



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



**№ 5, 2023**  
**[vestnikbgmu.ru](http://vestnikbgmu.ru)**

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

# ВЕСТНИК

## Башкирского государственного медицинского университета

*сетевое издание № 5, 2023 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. Хартманн Б. (Австрия); академик РАН, проф. Чучалин А.Г. (Москва); доц. Шебаев Г.А. (Уфа); проф. Шигуан Ч. (Китай); проф. Боафен 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, 2023

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 № 5, 2023

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 SERVICE FOR 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, 2023

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>Абыев Г.Э.</b> ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ТЕРАГЕРЦОВОЙ СПЕКТРОСКОПИИ В БИОМЕДИЦИНЕ.....	5
<b>Агамалиева Д.Б., Бабаева В.Г.</b> АНТИМИКРОБНЫЕ И АНТИФУНГАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ИМИДАЗОЛИНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ.....	12
<b>Вебер А.В.</b> ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА .....	21
<b>Добаджян Н.В., Ахуба Л.О., Джинджолия В.Г., Ардзинба И.Б., Ашуба И.Э., Миквабия З.Я.</b> РОЛЬ НЕКОТОРЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ В ПРОГНОЗЕ СОСУДИСТЫХ НОЗОЛОГИЙ.....	29
<b>Журбенко В.А., Студеникина И.А.</b> ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ФЛЮОРОЗА ЗУБОВ У ПОДРОСТКОВ ОТ 12 ДО 18 ЛЕТ .....	35
<b>Зайнуллин А.А., Надеждина Е.А., Исламгулов А.Х.</b> МАССАЖ КАК СРЕДСТВО РЕАБИЛИТАЦИИ СПОРТСМЕНОВ ПРИ РАЗНЫХ ВИДАХ СПОРТА.....	41
<b>Зиятдинова Ю.Д., Кадырова С.Ф., Волкова А.Т.</b> АНАЛИЗ ВИДОВОГО СОСТАВА МИКРООРГАНИЗМОВ, ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ НА ПРИМЕРЕ ГКУЗ РБ РКБ № 2.....	46
<b>Наталенко А.А., Самедова А.Ф.</b> ФИЗИЧЕСКАЯ КУЛЬТУРА КАК СПОСОБ АДАПТИВНОГО МЕХАНИЗМА У ШКОЛЬНИКОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА .....	52
<b>Новикова Ю.Л., Голубева А.Н., Самусенко О.А.</b> ВЛИЯНИЕ СТРЕССА НА ФИЗИОЛОГИЮ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У СТУДЕНТОВ В ПЕРИОД УЧЕБНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ .....	59
<b>Панкратьев Р.М., Тимершин А.Г., Галимов И.И., Гумеров А.А.</b> СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПОСТГЕММОРРАГИЧЕСКОЙ ГИДРОЦЕФАЛИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ.....	72
<b>Пономарева М.А., Корытина Г.Ф.</b> CAR-T КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ: ПЕРСПЕКТИВНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ .....	76
<b>Саитова Д.Э., Гуламанова Г.А.</b> РОЛЬ МУТАЦИЙ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК В РАЗВИТИИ ОПТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ ЛЕБЕРА. ....	86
<b>Singh Shreya, Viktorova T.V.</b> REVIEW ARTICLE: GENETIC AETIOLOGY OF AUTISM SPECTRUM DISORDER WITH MAIN REFERENCE TO THE PTCHD1 GENE OF THE X CHROMOSOME.....	90
<b>Хасанова А.Т., Измайлова С.М.</b> РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ПАТОГЕНЕЗ И ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНИ МИКОВСКОГО-ШОФФАРА.....	93
<b>Целоусова О.С.</b> ГЕНЕТИКА КАК ОСНОВА ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО МЫШЛЕНИЯ.....	97
ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «ВЕСТНИК БАШКИРСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА».....	107

## ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ТЕРАГЕРЦОВОЙ СПЕКТРОСКОПИИ В БИОМЕДИЦИНЕ

Азербайджанский Медицинский Университет, г. Баку

В представленной работе дана оценка терагерцовой технологии и показаны результаты фундаментальных биологических исследований, проведенных с использованием терагерцовых волн. Сообщается, что ТГц электромагнитные волны представляют собой новый инструмент для конвергентных исследований. В статье рассматриваются последние достижения в области терагерцовой визуализации для медицинских применений, особенно в диагностике рака, рассматривается текущий статус техники ТГц-визуализации для диагностики рака и исследуются потенциальные медицинские применения ТГц-излучения. Рассмотрена возможность разработки будущих медицинских приложений с использованием терагерцовой технологии.

**Ключевые слова:** терагерцовая спектроскопия, биосенсоры, визуализация, биотехнологии.

Abiyev H.E

## APPLICATION OF THE METHOD OF TERAHERTS SPECTROSCOPY IN BIOMEDICINE

Azerbaijan Medical University, Baku

The presented work evaluates terahertz technology and shows the results of fundamental biological research conducted using terahertz waves. THz electromagnetic waves are reported to provide a new tool for convergent research. The article reviews recent advances in terahertz imaging for medical applications, especially in cancer diagnosis, reviews the current status of THz imaging techniques for cancer diagnosis, and explores potential medical applications of THz radiation. The possibility of developing future medical applications using terahertz technology is considered.

