, Maximal Accumulated Oxygen Deficit) оценивает разницу между потреблением кислорода при субмаксимальных и максимальных нагрузках, отражая вклад анаэробных процессов [15].

Заключение и выводы

В результате данной работы изучены влияние физиологических факторов при занятиях настольным теннисом на общую выносливость среди спортсменов, а также рассмотрены методы исследования описанных факторов на основе отечественной и зарубежной литературы.

Список использованной литературы

1. Адаптационная реакция сердца и периферического сосудистого русла на физические нагрузки // Сибирский кардиологический журнал. – 2024. – № 2. – С. 1142.
2. Белокопытова, С. В. Проявление мышечной силы, быстроты и выносливости спортсменов-единоборцев в процессе спортивной тренировки / С. В. Белокопытова, К. Салам Мохаммед Хуссейн // Педагогика, психология, общество: актуальные вопросы : Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Чебоксары, 29 февраля 2020 года. – Чебоксары: Общество с ограниченной ответственностью «Издательский дом «Среда», 2020. – С. 153-156.
3. Выносливость как одно из важнейших физических качеств / А. Т. Акимжанов, И. В. Чернышева, Е. В. Егорычева, М. В. Шлемова // Международный журнал экспериментального образования. – 2014. – № 7-2. – С. 71-72.
4. Влияние физических нагрузок на здоровье сердечно-сосудистой системы // Медицинский городок. – 2024. – Режим доступа: medgorod-clinic.ru
5. Ларионов, В. А. Особенности развития общей выносливости спортсменов спортивно-оздоровительных групп настольного тенниса вуза / В. А. Ларионов, С. А. Трофимов, Б. Е. Хартович // Наука и социум : материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, в 2 ч., Новосибирск, 01 марта 2019 года / научный ред. М.Г. Чухрова. Том Ч. 1. – Новосибирск: АНО ДПО «СИПППИСР», 2019. – С. 62-65.
6. Мирза, М. Ю., Сидоров, В. И., Чувакин, А. Л., Ковенко, П. Определение влияния общей выносливости на результативность игры детей 10 - 12 лет в настольном теннисе // Тенденции развития науки и образования. – 2024. – № 107-7. – С. 105-108. – DOI 10.18411/trnio-03-2024-361.
7. Ровный В. А., Ровная О. А. Курс лекций по предмету «Физиологические основы физической культуры и спорта»: учебно-методическое пособие. - Харьков: ХГАФК, 2010.

8. Тренировка сердца и развитие выносливости // ФОК ИНТА. – 2014. – Режим доступа: fok-inta.ru

9. Чжэн, К. Влияние занятий аэробного характера на общую выносливость студентов учреждений высшего образования китайской народной Республики / К. Чжэн, А. А. Михеев // Мир спорта. – 2023. – № 3(92). – С. 104-108.

10. Возможность коррекции функции стопы у взрослых пациентов с мобильным плоскостопием с помощью приседаний / Л. Д. Поленок, М. П. Шокурова, К. Р. Зайнышева, Д. З. Хусанов // Молодежный инновационный вестник. – 2024. – Т. 13, № 2. – С. 99-103.

11. Chen TI, Tsai PH, Lin JH, Lee NY, Liang MT. Effect of short-term heat acclimation on endurance time and skin blood flow in trained athletes. Open Access J Sports Med. 2013 Jun 18;4:161-70. doi: 10.2147/OAJSM.S45024. PMID: 24379721; PMCID: PMC3871901. (10, был 8)

12. Michalski, Cezary et al. “The Anaerobic Power of Women who have Undergone Physical Training.” (2017).

13. Myers NL, Farnsworth JL, Kennedy SM, Knudson DV. Upper Extremity Musculoskeletal Profiles in Tennis Players: A Systematic Review. Sports Health. 2024 Nov-Dec;16(6):931-937. doi: 10.1177/19417381231223540. Epub 2024 Feb 15. PMID: 38361439; PMCID: PMC11531041.

14. Ramírez-Vélez R, López-Albán CA, La Rotta-Villamizar DR, Romero-García JA, Alonso-Martínez AM, Izquierdo M. Wingate Anaerobic Test Percentile Norms in Colombian Healthy Adults. J Strength Cond Res. 2016 Jan;30(1):217-25. doi: 10.1519/JSC.0000000000001054. PMID: 26691412.

15. Wiecek M, Szymura J, Maciejczyk M, Cembla J, Szygula Z. Effect of sex and menstrual cycle in women on starting speed, anaerobic endurance and muscle power. Physiol Int. 2016 Mar;103(1):127-32. doi: 10.1556/036.103.2016.1.13. PMID: 27030635.

16. Zagatto AM, Gobatto CA. Relationship between anaerobic parameters provided from MAOD and critical power model in specific table tennis test. Int J Sports Med. 2012 Aug;33(8):613-20. doi: 10.1055/s-0032-1304648. Epub 2012 May 4. PMID: 22562729.

17. Zagatto AM, Kondric M, Knechtle B, Nikolaidis PT, Sperlich B. Energetic demand and physical conditioning of table tennis players. A study review. J Sports Sci. 2018 Apr;36(7):724-731. doi: 10.1080/02640414.2017.1335957. Epub 2017 Jun 5. Erratum in: J Sports Sci. 2018 Dec;36(23):2768. doi: 10.1080/02640414.2018.1519187. PMID: 28582628.

18. Zagatto AM, Leite JV, Papoti M, Beneke R. Energetics of Table Tennis and Table Tennis-Specific Exercise Testing. Int J Sports Physiol Perform. 2016 Nov;11(8):1012-1017. doi: 10.1123/ijspp.2015-0746. Epub 2016 Aug 24. PMID: 26869146.

19. Zagatto AM, Morel EA, Gobatto CA. Physiological responses and characteristics of table tennis matches determined in official tournaments. J Strength Cond Res. 2010 Apr;24(4):942-9. doi: 10.1519/JSC.0b013e3181cb7003. PMID: 20300034.

20. Zagatto AM, Papoti M, Gobatto CA. Anaerobic capacity may not be determined by critical power model in elite table tennis players. J Sports Sci Med. 2008 Mar 1;7(1):54-9. PMID: 24150134; PMCID: PMC3763352.

21. Zagatto AM, Papoti M, Gobatto CA. Validity of critical frequency test for measuring table tennis aerobic endurance through specific protocol. J Sports Sci Med. 2008 Dec 1;7(4):461-6. PMID: 24149951; PMCID: PMC3761906.

Сведения об авторах статьи:

Хабирова Дилара Рафисовна – студент 4 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3. e-mail: dilara.khabirova@list.ru

Бердин Азамат Радикович – студент 4 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3. e-mail: limoroshow@gmail.com

УДК 615.322

Хужина Ю.Э.

ВЛИЯНИЕ ДИЕТЫ С ВЫСОКИМ СОДЕРЖАНИЕМ КЛЕТЧАТКИ НА ПРОФИЛАКТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА.

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Употребление клетчатки в недостаточных количествах – современная проблема общества. В данной статье проанализированы исследования ключевых аспектов рационального питания, особое внимание уделяется пищевым волокнам и их влиянию на здоровье. Рассмотрены свойства разных видов пищевых волокон, их функции в организме, а также их роль в профилактике и лечении хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: клетчатка, здоровое питание, микрофлора кишечника.

Khuzhina Y.E.

THE EFFECT OF A HIGH-FIBER DIET ON THE PREVENTION AND TREATMENT OF CHRONIC DISEASES OF THE GASTROINTESTINAL TRACT.