**Key words:** terahertz spectroscopy, biosensors, visualization, biotechnology.

Терагерцовое излучение ( $\text{ТГц}=10^{12}$  Гц) привлекло широкое внимание благодаря своей беспрецедентной чувствительной способности, а также своим неинвазивным и неионизирующим свойствам. Огромные успехи в ТГц приборостроении привели к впечатляющим прорывам в ТГц биомедицинских исследованиях [1]. В этой работе авторы рассматривают современное состояние ТГц-спектроскопии и визуализации в различных биомедицинских приложениях, от биомолекул, включая ДНК/РНК, аминокислоты/пептиды, белки и углеводы, до клеток и тканей. Авторы также рассматривают потенциальные биологические эффекты ТГц-излучения во время его биологического применения и предлагают будущие перспективы этой передовой технологии.

Благодаря неионизирующим, неинвазивным, высоким проникающим свойствам, высокому разрешению и спектральным характеристикам терагерцовой (ТГц) волны ТГц-спектроскопия имеет большой потенциал для качественной и количественной идентификации ключевых веществ в биомедицинской области, например, для ранней диагностики заболеваний. рака, точное определение границ патологической ткани и



неразрушающее обнаружение поверхностной ткани [2]. Однако биологические образцы обычно содержат различные вещества (например, воду, белки, жиры и клетчатку), в результате чего отношение сигнал/шум (SNR) для пиков поглощения целевых веществ очень мало, и тогда целевые вещества становятся твердыми. В этой работе авторы представляют недавние работы по улучшению отношения сигнал/шум ТГц сигнала. Эти работы включают использование спектроскопии ослабленного полного отражения (НПВО), изготовление чувствительных к образцам метаматериалов, использование различных агентов (включая контрастные агенты, оптические очищающие агенты и аптамеры), применение алгоритмов реконструкции и оптимизацию ТГц-спектроскопии. система. Эти методы доказали свою эффективность теоретически, но лишь немногие из них были применены на практике. Также авторы анализируют причины и суммируют преимущества и недостатки каждого метода. Наконец, авторы статьи представляют перспективное применение ТГц спектроскопии в биомедицинской области.

Сообщается [3], что в последнее время терагерцовая спектроскопия привлекла большое внимание из-за ее уникальных свойств, таких как биобезопасность, спектр отпечатков пальцев и хорошая проникающая способность. В данном обзоре авторы сосредоточили внимание на развитии методов терагерцовой спектроскопии для обнаружения и распознавания веществ. Описаны основы терагерцовой спектроскопии, а также применение терагерцовой спектроскопии в биомедицине, сельском хозяйстве, производстве продуктов питания и проверке безопасности. Впоследствии метаматериалы, которым в последнее время уделяется широкое внимание, также исследуются на предмет применения в терагерцовой спектроскопии и иллюстрируются распознавание веществ.

В статье [4] рассмотрены терагерцовые (ТГц) технологии, применяемые в биомедицинской науке. Текущие результаты исследований показывают, что ТГц технологии смогут обеспечить не только потенциально новые методы обнаружения рака, но и потенциальные новые методы лечения рака и кожных заболеваний.

Авторы работы [5] рассматривают развитие терагерцовой (ТГц) технологии и описывают типичную систему, используемую в биомедицинских приложениях. Рассматривая, где находится ТГц режим в электромагнитном спектре, можно заметить, что ТГц излучение преимущественно возбуждает колебательные моды, присутствующие в воде. Таким образом, поглощение воды доминирует в спектроскопии и визуализации мягких тканей. Однако существуют преимущества ТГц методов, которые делают их привлекательными для фармацевтических и клинических применений. В этом обзоре авторы рассматривают различные области применения: от ТГц спектроскопии кристаллических лекарств до ТГц визуализации рака кожи.

Чтобы удовлетворить потребности устойчивого роста и развития человека, в центре внимания находятся биомедицинские исследования. Терагерцовый диапазон (ТГц) признан одной из наиболее перспективных технологий и широко используется в биомедицине [6]. В начале этой статьи описаны основные принципы ТГц-спектроскопии и ТГц-визуализации, а также исследованы некоторые новые методы, такие как ТГц микрожидкостные чипы и сканирующая ТГц-спектроскопия ближнего поля рассеянного типа (S-SNTS), и указано, что эти методы потенциально способны устранить некоторые недостатки ТГц технологии. В этой статье рассматривается применение методов ТГц характеристики и биологических эффектов ТГц в биомедицине в период с 2010 по 2018 год. Обзор применения методов ТГц характеристики представлен в пяти частях: аминокислоты и полипептиды, ДНК, белки, обнаружение рака и другие применения. Исследования биологических эффектов ТГц в основном концентрируются на влиянии ТГц на ткани и клетки организмов. Кроме того, в этой статье кратко представлены основы хемометрических методов, которые в основном применяются при предварительной обработке данных и многомерном анализе. Также авторы рассматривают недостатки ТГц технологии в биомедицине, которые требуют дальнейшего изучения.

Показано [7], что в последние годы патогенные бактерии и другие микроорганизмы по-прежнему остаются очень важным аспектом здоровья человека. В настоящее время, с быстрым развитием информатики, новой исследовательской идеей стало изучение научных проблем с точки зрения междисциплинарной интеграции. Исследования по биомедицинскому применению терагерцевых (ТГц) волн являются горячей границей пересечения физической оптики и биомедицины. На основе применения терагерцового спектра в этой статье рассказывается о применении и развитии терагерцовой технологии при обнаружении медицинских микроорганизмов, анализируются характеристики терагерцового диапазона и технология применения при обнаружении медицинских микроорганизмов. Во-вторых, он пытается всесторонне обобщить результаты прикладных исследований терагерцовой технологии в области микробной биомедицины. Наконец, анализируются и рассматриваются недостатки и преимущества применения терагерцовой технологии в области биомедицинской науки.

За последние годы терагерцовое оборудование значительно улучшилось, и системы визуализации ТГц стали более доступными и простыми в использовании [8]. ТГц-системами теперь могут управлять специалисты, не работающие в ТГц областях, что значительно облегчает исследования многих потенциальных приложений. Из-за неионизирующей природы ТГц света и его высокой чувствительности к мягким тканям растет интерес к биомедицинским применениям, включая исследования как *in vivo*, так и *ex vivo*. Кроме того,

продолжаются исследования, направленные на понимание происхождения контраста и способов интерпретации терагерцовых биомедицинских изображений. В этом кратком обзоре освещаются некоторые недавние работы в этих областях и предлагаются некоторые направления будущих исследований.

Сообщается [9], что терагерцовая волна — это электромагнитная волна со спектром от микроволнового до инфракрасного диапазона. Некоторые исследования показали, что терагерцовый диапазон имеет преимущества низкой энергии, неинвазивности, высокого разрешения и проникновения. Благодаря этим преимуществам ТГц относительно безопасен для биомолекул и применяется для терагерцовой визуализации. Авторы суммировали результаты исследований в этой области в представленном мини-обзоре.

Терагерцовая (ТГц = 10<sup>12</sup> Гц) спектроскопия показала большой потенциал в биомедицинских исследованиях благодаря своим уникальным функциям, таким как неинвазивная идентификация живых клеток без меток и медицинская визуализация [10]. В этом обзоре авторы суммировали преимущества и прогресс, достигнутые в технологии ТГц спектроскопии для обнаружения клеток крови, характеристики раковых клеток, идентификации бактерий и распознавания биологических тканей, дальнейшего внедрения систем ТГц визуализации и их прогресса в визуализации тканей. Авторы также подчеркнули биологические эффекты ТГц-излучения во время его биологического применения, а также существующие проблемы и стратегии для ускорения будущих клинических применений. Будущие перспективы ТГц-спектроскопии будут сосредоточены на разработке быстрых, не требующих меток и удобных биосенсоров для тестов в местах оказания медицинской помощи и *in vivo* визуализации.

В области терагерцовой науки и техники одно из наиболее активных направлений текущих исследований сосредоточено на пересечении терагерцовых измерений и методов с миром биологии и медицины [11]. Текущая деятельность вращается вокруг множества разнообразных вопросов, начиная от исследования колебательных спектров биомолекул и макромолекулярных комплексов и заканчивая от биосенсирования до медицинской диагностики, основанной на неинвазивных методах визуализации. В отличие от многих других областей, в которых развивается терагерцовая наука в настоящее время набирает популярность, эта область исследований страдает от ряда вводящих в заблуждение идей, которые возникли как минимум два десятилетия назад и продолжают возникать в современной литературе. В худшем случае эти неудачные идеи могут отвлечь и даже оказать неясные, увлекательные и значимые результаты. Цель данной статьи - выделить некоторые из этих ошибочных концепций и, что еще более важно, выделить их среди множества



интересных работ, которые продолжают появляться в результате плодотворного симбиоза терагерцовой спектроскопии с биологией и медициной.

Последние достижения в области технологий позволили производить и когерентно регистрировать субпс-импульсы терагерцового (ТГц) излучения [12]. Таким образом, потенциальные возможности этого метода были легко признаны для ТГц-спектроскопии и визуализации в биомедицине. В частности, за последнее десятилетие быстро расширились области применения ТГц-импульсной визуализации (ТПИ). В этой статье авторы представляют краткий обзор ТГц, обсуждая его основные принципы и характеристики, а также современные применения в биомедицинских системах.

Терагерцовая технология — это неразрушающий метод, который значительно продвинулся в научных исследованиях и пользуется большим вниманием при анализе биологических молекул, клеток, тканей и органов [13]. В этом десятилетии сообщалось о некоторых исследованиях по применению терагерцовой технологии в медицинских тестах и диагностике. В этой работе авторы суммируют терагерцевые характеристики, терагерцовую спектроскопию и технологию терагерцовой визуализации в сочетании с хемометрикой. Сообщается о прогрессе исследований в области анализа раковых тканей с использованием терагерцовой спектроскопии и технологии терагерцовой визуализации.