Bashkir State Medical University, Ufa

The consumption of fiber in insufficient quantities is a modern problem of society. This article analyzes research on key aspects of rational nutrition, with particular attention being paid to dietary fiber and its impact on health. The properties of various types of dietary fiber, their functions in the body, as well as their role in the prevention and treatment of chronic diseases of the gastrointestinal tract are considered.

Keywords: fiber, healthy diet, intestinal microflora.

На сегодняшний день проблема низкого употребления клетчатки стоит особенно остро. Ранее, клетчатка считалась балластным компонентом питания и было рекомендовано исключать ее из рациона, однако благодаря изучению влияния цельных источников пищевых волокон на здоровую экосистему кишечника, современная гастроэнтерология кардинально пересмотрела роль пищевых волокон — сегодня они признаны незаменимым компонентом рациона как для здоровых людей, так и для пациентов с различными заболеваниями. Однако, как показывает клиническая практика, многие больные по-прежнему не осознают их ключевого значения для поддержания здоровья и профилактики осложнений. Для обеспечения оптимального функционирования организма необходимо придерживаться регулярного и сбалансированного рациона питания, включающего разнообразные источники пищевых волокон. Соблюдение оптимального питьевого режима, умеренная физическая активность и постепенное увеличение потребления клетчатки в рационе способствуют улучшению общего состояния организма, повышению тонуса и снижению риска развития хронических заболеваний.

Роль пищевых волокон в поддержании здоровья кишечника невозможно переоценить. Они являются ключевым фактором для обеспечения нормального пищеварения и укрепления иммунной системы.

Цель исследования:

Целью данного исследования является определение роли диеты с высоким содержанием клетчатки на профилактику и лечение хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Методы и материалы исследования:

Был проведен обзор научной литературы, содержащей исследования на тему диеты с высоким содержанием клетчатки на профилактику и лечение хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Результаты и обсуждение:

Пищевые волокна представляют собой полимеры углеводов, состоящие из трёх и более мономерных звеньев, которые не подвергаются ферментативному расщеплению и абсорбции в тонком кишечнике человека. Эта группа веществ характеризуется гетерогенностью и преимущественно извлекается из растительных источников, демонстрируя различия в химическом составе, структурной организации и функциональных свойствах.

Грубые пищевые волокна (клетчатка) являются физиологически значимым компонентом питания, оказывающим комплексное воздействие на организм: ускоряют кишечный транзит, увеличивают объем фекальных масс, стимулируют перистальтику толстой кишки. Кроме того, они служат субстратом для микробиоты кишечника, обладают гиполипидемическим эффектом (снижая общий холестерин и ЛПНП), а также модулируют постпрандиональную гликемию и инсулинемию. [4] Пищевые волокна играют важную роль в поддержании здоровья человека, снижая риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта, гипертонии, проблем с желудочно-кишечным трактом, ожирения, диабета второго типа и некоторых форм рака. (ссылка 4, та же статья)

Пищевые волокна включают разнородную группу соединений, устойчивых к действию пищеварительных ферментов человека. В эту категорию входят резистентные олигосахариды, различные некрахмальные полисахариды, устойчивые формы крахмала, а также некоторые неуглеводные компоненты, такие как лигнин. С точки зрения физико-химических свойств их принято классифицировать на "грубые" нерастворимые формы (преимущественно целлюлозу) и "мягкие" растворимые разновидности (пектины, камеди и другие).

Особое место среди них занимает целлюлоза - глюкозный полимер, который, в отличие от крахмала, не подвергается расщеплению в человеческом пищеварительном тракте благодаря особенностям своей молекулярной структуры, а именно наличию гликозидных связей. Однако именно эта особенность наделяет целлюлозу важными физиологическими функциями. Она выступает в роли механического стимулятора кишечной моторики, служит питательным субстратом для симбиотической микрофлоры толстого кишечника и участвует в регуляции метаболических процессов, несмотря на свою неперевариваемость. Вместе с гемицеллюлозой, клетчатка обеспечивает поддержку иммунной системы и участвует в регуляции многих жизненно важных процессов. [2]

Согласно современным диетологическим рекомендациям, ежедневный рацион должен содержать 25-35 граммов пищевых волокон, при этом оптимальное соотношение их фракций предполагает равное распределение между грубыми (целлюлоза, гемицеллюлоза, лигнин) и мягкими (пектины, камеди, слизи) формами. Такая сбалансированная комбинация обеспечивает максимальную физиологическую эффективность, поскольку различные типы волокон обладают комплементарным действием на организм. Грубые волокна преимущественно влияют на механические аспекты пищеварения, тогда как мягкие формы оказывают регуляторное воздействие на метаболические процессы. Соблюдение данных рекомендаций по потреблению пищевых волокон рассматривается как важный компонент профилактики различных заболеваний и поддержания оптимального функционального состояния организма, что обусловлено их доказанным влиянием на ключевые физиологические функции. [3]

В клинической практике применение грубых пищевых волокон требует дифференцированного подхода в зависимости от состояния пациента. При острых патологиях пищеварительной системы, в пред- и послеоперационном периоде, а также при недостаточности кровообращения, в период лактации и во время интенсивных спортивных соревнований рекомендуется временное ограничение или полное исключение грубой клетчатки из рациона.

Напротив, увеличение потребления грубых пищевых волокон до верхней границы суточной нормы показано пациентам с хроническими метаболическими и сердечно-сосудистыми нарушениями, такими как ишемическая болезнь сердца, атеросклеротическое поражение сосудов, сахарный диабет 2 типа и ожирение. Повышенное содержание клетчатки в пище также рекомендовано при заболеваниях гепатобилиарной системы, включая хронический холецистит с явлениями застоя желчи и желчнокаменную болезнь, а также при

функциональных запорах и структурных изменениях толстого кишечника, в частности при дивертикулезе.

Такие назначения основаны на способности грубых волокон модулировать моторику желудочно-кишечного тракта, влиять на липидный и углеводный обмен, стимулировать желчевыделение и поддерживать баланс кишечной микрофлоры, что имеет особое значение в комплексной терапии перечисленных заболеваний. [1]

В исследовании Марты Калатаюд подробно рассмотрено сравнительное влияние 22 пищевых источников клетчатки на микробиоту кишечника здоровых людей *in vitro* [1]. Согласно исследованию, несколько источников клетчатки (19/22) изменяют активность и структуру микробиоты кишечника.

При анализе графика главных компонентов, включающего метаболические параметры (газы, pH, короткоцепочечные и среднепепочечные жирные кислоты, лактат) и данные количественной полимеразной цепной реакции (Firmicutes, Bacteroidetes, бифидобактерии, лактобациллы), было установлено, что контрольное состояние без ферментируемых субстратов существенно отличается от большинства исследуемых продуктов, за исключением C2 (рисовые отруби), F3 (бамбуковые отруби) и F6 (изолят бета-глюкана из водорослей). Цельнозерновые злаки постоянно объединялись в отдельную группу и демонстрировали значительные различия по сравнению с контрольным состоянием, что свидетельствует о потенциальной способности здоровой микробиоты эффективно ферментировать злаковые субстраты.