Показано [14], что цветной терагерцовый сканер в реальном времени потенциально может еще больше расширить область применения спектральной визуализации терагерцового диапазона благодаря высокой скорости получения изображений. Авторы продемонстрировали три возможных применения цветного ТГц сканера в биомедицинской области: визуализация фармацевтических таблеток, человеческих зубов и человеческих волос. Первое применение показало потенциал сканера при комплексном контроле качества фармацевтических таблеток, движущихся по конвейерной ленте. Второе применение продемонстрировало, что сканер можно использовать для выявления потенциального индикатора кристалличности зубной ткани. В третьем приложении сканер успешно использовался для визуализации процесса сушки влажных волос. Эти демонстрации показали высокий потенциал цветного ТГц сканера для практического применения в биомедицинской области.

Применение терагерцовой спектроскопии в биомедицинских исследованиях также сообщалось в работах [15-21].

Таким образом, подводя итог вышеуказанных исследований, можно заключить, что Терагерцовая (ТГц) спектроскопия – это новая технология, которая приносит ряд технических прорывов в ряде научных приложений [22]. Целью этого обзора было описание потенциальных приложений ТГц спектроскопии в области биохимии и обнаружения

молекул для пищевой промышленности, мониторинга окружающей среды и диагностики, а также представить важность этой технологической платформы в борьбе с болезнями и в укреплении общественного здоровья.

#### Список использованной литературы

1. Yang X., Zhao X., Yang K., Yueping L. Biomedical Applications of Terahertz Spectroscopy and Imaging // Trends Biotechnol. 2016. Vol. 34. N 10. Pp. 810-824
2. Peng Y., Chenjun Sh., Yiming Zh., Zhuang S. Terahertz spectroscopy in biomedical field: a review on signal-to-noise ratio improvement // Photonix. 2020. Vol. 1. N 1. Pp. 12-18
3. Xiaojian F., Yujie L., Chen Q., Yuan F. Applications of Terahertz Spectroscopy in the Detection and Recognition of Substances // Front Phys. Section Optics and Photonics. 2022. Vol. 10. Pp. 13-19
4. Peng X., Chen F., Liang B. Potential Biomedical Applications of Terahertz Technologies // American Journal of Biomedical Science and Research. 2020. Vol. 10. N 2. Pp. 31-39
5. Pickwell-MacPherson E., Wallace V. Biomedical applications of terahertz technology // Journal of Physics D. Applied Physics. 2006. Vol. 39. N 17. Pp. 301-309
6. Gong A., Yating Q., Chen X., Zhenyu Z. Biomedical applications of terahertz technology // Applied Spectroscopy Reviews. 2020. Vol. 55. N 5. Pp. 418-438
7. Ruan X., Xiaofu R., Huang H. Application of terahertz spectroscopy in medical microbiological detection // Journal of Physics. Conference Series. 2022. Vol. 2425. Pp. 12045-12048
8. Qiushuo S., Yuezhi H., Shuting F., Parrott E.P. Recent advances in terahertz technology for biomedical applications // Quantitative Imaging in Medicine and Surgery. 2017. Vol. 7. N 3. Pp. 30-37
9. Guoli W., Haizheng G., Wang Y., Yikai J. Terahertz Technology and Its Biomedical Application // Yangtze Medicine. 2019. Vol. 3. N 3. Pp. 157-162
10. Liu Y., Hao L., Meiqiong T., Huang J. The medical application of terahertz technology in non-invasive detection of cells and tissues: opportunities and challenges // RSC Advances. 2019. Vol. 9. N 17. Pp. 9354-9363
11. Markelz A.G., Mittleman D.M. Perspective on Terahertz Applications in Bioscience and Biotechnology // ACS Photonix. 2022. Vol. 9. Pp. 1117-1126
12. D-Arco A., Fabrizio M., Dolci V., Petrarca M. THz Pulsed Imaging in Biomedical Applications // Condens. Matter. 2020. Vol. 5. N 2. Pp. 25-31
13. Zhang X., Zhuoyong Zh. Application of Terahertz Technology in Biomolecular Analysis and Medical Diagnosis // Chapter in book Terahertz Spectroscopy. 2017. 216 p.
14. Schirmer M., Fujio M., Minami M., Miura J. Biomedical applications of a real-time terahertz color scanner // Biomedical Optics Express. 2010. Vol. 1. N 2. Pp. 354-366
15. Taday Ph., Pepper M., Arnone D. Selected Applications of Terahertz Pulses in Medicine and Industry // Applied Science. 2022. Vol. 12. Pp. 6169-6180
16. Chen X., Lindley-Hatcher H., Stantchev R., Pickwell-MacPherson E. Terahertz (THz) biophotonics technology: Instrumentation, techniques, and biomedical applications // Chem. Phys. Rev. 2022. Vol. 3. Pp. 11311-11327
17. Son J-H. Terahertz Biomedical Science and Technology // First Edition. 2014. 377 p.
18. Koch M. Bio-medical Applications of THz Imaging // Chapter in book Sensing with Terahertz Radiation. 2020. Pp. 295-316
19. Vargas-Luna M. Biomedical Applications of Terahertz Spectroscopy: A Brief Review // AIP Conference Proceedings. 2008. Pp. 13-15
20. Kumar Bhunia A. Terahertz Spectroscopy in Bio systems and Biomedical Application // Current Trends in Biomedical Engineering and Biosciences. 2017. Vol. 10. N 1. Pp. 555780-555786
21. Park G-T. Biomedical Applications of Terahertz Spectroscopy: A Brief Review // Journal of Biomedical and Health Informatics. 2013. Vol. 17. N 4. Pp. 1-3