В других группах пищевых волокон наблюдалась повышенная внутригрупповая вариабельность, что может быть связано с большей неоднородностью состава продуктов. В частности, C1 (β -глюкан овса) и P1 (цельная коричневая чечевица) вызывали метаболические изменения, аналогичные тем, что наблюдались при потреблении цельнозерновых продуктов. В то же время, C2 (рисовые волокна) характеризовались низкой степенью ферментации и по метаболическим параметрам приближались к контрольному состоянию и F6 (изолят бета-глюкана из водорослей). P3 (пищевое волокно из гороха) значительно стимулировало выработку ацетата и пропионата, одновременно подавляя продукцию короткоцепочечных жирных кислот, и оказывал наибольшее влияние на относительное содержание Bacteroidetes в микробиоте.

В результате проведенного исследования было установлено, что добавление пищевых волокон в рацион способствовало увеличению численности бифидобактерий ($p = 0,024$) и Firmicutes ($p = 0,001$). При этом различия в динамике роста указанных микроорганизмов были отмечены в зависимости от конкретного типа потребляемого продукта.

Цельнозерновые продукты продемонстрировали выраженное стимулирующее воздействие на все четыре исследованные группы бактерий, особенно значительно на бифидобактерии и Firmicutes. В частности, цельнозерновое просо (WG1), цельнозерновая мягкая белая пшеница (WG4), цельнозерновая кукуруза (WG6), восковая цельнозерновая мягкая белая пшеница (WG7) и восковой ячмень без оболочки (WG8) показали значительное увеличение популяции лактобактерий. Популяция Bacteroidetes была стимулирована цельнозерновым овсом (WG2), среднезерновым цельным коричневым рисом (WG3) и невосковой цельнозерновой мягкой белой пшеницей (WG4).

Эти изменения также были визуализированы на графике РСА, где цельнозерновые продукты образовали отдельную кластерную группу, значительно удаленную от контрольной группы, что подтверждает их выраженное влияние на микробиоту кишечника.

Список использованной литературы

1. Пищевые волокна - важная составляющая сбалансированного здорового питания / Броновец И. Н. // Медицинские новости. 2015. №10 (253), С 46-48.
2. Пищевые волокна – важная составляющая сбалансированного здорового питания / Поладашвили Р.О., Галстян Н.В. // тенденции развития науки и образования. 2020. № 68. С 68-71.
3. Роль пищевых волокон в коррекции пищеварения и запоров различной этиологии / Плотникова Е. Ю., Грачева Т. Ю., Синькова М. Н., Исаков Л. К. // Медицинский совет. 2019. №14. С 96-103.
4. Comparative Effect of 22 Dietary Sources of Fiber on Gut Microbiota of Healthy Humans in vitro / Marta Calatayud, Pieter Van den Abbeele, Jonas Ghyselinck // Frontiers in Nutrition, Sec. Nutrition and Microbes, 2021. Vol 8, P 345-357

Сведения об авторе статьи:

Хужина Юлия Эдуардовна – ординатор 1 года, специальность терапия, кафедра терапии и профессиональных болезней, Башкирский государственный университет, г. Уфа e-mail: julia.khuzhina@gmail.com

УДК 577.115.

Хамидуллин Б.Р., Галиахметова Р.Р.

**АПОЛИПОПРОТЕИНЫ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА РАЗВИТИЕ
АТЕРОСКЛЕРОЗА**

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа, Россия

Изучение этиологии и патогенеза атеросклероза является актуальной задачей медицины. В данном обзоре представлена современная информация по строению, функциям аполипопротеинов и их роли в липидном обмене и атерогенезе.

Ключевые слова: атеросклероз, липопротеины, аполипопротеины, холестерин, липиды, сердечно-сосудистые заболевания, триглицериды.

Khamidullin B.R., Galiakhmetova R.R.

**APOLIPOPROTEINS AND THEIR EFFECT ON THE DEVELOPMENT OF
ATHEROSCLEROSIS**

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

The study of the etiology and pathogenesis of atherosclerosis is an urgent task of medicine. This review provides up-to-date information on the structure and functions of apolipoproteins and their role in lipid metabolism and atherogenesis.

Keywords: atherosclerosis, lipoproteins, apolipoproteins, cholesterol, lipids, cardiovascular diseases, triglycerides.

Актуальность. Атеросклероз – хроническое заболевание артерий мышечно-эластического и эластического типа, характеризующееся отложением холестериновых бляшек на стенках сосудов. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), связанные с атеросклерозом, несут большую проблему для здоровья взрослых людей всего мира. По данным ВОЗ, ежегодно от ССЗ умирает более 17 млн людей, 90% смертей - основные осложнения атеросклероза [3]. Исследование аполипопротеинов в патохимии атеросклероза актуально, так как эти белки играют ключевую роль в транспорте липидов, определяя баланс между атерогенными (ЛПНП, ЛПОНП) и антиатерогенными (ЛПВП) липопротеинами, что напрямую влияет на формирование холестериновых бляшек. Клиническая значимость аполипопротеинов А1 и В, а также их соотношения позволяет прогнозировать риск сердечно-сосудистых осложнений и разрабатывать персонализированные стратегии профилактики, включая коррекцию диеты и медикаментозную терапию [9].

Цель. Обзор научных данных о строении, свойствах, функциях и роли в развитии атеросклероза аполипопротеинов.

Согласно современным данным, аполипопротеины, участвующие в транспорте липидов, играют важную роль в развитии атеросклероза. Изменение их количества в плазме крови является одним из определяющих факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [4].

Холестерин и триглицериды - гидрофобные вещества, имеющие малое количество гидрофильных групп. Вследствие своей неполярной структуры молекул липиды могут переноситься в крови только при помощи специальных белковых молекул – аполипопротеинов. Аполипопротеины входят в состав липопротеинов (ЛП), имеющих гидрофобное ядро из эфиров холестерина и триглицеридов, которые непосредственно окружены гидрофильными фосфолипидами, аполипопротеинами и свободным холестерином. ЛП бывают нескольких видов: ХМ, ЛПОНП, ЛПНП, Лп(а), ЛПВП. Все они участвуют в непосредственном транспорте липидов [4].

Аполипопротеины выполняют множество функций, среди которых:

- 1) структурный компонент ЛП;
- 2) лиганды для рецепторов различных клеток человека и рецепторов ЛП;
- 3) активирование или ингибирование ферментов, участвующих в метаболизме ЛП (ЛХАТ, ЛПЛ, печеночная липаза);
- 4) регуляция образования ЛП;
- 5) Способствуют растворению эфиров холестерина и триглицеридов посредством взаимодействия с фосфолипидами; [4].

В зависимости от расположения аполипопротеинов в ЛП, различают:

- 1) интегральные – формируют мицеллярную структуру ЛП, служат их «ядром», не покидают молекулу ЛП на протяжении всего ее существования (АроВ);
- 2) периферические – располагаются на поверхности, имеют меньшие размеры и содержатся в меньших количествах, способны покидать свои ЛП и перемещаться на другие молекулы ЛП (АроА, АроС, АроЕ) [4].

АроВ-100 – гидрофобный белок, состоящий из 4536 аминокислот (241 кДа). Имеет неупорядоченные цепи, α -спиралы и β -складчатые листы, вероятно, служащие как липид-связывающие домены. АроВ-100 располагается вокруг ЛП в виде «пояса». АроВ-100 и инсулин имеют общие антигенные детерминанты (эпитоп), что приводит к конкурентному взаимодействию (антагонизм) двух молекул за инсулиновые рецепторы [2].

АроВ-100 образуется преимущественно в печени, присутствует в ЛПОНП, ЛПНП, ХМ. Является акцептором холестерина и триглицеридов. Нарушение оптимального уровня АроВ-100 (0,65 г/л) ведет к возникновению риска инфаркта миокарда с большей смертностью, даже при нормализации содержания ЛПНП на фоне терапии [2].

АроВ-48 – белок, состоящий из 2152 АК (512 кДа), имеет схожее строение с АроВ-100, так как является его усеченной формой (преждевременное введение стоп-кодона в

мРНК). АроB-48 синтезируется в кишечнике и участвует в формировании и секреции ХМ. Является акцептором триглицеридов [2].

АроA-I - белок, состоящий из 243 АК (28,1 кДа). Образуется в макрофагах, печени и тонкой кишке, содержится в ЛПВП (~70% от общей массы белков) и ХМ, но быстро мигрирует от ХМ на другие ЛП [2].

Функции АроA-I:

- способствует обратному транспорту «хорошего» холестерина в печень;
- является кофактором лецитинхолестеринацилтрансферазы (ЛХАТ);
- проявляет антиоксидантные свойства;
- блокирует активацию макрофагов Т-лимфоцитами, угнетает провоспалительный С-реактивный белок [2];
- контролирует транспорт холестерина ЛПВП к местам синтеза стероидных гормонов в стероидогенные ткани и органы млекопитающих [1].

В отличие от гепатоцитов, где секреция АроA-I приводит к формированию ЛПВП плазмы крови, в макрофагах секретируемый АроA-I остаётся связанным с внешней поверхностью плазмолеммы (поверхностный АроA-I макрофагов). Это обусловлено взаимодействием АроA-I с кассетным транспортером ABCA1, который опосредует обратный транспорт холестерина с образованием ЛПВП [1].

В экспериментах на нокаутных по гену АроA-I (ароА-I^{-/-}) мышах было показано, что доставка в макрофаги вектора экспрессии гена АроA-I человека уменьшает развитие жировых полосок на стенках артерий и увеличивает обратный транспорт холестерина из макрофагов в печень [1].

АроA-II - гидрофобный белок, состоящий из 77 АК, образуется в печени, содержится в ЛПВП (~20% от общей массы белков). Отвечает за отток холестерина из клеток [7].

Влияние Аро A-II на метаболизм ЛПВП:

- ингибирование ЛХАТ;
- ингибирование белка-переносчика эфиров холестерина;
- повышение активности липазы печени.

Таким образом, АроA-II может изменять промежуточный метаболизм ЛПВП противоположным образом, повышая или понижая риск атеросклероза [7].

АроA-V – обменный белок, состоящий из 366 АК (39 кДа). Вырабатывается в печени и секретируется в плазму. В крови очень низкая концентрация (менее 1 мкг/мл) [5]. Признан одним из ключевых регуляторов уровня триглицеридов в крови. Существует 2 теории его

действия: повышение катаболизма ЛП, богатых триацилглицеридами (ТАГ), при помощи липопротеинлипазы, или понижение выработки ЛПОНП [5].

АроЕ – белок из 299 АК (34 кДа). Образуется в печени, макрофагах и астроцитах. Обнаруживается в ХМ, ЛПОНП, ЛПВП. Обеспечивает поглощение холестерина через В, Е-рецепторы, способствует поглощению остатков ХМ и ЛПОНП печенью, активирует липопротеинлипазу и ЛХАТ [6].

Нокаутные мыши по гену АроЕ (APOE^{-/-}) при кормлении пищей с высоким содержанием жиров страдают от сильной гиперхолестеринемии [6].

Существуют 4 основные изоформы белка — ε2, ε3, ε4 и мутантная ε7. Изоформа ε4 является важнейшим генетическим фактором риска болезни Альцгеймера, в то время как ε2 и ε3 защищают от заболевания [10].

АроЕ ε4 способствует отложению олигомера бета-амилоида (амилоидных бляшек) в головном мозге, это приводит к образованию нейрофибрillaryных клубков, нарушению синаптической передачи, гибели нейронов и возникающей вследствие этого деменции. Данное действие бета-амилоида обосновывается тем, что он связывается с адренорецепторами ЦНС и нарушает их функцию [10].

Гетерозиготная форма АроЕ ε4 повышает риск развития заболевания в 3 раза, а гомозиготная — в 8–12 раз [10].

АроЕ ε3 - наиболее распространённый аллель в человеческой популяции, может муттировать в АроЕ ε7, который повышает риск развития Болезни Альцгеймера [10].

АроС – белки, синтезируемые в печени, входят в состав ЛПОНП, ЛПВП, ХМ. Свободно обмениваются между ЛП [4].

- 1) АроС-I -состоит из 57 АК (6,6 кДа), является активатором ЛХАТ.
- 2) АроС-II – состоит 79 АК (8,8 кДа), является кофактором внепеченочной липопротеинлипазы, что стимулирует гидролиз триглицеридов. Мутации с потерей функции в АроС-II приводят к выраженной гипертриглицеридемии (ГПГ), из-за неспособности метаболизировать ЛП, богатые ТАГ.
- 3) АроС-III – состоит из 79 АК (8,75 кДа), является ингибитором ЛПЛ. Кроме того, АроС-III ингибирует взаимодействие ЛП, богатых триацилглицеридами, с их рецепторами. Является антагонистом АроС-II [4].

Аполипопротеины как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Соотношение $\frac{ApoB}{ApoA-I}$ – баланс между атерогенным АроВ и антиатерогенным АроА-I, показывает, насколько атерогенные частицы АроВ преобладают над антиатерогенными АроА-I, что и определяет атерогенный риск. Более чувствительный предиктор риска ССЗ,

чем Коэффицент атерогенности и индекс Castelli 1, где используются общий ХС и ХС-ЛПВП [9].

Пороговые значения соотношения $\frac{ApoB}{ApoA-I}$: 0,9 для мужчин и 0,8 для женщин.

Пониженные показатели – низкая вероятность ССЗ, повышенные – высокий риск ССЗ [9].

Соотношение $\frac{ХС-ЛПНП}{ApoB}$ (LAR) – суррогатный маркер размера ЛПНП. LAR ниже 1,2 (размер ЛПНП 25,5 нм или меньше) - повышенный риск смертности при развитии ССЗ.

Меньший размер ЛПНП позволяет им легче проникать в артериальную стенку и избегать поглощения рецепторами. Отмечено, что статины влияют на размер частиц ЛПНП: аторвастатин - увеличивает средний размер частиц ЛПНП, правастатин - уменьшает размер частиц [8].

Заключение. Проведенный анализ данных научных исследований подтверждает ключевую роль аполипопротеинов в патогенезе атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний. Функциональное разнообразие аполипопротеинов определяет их участие в транспорте липидов, регуляции метаболизма липопротеинов и взаимодействии с клеточными рецепторами. Например, ApoB-100, как структурный компонент атерогенных ЛПНП, напрямую коррелирует с риском инфаркта миокарда, тогда как ApoA-I, входящий в состав ЛПВП, обеспечивает антиатерогенный эффект за счет обратного транспорта холестерина.

Соотношение $\frac{ApoB}{ApoA-I}$ выступает более точным предиктором сердечно-сосудистого риска по сравнению с традиционными липидными маркерами. Его клиническое применение может улучшить стратификацию пациентов и персонализацию терапии.

Полиморфизм аполипопротеинов, такие как изоформа ApoE-IV, демонстрирует междисциплинарное значение: помимо ассоциации с атеросклерозом, он связан с нейродегенеративными процессами при болезни Альцгеймера, что подчеркивает системную роль этих белков в организме.

Терапевтические стратегии, направленные на коррекцию уровня аполипопротеинов (например, статины, влияющие на размер частиц ЛПНП), требуют дальнейшего изучения. Особый интерес представляет разработка методов модуляции ApoA-I для усиления обратного транспорта холестерина и подавления воспаления.