22. Almeida M., Schiavo L., Esmanhoto E., Lenz C.A., Rocha J. Terahertz Spectroscopy Applied to Diagnostics in Public Health: A Review // Brazilian Archives of Biology and Technology. 2021. Vol. 64. Pp. 770-776

УДК 547.541.2.

Агамалиева Д. Б., Бабаева В. Г.

## АНТИМИКРОБНЫЕ И АНТИФУНГАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ИМИДАЗОЛИНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Институт Нефтехимических процессов Министерства Науки и Образования  
Азербайджанской Республики, г. Баку

Имидазолиновые соединения обладают широким спектром применения в различных областях и сферах жизнедеятельности человека. Среди областей применения имидазолинов особо следует отметить наличие высокой антимикробной и антифунгальной активности этих соединений. В этом направлении проводятся широкие исследования, в частности в направлении изучения взаимосвязи структура-биоактивность. Особенность строения имидазолиновых соединений делает эти соединения весьма интересными объектами исследований с точки зрения фармакохимии и фармацевтики. В представленной работе показаны результаты исследований в области изучения антибактериальной активности имидазолинов.

**Ключевые слова:** имидазолины, биоактивность, антимикробные и антифунгальные свойства, диффузионно-контактный метод, минимальная ингибиторная концентрация

Agamaliyeva D.B., Babayeva V.H.

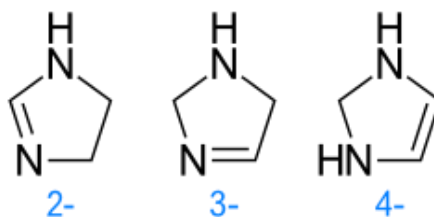
## ANTIVICROBIAL AND ANTIFUNGAL ACTIVITY OF IMIDAZOLINE COMPOUNDS

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

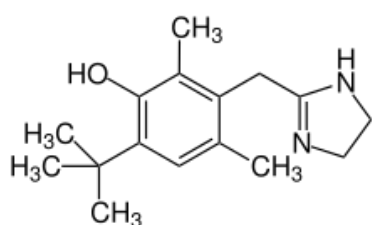
Imidazoline compounds have a wide range of applications in various fields and spheres of human activity. Among the areas of application of imidazolines, the presence of high antimicrobial and antifungal activity of these compounds should be especially noted. Extensive research is being carried out in this direction, in particular in the direction of studying the structure-bioactivity relationship. The structural features of imidazoline compounds make these compounds very interesting objects of research from the point of view of pharmacology and pharmaceuticals. The presented work shows the results of research in the field of studying the antibacterial activity of imidazolines.

**Key words:** imidazolines, bioactivity, antimicrobial and antifungal properties, diffusion-contact method, minimum inhibitory concentration

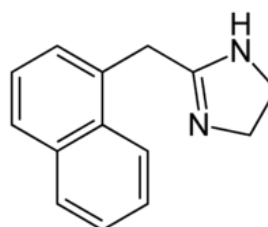
Имидазолиновые соединения содержат в своем составе имидазолиновый фрагмент, который может включать три основные структуры (2-, 3- и 4-имидазолин):



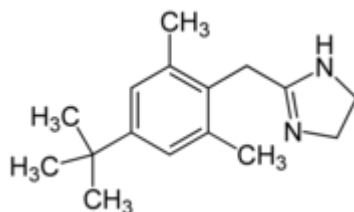
Эти соединения обладают высокой биологической активностью и не случайно, что имидазолиновый фрагмент входит в состав целого ряда фармакофорных промышленных препаратов. Среди таких лекарственных средств особо следует выделить:



оксиметазолин



нафазолин

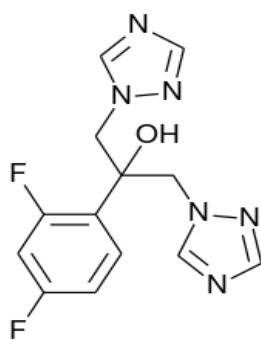


ксилометазолин

Однако исследования по изучению биологически активных свойств производных имидазолинов продолжают интенсивно развиваться и в представленной работе нами рассмотрены результаты исследований по выявлению биоактивности функциональнозамещенных производных имидазолинового ряда, а также показаны результаты собственных исследований авторов работы. Так, в работе [1] показано, что соединение, содержащее имидазольный фрагмент и 2,4-диеноновый мотив, обладающее значительной активностью в отношении нескольких грибов, было обнаружено в ходе скрининга новых противогрибковых соединений. В общей сложности 26 производных этого соединения были разработаны, синтезированы и оценены с помощью анализов противогрибковой активности *in vitro* и *in vivo*. Некоторые соединения продемонстрировали улучшенную противогрибковую активность по сравнению с исходным соединением, в частности в отношении *Candida spp.* Кроме того, два производных продемонстрировали сильную противогрибковую активность в отношении устойчивого к флуконазолу изолята *C. albicans 64110*, причем оба имели значения МИК 8 мкг/мл. Они оказывали значительное ингибирующее действие на две грамположительные бактерии, *Staphylococcus aureus UA1758* и *Staphylococcus epidermidis UF843*. Результаты эксперимента на животных показали, что оба соединения могут улучшить выживаемость модельных мышей, инфицированных ATCC 90028 (чувствительный к флуконазолу изолят). Что еще более важно, эти два соединения продемонстрировали заметные эффекты *in vivo* в отношении устойчивого к флуконазолу изолята *C. albicans*, что является многообещающим в отношении клинической проблемы, создаваемой устойчивыми к флуконазолу видами *Candida*.

Были синтезированы и протестированы в противогрибковых исследованиях шесть новых производных имидазолина [2]. Одно из соединений, N-циклогексил-2-имино-3-(4-нитрофенил)имидазолидин-1-карбоксамид, проявило умеренную активность в отношении нескольких клинических штаммов *Candida albicans*. Его структура была расшифрована с помощью рентгеновской кристаллографии, а принцип действия был установлен с помощью

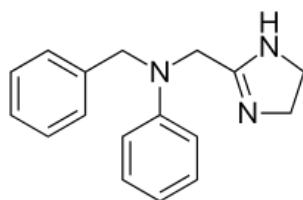
молекулярного моделирования. Было обнаружено, что он аналогичен флуконазолу. Кратко обсуждается потенциал дальнейшей оптимизации, включая SAR соединения.



флуконазол

Авторы работы [3] отмечают, что фентоламин стимулирует высвобождение дополнительного инсулина из изолированных островков мыши и повышает уровень инсулина в плазме у всей крысы. Этот эффект не зависел от хорошо известного свойства фентоламина блокировать альфа-адренорецепторы. В экспериментах на изолированных островках поджелудочной железы мышей авторы работы продемонстрировали, что толазолин и антазолин, которые химически тесно связаны с фентоламином, обладают общей способностью потенцировать высвобождение инсулина. Следующие результаты были приняты в качестве доказательства того, что этот эффект не является результатом блокирующего альфа-адренорецепторы имидазолиновых соединений. Для высвобождения дополнительного инсулина из изолированных островков требовались более чем в 10 раз более высокие концентрации фентоламина, чем были эффективны для противодействия ингибирующему эффекту клонидина на высвобождение инсулина. Недавно представленный антагонист альфа-2-адренорецепторов BDF 8933, являющийся производным имидазолина, также стимулирует высвобождение инсулина, в то время как необратимый блокатор альфа-адренорецепторов бенекстрамин другой структуры не смог этого сделать, даже если он присутствует в концентрациях, блокирующих альфа-2-адренорецепторы. -адренорецептор-опосредованные эффекты клонидина. Антазолин разделял способность фентоламина стимулировать высвобождение инсулина, несмотря на отсутствие или очень низкую активность блокирования альфа-адренорецепторов. При использовании в наших условиях он почти полностью не смог смягчить ингибирование высвобождения инсулина, вызванное клонидином. Авторы пришли к выводу, что ответ островковых клеток на производные имидазолина не ограничивается теми, которые способны блокировать альфа-адренорецепторы.

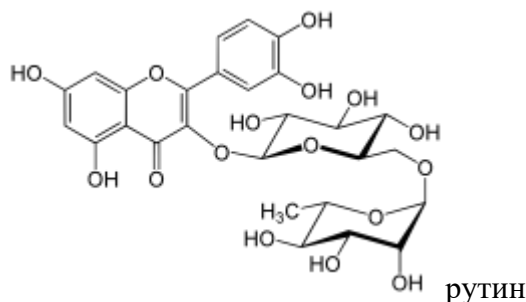




антазолин

Несколько 4-арилиден-2-фенил-1-(2,4,5-трихлорфенил)-1H-имидазол-5(4H)-онов (4a-q), N-(4-бензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидроимидазол-1-ил)-4-хлорбензамиды (5a-o) и N-(4-бензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидроимидазол-1-ил)-2 были получены и проверены на антибактериальную активность в отношении грамотрицательных (+)ve и грамотрицательных (-)ve бактерий, а также на различных штаммах грибов. Показано, что введение групп OH, OCH<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, Cl и Br в гетероциклический каркас усиливает антибактериальную и противогрибковую активность [4].