Таким образом, углубленное изучение аполипопротеинов открывает новые возможности для профилактики и лечения атеросклероза. Интеграция их оценки в клиническую практику, наряду с исследованием генетических и молекулярных механизмов

их действия, может стать основой для прорыва в кардиологии и смежных областях медицины.

Список использованной литературы

1. Некрасова Е.В., Ларионова Е.Е., Данько К.В. и др. Изменения экспрессии гена аполипопротеина А-І в макрофагах человека при захвате ими окисленных липопротеинов низкой плотности // БИОХИМИЯ. 2021. Т. 86, № 10. С. 1433–1448.
2. Чумакова Г.А., Гриценко О.В., Веселовская Н.Г. и др. Клиническое значение аполипопротеинов А и В // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. Т. 10, № 6. С. 105–111. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2011-6-105-111>
3. Chen W., Li Z., Zhao Y. et al. Global and national burden of atherosclerosis from 1990 to 2019: Trend analysis based on the Global Burden of Disease Study 2019 // Chinese Medical Journal (English). 2023. Vol. 136, no. 20. P. 2442–2450. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002839>
4. Feingold K.R. Introduction to Lipids and Lipoproteins // Endotext / eds. K.R. Feingold, S.F. Ahmed, B. Anawalt et al. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2024. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896/>
5. Garelnabi M., Lor K., Jin J. et al. The paradox of ApoA5 modulation of triglycerides: Evidence from clinical and basic research // Clinical Biochemistry. 2013. Vol. 46, no. 1–2. P. 12–19. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.09.007>
6. Lefterov I., Fitz N.F., Lu Y. et al. APOE ϵ 4 and the Risk of Alzheimer's Disease — Time to Move Forward // Frontiers in Neuroscience. 2023. Vol. 17. P. 1195724. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1195724>
7. Tailleux A., Duriez P., Fruchart J.C. et al. Apolipoprotein A-II, HDL metabolism and atherosclerosis // Atherosclerosis. 2002. Vol. 164, no. 1. P. 1–13. [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(01\)00751-1](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(01)00751-1)
8. Xiao L., Zhang K., Wang F. et al. The LDL-C/ApoB ratio predicts cardiovascular and all-cause mortality in the general population // Lipids in Health and Disease. 2023. Vol. 22. P. 104. <https://doi.org/10.1186/s12944-023-01869-1>
9. Yaseen R.I., El-Leboudy M.H., El-Deeb H.M. The relation between ApoB/ApoA-1 ratio and the severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome // Egyptian Heart Journal. 2021. Vol. 73. P. 24. <https://doi.org/10.1186/s43044-021-00150-z>
10. Yoon Y.S., Lim Y.K., Han S.H. et al. Apolipoprotein ϵ 7 Allele in Memory Complaints: Insights from Protein Structure Prediction // Clinical Interventions in Aging. 2017. Vol. 12. P. 1095–1102. <https://doi.org/10.2147/CIA.S131172>

Сведения об авторах статьи:

Хамидуллин Булат Романович – студент 2 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3, e-mail: bulatufa@inbox.ru

Галиахметова Рената Ринатовна – студентка 3 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3, e-mail: galiahmetovarenata0@gmail.com

Хуснуллина Л.И.

**ЗООНОЗНЫЕ ГЕЛЬМИНТОЗЫ У БЕЗДОМНЫХ КОШЕК:
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И РИСКИ ДЛЯ ОБЩЕСТВЕННОГО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В РОССИИ**

Башкирский государственный медицинский университет,
Уфа, Россия

В статье рассматривается эпидемиологическая ситуация, связанная с паразитарными заболеваниями у бездомных кошек на территории Российской Федерации. На основе данных международного обзора и актуальных отечественных источников проанализированы основные виды паразитов с зоонозным потенциалом, пути их распространения и заражения, а также факторы риска для человека. Особое внимание уделено влиянию экологических и социальных условий на циркуляцию паразитов в городской среде. Обоснована необходимость внедрения комплексных профилактических мер в рамках концепции «Единое здоровье», включая дегельминтизацию животных, санитарную обработку общественных пространств, информационно-просветительскую работу с населением и развитие современных диагностических подходов. Статья подчеркивает значимость междисциплинарного взаимодействия в борьбе с паразитарными угрозами и предлагает рекомендации для системного контроля ситуации в условиях РФ.

Ключевые слова: паразиты кошек, зоонозы, дегельминтизация, *Toxocara cati*, *Toxoplasma gondii*, *Dipylidium caninum*, общественное здоровье, One Health, эпидемиология, Россия

Khusnullina L.I.

**ZOONOTIC PARASITIC INFECTIONS IN STRAY CATS: EPIDEMIOLOGICAL
SITUATION AND PUBLIC HEALTH RISKS IN THE RUSSIAN FEDERATION**

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

This article examines the epidemiological situation related to parasitic infections in stray cats within the Russian Federation. Based on international reviews and current domestic data, the main types of parasites with zoonotic potential, their transmission routes, and risk factors for humans are analyzed. Particular attention is given to the influence of environmental and social conditions on parasite circulation in urban areas. The necessity of implementing comprehensive preventive measures under the One Health concept is substantiated, including deworming of animals, sanitation of public spaces, public health education, and the development of modern diagnostic approaches. The article emphasizes the importance of interdisciplinary collaboration in combating parasitic threats and provides recommendations for systematic control of the situation in the Russian context.

Keywords: cat parasites, zoonoses, deworming, *Toxocara cati*, *Toxoplasma gondii*, *Dipylidium caninum*, public health, One Health, epidemiology, Russia

Введение

Бездомные кошки (*Felis catus*) занимают значительное место в городских экосистемах, особенно в крупных мегаполисах Российской Федерации. Несмотря на свою внешнюю безобидность, они представляют собой важный эпидемиологический фактор в распространении различных паразитарных заболеваний. Живя в непосредственной близости к человеку и другим животным, они являются естественными резервуарами и переносчиками множества возбудителей зоонозных инфекций, включая кишечные гельминты и простейших.

Одним из наиболее тревожных аспектов является то, что значительная часть этих инфекций передается человеку через контакт с зараженной почвой, фекалиями или промежуточными хозяевами (например, блохами). Ввиду роста численности популяций бездомных животных, а также недостаточного уровня их учета и ветеринарного контроля, риск инфицирования людей, особенно детей, возрастает. Эпидемиологическая ситуация усложняется климатическими условиями России, способствующими выживанию и распространению яиц и личинок паразитов в окружающей среде.

Ряд исследований в странах с похожими социально-экологическими условиями (например, Иран, Турция, Египет) показывает высокий уровень паразитарной нагрузки у кошек — до 90% по некоторым видам гельминтов и простейших [1]. Учитывая схожесть проблематики, опыт этих стран может быть полезен для анализа потенциальных рисков и разработки эффективных мер профилактики в России.

Эпидемиологическая ситуация

Эпидемиологическая обстановка, связанная с паразитарными инфекциями у бездомных кошек, представляет собой серьёзную проблему как в развивающихся, так и в экономически стабильных странах. Согласно крупному обзору, охватившему период с 2000 по 2023 год, в странах Ближнего Востока уровень инфицированности кошек паразитами варьировал от 8 до 90% в зависимости от региона, климата и методик диагностики [1]. Преобладающими были такие виды, как *Toxocara cati*, *Hydatigera taeniaeformis*, *Dipylidium caninum* и *Toxoplasma gondii*, значительная часть которых обладает зоонозным потенциалом.

В Российской Федерации, несмотря на географические и климатические различия, можно наблюдать сходную эпидемиологическую картину, особенно в регионах с мягким и влажным климатом — таких как Северо-Запад, Черноземье, Поволжье и Юг страны. Эти условия способствуют выживанию и длительной жизнеспособности яиц паразитов в окружающей среде. Например, яйца *Toxocara* могут сохраняться в почве до нескольких лет, поддерживая постоянный риск заражения среди людей и животных [2].

Проблема усугубляется отсутствием централизованного мониторинга и эпизоотологического учёта паразитарных заболеваний среди бездомных кошек. По данным отдельных региональных ветеринарных служб, уровень паразитарной инвазии у отловленных животных может достигать 60–70%, что подтверждается и рядом независимых исследований, опубликованных в отечественной и зарубежной литературе.

Особое значение имеет урбанизация и связанное с ней увеличение плотности населения, что приводит к увеличению числа бесконтрольных контактов человека с потенциально инфицированными животными. Например, кошки, обитающие на территории

дворов, детских площадок и садов, могут быть источником распространения яиц паразитов на обуви, колесах колясок и через бытовые предметы [3].

Немаловажным фактором риска остаётся недостаточный уровень просвещения населения по вопросам санитарии, гигиены при контакте с животными и мерам профилактики. Особенно это актуально в сельской местности и на окраинах городов, где кошки часто используются как естественный метод борьбы с грызунами и не воспринимаются как носители инфекционной угрозы.

С учётом глобального потепления и миграции животных между регионами можно ожидать изменения ареала обитания некоторых паразитов и увеличение числа заболеваний, ранее не характерных для северных и умеренных широт России. Всё это требует пересмотра подходов к ветеринарному и санитарно-эпидемиологическому надзору за популяцией бездомных животных.

Особенности распространения паразитов

Распространение паразитарных заболеваний у бездомных кошек напрямую зависит от образа жизни животных, условий окружающей среды, а также доступа к потенциальным промежуточным и резервуарным хозяевам. Одним из главных факторов, способствующих широкому распространению паразитов среди кошачьего населения, является их охотничье поведение: кошки по своей природе являются хищниками и регулярно поедают грызунов, птиц, насекомых, а также могут пить загрязненную воду или контактировать с заражённой почвой.

В условиях России паразитарная картина имеет сходство с регионом Ближнего Востока, описанным в научной литературе [1], где преобладают те же основные возбудители: *Toxocara cati*, *Toxoplasma gondii*, *Dipylidium caninum*, *Hydatigera taeniaeformis*, а также другие виды гельминтов и простейших. Например, *Toxocara cati* — круглый червь, яйца которого с фекалиями попадают в почву и долгое время сохраняют жизнеспособность. Инфицирование происходит при случайном заглатывании яиц, и наиболее уязвимой группой остаются дети, играющие на загрязнённых площадках [4].

Немаловажным путём передачи паразитов является наличие промежуточных хозяев. Так, *Dipylidium caninum* передаётся через блох, которых кошки заглатывают при вылизывании шерсти. Этот механизм особенно актуален в летние месяцы, когда наблюдается всплеск популяции насекомых. Инфицированные кошки могут стать источником заражения человека — преимущественно детей, в случае случайного попадания инфицированных блох в организм [5].

Кошки являются окончательными хозяевами *Toxoplasma gondii* — паразита, способного вызывать токсоплазмоз у человека. Наибольшую угрозу он представляет для беременных женщин и лиц с иммунодефицитами, так как способен вызывать внутриутробные патологии и тяжелые формы энцефалита [6]. Возбудитель распространяется через фекалии кошек, содержащие ооцисты, которые могут попасть в почву, воду и продукты питания.

Также не следует забывать о цестодах рода *Hydatigera*, личиночные формы которых развиваются в теле грызунов. Учитывая распространённость мышей и крыс в городских условиях, заражение кошек этими паразитами происходит регулярно. После поедания инфицированных грызунов в кишечнике кошки развиваются взрослые формы гельминтов, выделяющие яйца во внешнюю среду [1].

В условиях России паразитарная нагрузка может варьировать в зависимости от региона. В районах с влажным климатом (например, Северо-Запад, Приморье) благоприятные условия способствуют выживанию яиц паразитов и увеличивают риск заражения. В сухих и холодных регионах — напротив, уровень заражённости несколько ниже, однако это не исключает риска массовой инвазии при нарушении санитарных норм.

Наконец, следует учитывать и биологическое разнообразие паразитов, передающихся от кошек. Помимо известных видов, уличные животные могут быть носителями менее изученных, но потенциально опасных паразитов, таких как *Sarcocystis spp.*, *Cryptosporidium felis* и *Giardia duodenalis*, диагностика которых требует лабораторного подтверждения методом ПЦР или ИФА [1, 7].

Таким образом, особенности распространения паразитов у бездомных кошек определяются множеством факторов: образом жизни животных, биологией паразитов, климатическими и санитарными условиями, а также степенью взаимодействия кошек с окружающей средой и человеком.

Пути заражения и факторы риска

Паразитарные заболевания у бездомных кошек имеют разнообразные пути передачи, которые определяются как биологическими особенностями возбудителей, так и условиями окружающей среды. В большинстве случаев заражение происходит через фекально-оральный путь, при контакте с зараженной почвой, водой, пищей или промежуточными хозяевами, а также при охоте и употреблении зараженной добычи.

Одним из ключевых путей заражения является поедание грызунов, в организме которых развиваются личиночные стадии паразитов, таких как *Hydatigera taeniaeformis* и *Toxoplasma gondii*. Поскольку популяции мышей и крыс широко распространены в

российских городах и сельской местности, этот путь заражения остаётся особенно актуальным. В условиях российских дворов и подвальных помещений, где кошки охотятся, вероятность контакта с заражённой добычей крайне высока.

Другим значимым фактором является заражение через внешних паразитов, таких как блохи и вши, выступающих промежуточными хозяевами для цестод, включая *Dipylidium caninum*. Эти насекомые нередко обитают на теле уличных кошек, а их активное вылизывание шерсти способствует заглатыванию заражённых блох. Особенно этот путь характерен в тёплое время года, когда наблюдается пик активности насекомых [5].

Значимую роль играет и загрязнённость окружающей среды — почвы, тротуаров, игровых площадок и мест сбора мусора — экскрементами инфицированных животных. *Toxocara cati* — один из наиболее распространённых паразитов, яйца которого выделяются во внешнюю среду с фекалиями и могут сохраняться в почве годами. По данным исследований, до 30% детских игровых площадок в крупных городах могут быть контамированы яйцами токсокар, что существенно повышает риск инфицирования человека, особенно детей [4].

Факторами риска также являются климатические условия, благоприятствующие выживанию яиц и личинок паразитов во внешней среде. Влажный климат регионов Северо-Запада и Юга России способствует длительной сохранности инвазионного материала. В то же время, суровые зимы не всегда являются сдерживающим фактором, так как яйца паразитов могут сохраняться в состоянии анабиоза до наступления благоприятных условий.

Также стоит отметить возраст, иммунный статус и поведение самих кошек. Молодые животные, не имеющие сформированного иммунного ответа и склонные к исследовательскому поведению, чаще заражаются паразитами. В то же время взрослые особи, живущие на улице, регулярно сталкиваются с источниками инвазии и могут не проявлять симптомов, оставаясь при этом переносчиками опасных заболеваний.