Среди часто упоминаемых флавоноидов с фармакологическими свойствами недавно был выделен рутин из-за его противогрибкового эффекта. С другой стороны, разработка препаратов на основе азолов стала крупным достижением в медицинской микологии; азолы в настоящее время являются наиболее популярным классом противогрибковых средств, применяемых в медицине (клотримазол, кетоконазол, флуконазол, итраконазол и др.). Исходя из этих фактов, авторы работы [5] синтезировали некоторые водорастворимые производные рутина, содержащие в своей химической структуре имидазольные и бензимидазольные фрагменты, обрабатывая рутин 1,3-дихлор-2-пропанолом, 1-бром-3-хлорпропаном, 2-дибромэтаном и дибромметаном и затем имидазолом и бензимидазолом соответственно. Молекулярная формула, вес, выход, температура плавления и растворимость характеризуют новые производные. Элементный анализ, ИК- и <sup>1</sup>H-ЯМР-спектральный анализ подтвердил строение новых соединений. Проведены микробиологические исследования *in vitro*. Исследуемые соединения показали хорошую противогрибковую активность (в отношении *Candida spp.*), а также антибактериальное действие (в отношении грамположительных штаммов бактерий).



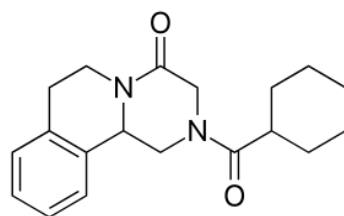
рутин

Сообщается [6], что фармацевтическая и терапевтическая промышленность вынуждала химиков искать/открывать новые антибактериальные гетероциклы, обусловленные

специфической биологической активностью и значимостью врожденных характеристик. В этой работе суммирован мощный антибактериальный профиль 5-оксоимидазолинов в новом тысячелетии как антибактериального средства против грамположительных и грамотрицательных бактерий, а именно *B. thuringiensis*, *S. aureus*, *E. coli* и *E. aerogenes*. 5-(Н/Вг бензофуран-2-ил)-1-фенил-1Н-пиразол-3-карбогидразиды конденсируют с 4-(арилиден)-2-фенилоксазол-5(4Н)-оном в уксусной кислоте при повышенной температуре с получением продукта. 5-(Н/Вг бензофуран-2-ил)-N-(4-арилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидроимидазол-1-ил)-1-фенил-1Н-пиразол-3-карбоксамиды. Различные субстраты, такие как 4-(арилиден)-2-фенилоксазол-5(4Н)-он, позволяют взаимодействовать с бензальдегид-гиппуровой кислотой с образованием 5-оксоимидазолинов/5-оксо-4,5-дигидроимидазола. Все синтезированные 5-оксоимидазолины были охарактеризованы методами элементного анализа, ИК-Фурье, <sup>1</sup>Н-ЯМР и масс-спектров. Все 5-оксоимидазолины анализировали *in vitro* на присущую им противомикробную активность в различных концентрациях против указанных бактериальных штаммов и сравнивали со стандартным хлорамфениколом. 5-Оксоимидазолины в концентрации 125 мкг/мл показали превосходный антибактериальный профиль против грамположительных бактерий, *B. thuringiensis*, в то время как другие производные в различных концентрациях показали умеренную антибактериальную активность против грамположительных бактерий *S. aureus*. Грамотрицательные бактерии, такие как *E. coli* и *E. aerogenes*, тестировались в более высоких концентрациях (1000, 500 и 125 мкг/мл) и обнаружили хорошую или умеренную антибактериальную активность. Испытываемые продукты оказались неактивными в отношении *E. aerogenes* при концентрациях 125, 61 и 31 мкг/мл, а также неактивны при концентрации. 31 мкг/мл против *E. coli*.

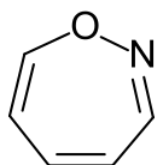
Ряд новых производных спироимидазолидина был синтезирован в сухих средах и проверен на их антимикробную активность [7]. Результаты взаимосвязи структура-активность показали, что синтезированные соединения против *P.aeruginosa*, *S.aureus*, *K.pneumonia*,  $\beta$ -*H.streptococcus*, *M.luteus*, *P.vulgaris* продемонстрировали превосходную антибактериальную активность при минимальной ингибирующей концентрации (МПК) 6,25 мкг/мл. Кроме того, некоторые из этих соединений против *M.gypseum*, *C.albicans* показали превосходную противогрибковую активность при значении МИК 6,25 мкг/мл.

В работе [8] отмечается, что шистосомоз – это инфекционное паразитарное заболевание, вызываемое трематодами рода *Schistosoma*, которое угрожает по меньшей мере 258 миллионам человек во всем мире, и борьба с ним зависит от одного препарата – празиквантела. Целью данного исследования было оценить *in vitro* активность новых производных имидазолидина против *Schistosoma mansoni*.