Особую тревогу вызывает тот факт, что значительная часть домашних кошек в России имеет свободный доступ на улицу. Согласно мета-анализу, кошки с уличным доступом заражаются паразитами в 2,77 раза чаще, чем содержащиеся исключительно в помещении [7]. Таким образом, даже привитые и обработанные животные при свободном выгуливании могут служить связующим звеном между дикой и домашней средой, распространяя паразитов внутри жилищ.

Наконец, важным социальным фактором является недостаточная осведомлённость населения о гигиенических правилах взаимодействия с животными, а также низкий уровень регулярной ветеринарной обработки домашних питомцев и отсутствующая система

контроля за бездомными животными. Всё это создаёт условия для устойчивой циркуляции паразитов в городской среде.

Меры профилактики и рекомендации

Для эффективного снижения уровня паразитарной инвазии у бездомных кошек, а также минимизации риска передачи зоонозных инфекций человеку, необходим комплексный, междисциплинарный подход, основанный на принципах концепции «Единое здоровье» (One Health). Эта концепция объединяет усилия ветеринарии, медицины, экологии и санитарно-эпидемиологической службы в борьбе с инфекциями, передающимися от животных человеку.

Первостепенной задачей является внедрение регулярных программ дегельминтизации у домашних кошек. По данным последних мета-анализов, большинство владельцев в России проводят дегельминтизацию нерегулярно или только по видимым признакам паразитоза, что снижает её эффективность. Рекомендуется проводить профилактическую обработку не реже одного раза в три месяца, особенно если животное имеет доступ на улицу или контактирует с другими животными.

Необходима также организация муниципальных программ по контролю популяции бездомных кошек. Одной из наиболее эффективных и гуманных стратегий в мире признана система «отлов–стерилизация–возврат» (TNR – trap-neuter-return), которая успешно применяется в Европе и США. Внедрение такой практики в российских городах позволит не только сократить численность бесконтрольной популяции, но и снизить уровень распространения паразитов за счёт уменьшения частоты контактов и миграции животных.

Следующим шагом должна стать санитарная очистка и дезинфекция общественных пространств: детских площадок, дворов, парков и территорий у жилых домов. Яйца гельминтов, в том числе *Toxocara cati*, обладают высокой устойчивостью к внешним воздействиям и могут сохраняться в почве длительное время. Регулярная очистка территорий, установка ограждений на песочницах и контроль за выгулом животных помогут снизить уровень контаминации городской среды.

Особое внимание следует уделить информационно-просветительской работе с населением. Многие граждане не осознают риски, связанные с контактами с бездомными животными, особенно в случае с детьми. Разработка и распространение наглядных материалов (брошюр, плакатов, социальных видеороликов) о профилактике паразитарных заболеваний должна стать обязательным элементом санитарно-гигиенического воспитания.

Научное сообщество и ветеринарные учреждения должны активно развивать и внедрять современные диагностические методы – в частности, молекулярно-биологические

(ПЦР, секвенирование) и иммунологические (ИФА, ЭЛИЗА) тесты. Это позволит не только точно идентифицировать возбудителей паразитарных инфекций, но и отслеживать пути их распространения, в том числе с учётом миграции животных между регионами.

С точки зрения государственной политики, необходимо усилить ветеринарный и санитарно-эпидемиологический контроль. Это включает обязательную регистрацию и вакцинацию домашних животных, субсидирование программ стерилизации и дегельминтизации, создание сети приютов с ветеринарным контролем, а также координацию между Минздравом, Роспотребнадзором и региональными администрациями.

Наконец, важно продвигать международное сотрудничество и обмен опытом в области борьбы с паразитарными болезнями. Опыт Турции, Ирана и других стран Ближнего Востока может быть адаптирован под российские реалии и включён в национальные стратегии охраны общественного здоровья.

Таким образом, профилактика паразитарных заболеваний у кошек и минимизация рисков для человека требуют согласованных действий как на уровне отдельных граждан и ветеринаров, так и в рамках государственной санитарно-эпидемиологической политики.

Заключение

Паразитарные заболевания у бездомных кошек представляют собой серьёзную и, во многом, недооценённую проблему в сфере общественного здравоохранения Российской Федерации. Наличие большого числа бесконтрольных животных в городах и сельской местности, высокая степень их инвазии гельминтами и простейшими, а также тесный контакт с человеком создают устойчивую эпидемиологическую угрозу, особенно в социально уязвимых группах населения: у детей, пожилых людей и лиц с хроническими заболеваниями.

Современные исследования демонстрируют, что спектр паразитов, циркулирующих среди кошек, весьма широк, а пути их передачи разнообразны и часто незаметны. Заражение может происходить как напрямую — через контакт с животными, так и опосредованно — через загрязнённую почву, предметы быта, воду и пищевые продукты. В этих условиях особо важным становится комплексный подход к решению проблемы, включающий санитарные, ветеринарные, эпидемиологические и образовательные меры.

Реализация программ по дегельминтизации домашних и бездомных животных, контролю их численности, просвещению населения и улучшению санитарной инфраструктуры позволит значительно снизить риск заражения человека паразитарными болезнями. Наряду с этим, необходима интеграция ветеринарной и медицинской систем в рамках концепции «Единое здоровье», что особенно актуально в условиях растущей взаимосвязанности факторов окружающей среды, животного и человеческого здоровья.

В долгосрочной перспективе важно также развитие научных исследований в области паразитологии, создание национальных и региональных баз данных по распространённости паразитов у животных, а также участие в международных проектах по борьбе с зоонозами. Только при объединении усилий всех заинтересованных сторон — от ветеринаров до органов власти — возможно эффективное решение проблемы паразитарной угрозы, исходящей от бездомных кошек, и укрепление санитарного благополучия общества в целом.

Список использованной литературы

1. Mahdi Soroushianfar et al. Gastrointestinal parasites of cats in the Middle East (2000–2023): A literature review. *Parasitology International*. 2024.
2. Владимир Николаевич Домацкий, Юрий Валерьевич Глазунов, Лариса Александровна Глазунова ОЦЕНКА ПАРАЗИТОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО ОТОДЕКТОЗУ КОШЕК В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ // Вестник КрасГАУ. 2022. №12 (189). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-parazitologicheskoy-situatsii-po-otodektozu-koshek-v-rossiyskoy-federatsii8> (дата обращения: 04.04.2025).
3. Архипов И. А., Зубов А. В., Борзунов Е. Н., Михин А. Г. Ветеринарно-санитарные и медицинские проблемы паразитологии, обусловленные повышением численности собак и кошек в городах // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. 2009. №10. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/veterinarno-sanitarnye-i-meditsinskie-problemy-parazitologii-obuslovленные-povysheniem-chislennosti-sobak-i-koshek-v-gorodah> (дата обращения: 04.04.2025).
4. Ma G. et al. Human toxocariasis. *Lancet Infect. Dis.* 2018; 18(1): e14–e24.
5. Mendoza Roldan J.A., Otranto D. Zoonotic parasites associated with predation by dogs and cats. *Parasit Vectors*. 2023; 16(1): 55
6. Rostami A. et al. Seroprevalence estimates for toxocariasis in people worldwide: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019; 13(12): e0007809.
7. Chalkowski K. et al. Who let the cats out? A global meta-analysis on risk of parasitic infection in indoor versus outdoor domestic cats (*Felis catus*). *Biol. Lett.* 2019; 15(4): 20180840.

Сведения об авторе статьи:

Хуснуллина Ляйсан Ильфатовна - студентка 1 курса лечебного факультета Башкирского государственного медицинского университета, г. Уфа, Россия

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «ВЕСТНИК БАШКИРСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА»

Редакция журнала руководствуется положениями "Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы".

1. Статья должна быть представлена в редакцию (на адрес электронной почты: vestnikbkgmu@gmail.com, vestnikbkgmu@mail.ru) в электронном виде в документе *winword* любой версии.

2. Публикация статей в журнале бесплатная.

3. Направления: медицинские науки.

4. Оригинальные статьи должны быть построены по традиционному принципу для мировой научной периодики и структурированы по плану:

- актуальность,
- цель работы,
- материалы и методы,
- результаты и обсуждение,
- заключение (выводы),
- список использованной литературы.

Титульная страница должна содержать (на русском и английском):

- УДК статьи,
- фамилию автора и инициалы (авторов),
- название статьи,
- название организации представившей статью для публикации (курсив),
- краткое резюме, которое отражает основную цель исследования и его результат,
- ключевые слова (не более пяти).

Образец

УДК 617

Иванов И.И.¹, Петров П.П.²

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ИНФИЦИРОВАННЫМИ СЕТЧАТЫМИ ИМПЛАНТАТАМИ БРЮШНОЙ СТЕНКИ В ПРОЦЕССЕ И ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ

¹ Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

² Оренбургский государственный медицинский университет, г. Оренбург

Резюме резюме.

Ключевые слова: морфологические и гистологические изменения, ультразвуковая кавитация, сетчатые имплантаты

Ivanov I.I.¹, Petrov P.P.²

MICROBIOLOGICAL AND MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE ABDOMINAL WALL IN PATIENTS WITH INFECTED MESH IMPLANTS IN THE PROCESS AND, DEPENDING ON THE TREATMENT METHOD

¹ Bashkir state medical University, Ufa

² Orenburg state medical University, Orenburg

Keywords: morphological and histological changes, ultrasound cavitation, mesh implants

5. Текст статьи, напечатанным шрифтом Times New Roman, 12 кеглем, через 1,5 интервала, поля 2,0 без переноса. Рекомендуемый объем статьи, включая таблицы, рисунки, литературу и аннотацию до 15 страниц формата А4. Все страницы должны быть пронумерованы.

6. Текст статьи, все приведенные цитаты должны быть автором тщательно выверены, проверены по первоисточникам. Цитируемая литература приводится в конце статьи на отдельном листе.

7. Список использованной литературы печатается в алфавитном порядке, сначала – русские, затем зарубежные авторы, согласно ГОСТ Р 7.0.5-2008. 12 кеглем, через 1,15 интервала, поля 2,0 без переноса. В тексте ссылки даются в квадратных скобках (если ссылка на несколько источников – то через запятую без пробелов) в соответствии с номером в списке литературы (например, [2, 35]).

Образец

Список использованной литературы

1. Выбор способа эксплантации при лечении послеоперационных вентральных грыж / А.С. Ермолов [и др.] // Герниология. 2004. № 3. С. 18.
 2. Лаврешин, П.М. Дифференциальный подход к лечению послеоперационных вентральных грыж / П.М. Лаврешин, В.К. Гобеджешвили, Т.А. Юсупова // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2014. № 3. С. 246-251.
 3. Пантелеев, В.С. Применение низкочастотного ультразвука и фотодитазина в сочетании с лазероантибиотикотерапией у больных с гнойно-некротическими ранами / В.С. Пантелеев, В.А. Заварухин, Д.Р. Мушарапов, Г.Н. Чингизова // Казанский медицинский журнал. 2011. № 2. С. 61-63.
 4. Тимошин А.Д., Юрасов А.В., Шестаков А.Л. Хирургическое лечение паховых и послеоперационных грыж брюшной стенки. М.: Триада-Х, 2003. 144 с.
 5. Szczerba, S. Definitive surgical treatment of infected or exposed ventral hernia mesh / S. Szczerba, G. Dumanian // Annals of Surgery. 2003. Vol. 237, № 3. P. 437–441.
 6. Stopa, R. Wrapping the visceral sac into a bilateral mesh prosthesis in groin hernia repair // Hernia. 2003. Vol. 7. P. 2-I2.
 7. Jezupors, A. The analysis of infection after polypropylene mesh repair of abdominal wall hernia /

A. Jezupors, M. Mihelsons // World J Surgery. 2006. Vol. 30, № 12. P. 2270–2278; discussion 2279–2280.

Текст литературы: Times New Roman, 12 кеглем, через 1,15 интервала.

8. Информация об авторе (авторах).

Образец

Сведения об авторе статьи:

Иванов Иван Иванович – к.м.н., доцент кафедры оперативной хирургии ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3. e-mail: ivanov@mail.ru

Текст сведения об авторе статьи: Times New Roman, 12 кеглем, через 1,0 интервал.

9. Следует использовать только общепринятые сокращения. Не следует применять сокращения в названии статьи. Полный термин, вместо которого вводится сокращение, следует расшифровать при первом упоминании его в тексте. Не требуется расшифровки стандартных единиц измерения и символов.

10. Таблицы должны иметь порядковый номер, расположенный в правом верхнем углу, название таблицы. Рекомендуется представлять наглядные, компактные таблицы. Все числа в таблицах должны быть выверены и соответствовать числам в статье.

Образец

Таблица 1
Сравнение среднего количества медицинских событий у пациентов с внебольничной пневмонией и метаболическим синдромом

Медицинские события	За 1 год до госпитализации, N=15	Через 1 год после госпитализации, N=15	P
Обращения в поликлинику	6,1±2,0	8,2±1,6	0,023
Экстренная госпитализация	0,1±0,1	0,1±0,1	>0,05
Плановая госпитализация	0,2±0,1	0,2±0,1	>0,05
Вызовы скорой помощи	0,1±0,1	0,9±0,8	0,001
Всего	6,5±2,2	9,5±2,0	0,015

11. При использовании результатов статистического анализа данных обязательным условием является указанием использованного программного пакета и его версии, названий статистических методов, приведение описательных методов статистики и точных уровней значимости при проверке статистических гипотез. Для основных результатов исследования рекомендуется рассчитывать доверительные интервалы.

12. Единицы измерения физических величин должны представляться в единицах Международной метрической системы единиц-СИ.

13. Рисунки и диаграммы должны представляться отдельными графическими файлами в форматах bmp, jpg, tiff с указанием названия рисунка/диаграммы, его порядковым номером с разрешением не менее 300 dpi. В статье необходимо указывать место положения рисунка/диаграммы.

14. Все статьи, поступающие в редакцию, проходят многоступенчатое рецензирование, систему ANTIPLAGIAT, замечания рецензентов направляются автору без указания имен

рецензентов. После получения рецензий и ответов автора редколлегия принимает решение о публикации статьи.

15. Редакция оставляет за собой право отклонить статью без указания причин. Очередность публикаций устанавливается в соответствии с редакционным планом издания журнала.

16. Редакция оставляет за собой право сокращать, редактировать материалы статьи независимо от их объема, включая изменения названия статей, терминов и определений. Небольшие исправления стилистического, номенклатурного или формального характера вносятся в статью без согласования с автором. Если статья перерабатывалась автором в процессе подготовки к публикации, датой поступления считается день поступления окончательного текста.

17. Направление в редакцию статей, которые уже посланы в другие журналы или напечатаны в них, не допускается.

18. Номера выходят по мере накопления статей, планируемая частота выхода – 6 номеров в год.