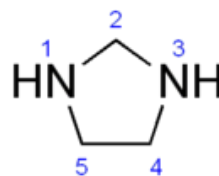


празиквантел

Для этой цели были синтезированы два новых производных имидазолидина: (LPSF/PTS10) (Z)-1-(2-хлор-6-фторбензил)-4-(4-диметиламинобензилиден)-5-тиоксоимидазолидин-2-он и (LPSF/PTS23) (Z)-1-(2-хлор-6-фторбензил)-5-тиоксо-4-(2,4,6-триметоксибензилиден)имидазолидин-2-он. Структуры двух соединений установлены спектроскопическими методами. В ходе биологических анализов определяли такие параметры, как подвижность, откладка яиц, смертность и анализ с помощью сканирующей электронной микроскопии. Результаты показали, что LPSF/PTS10 и LPSF/PTS23 считались активными в отношении разделения пар, смертности и снижения двигательной активности. Кроме того, LPSF/PTS23 вызывал ультраструктурные изменения у червей после 24 часов контакта, вызывая обширную эрозию по всему телу червей. Авторы пришли к выводу о том, что производные имидазолидина, содержащие триметокси- и бензилиденгалогены, показали многообещающую шистосомицидную активность *in vitro*. По новой методике синтезированы новые имидазолы и производные оксазепина, содержащие имидазотиазольные конденсированные кольца [9]. Исходя из 5-(4-бромфенил)имидазо(2,1-*b*)тиазола, синтезированного по стандартной методике, карбальдегидную группу вводили в положение 6 5-(4-бромфенил)имидазо(2,1-*b*)тиазола. -б) тиазол. Затем это 6-карбальдегидированное производное конденсировали с различными замещенными ароматическими аминами с получением новых оснований Шиффа. Последние были циклизваны в новые производные оксазепина и имидазолонина с использованием фталевого ангидрида и глицина соответственно. Эти новые производные были охарактеризованы с использованием спектров FT-IR, <sup>1</sup>H ЯМР и <sup>13</sup>C ЯМР, а также исследованы (оценены) на предмет антибактериальной и противогрибковой активности.



оксазепин



имидазолидин

Конденсацией 1-(3-бромпропил)-2,4-дифенил-4,5-синтезирован ряд новых β-дикетонов, содержащих 2-имидазолиновую часть: дигидро-1H-имидазол(IIa), 1-(3-бромпропил)-2-фенил-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-1H-бензимидазол(IIб) и 1-(3-бромпропил)-2-

фенил1,3а,4,5,6,6а-гексагидроциклопентаимидазол(Пв) с различными известными β-дикетонами (Ша-в) в присутствии метилата натрия [10]. Все новые синтезированные соединения охарактеризованы методами элементного анализа и спектральных исследований. Вышеуказанные соединения были проверены на качественную (зона ингибирования) и количественную антимикробную активность (МПК) методом диффузии в лунки агара и технологией разведения микробульона соответственно. Минимальная ингибирующая концентрация представляет собой концентрацию противомикробного препарата, при которой происходит полное ингибирование роста организма. Синтезированные соединения были проверены на антибактериальную активность в более низких концентрациях в отношении *Staphylococcus aureus*, *Micromonospora* (грамположительные), *Escherichia coli*, *Zymomonas mobilis* (грамотрицательные) и противогрибковую активность в отношении *Fusarium culmorum*, *Phanerochaete chrysosporium*, *Penicillium chrysogenum* и *Alternaria solani*.

Имидазолиновая кольцевая система является структурным элементом многих лекарственных средств, обладающих различным фармакологическим спектром активности в качестве лигандов имидазолинового рецептора [11]. Кроме того, из литературных данных следует, что в зависимости от типа заместителя некоторые производные имидазолина могут проявлять и антимикробные свойства. Полученные соединения были протестированы на их потенциальную антимикробную активность. Микробиологические исследования, проведенные на 106 штаммах бактерий, 6 штаммах дрожжеподобных грибов и 3 штаммах плесневых грибов, показали, что все испытываемые соединения в исследованных концентрациях (100 мг/мл(-1) и 200 мг/мл(-1)) оказывали влияния на рост тестируемых бактерий, дрожжеподобных грибов и плесеней.

В работе [12] производные имидазолина с различными экзо-циклическими заместителями были получены простым методом из обычных исходных веществ. Методики проводились экологически чистым способом. Антиоксидантную активность этих производных исследовали с помощью различных экспериментальных анализов, таких как АВТС + и DPPH. анализ очистки, а также анализ снижения мощности. Структурные различия обсуждаются с точки зрения результатов. Аналоги серы показали более высокую антиоксидантную активность, чем их кислородсодержащие аналоги. Такая же тенденция наблюдалась и в микробиологических исследованиях, в которых те же соединения имидазолина анализировались на светоопосредованную активность в отношении *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* штаммы. Усиленная светом активность наблюдалась почти для всех сульфатированных имидазолинов после воздействия света УФ-А (400–320 нм).

Сообщается [13], что физиопатология инсулиннезависимого сахарного диабета связана с нарушением регуляции секреции инсулина. Сообщалось, что в этом изменении участвуют альфа-2-адренорецепторы, хотя альфа-2-антагонисты, содержащие имидазолиновое кольцо, могут стимулировать секрецию инсулина независимо от блокады альфа-2-адренорецепторов. Недавно был предложен новый «сайт связывания имидазолина», участвующий в контроле К(+)-АТФ-каналов в В-клетке. В ходе поиска новых противодиабетических средств были использованы 1-алкил-2-(4',5'-дигидро-1'Н-имидазол-2'-ил)-4-бензилпиперазины, 1-бензил-2-(4',5'-дигидро-1'Н-имидазол-2'-ил)-4-алкилпиперазины и 1-бензил-2-(4',5'-дигидро-1'Н-имидазол-2'-ил)-4-бензилпиперазины были разработаны и оценены как потенциальные антагонисты адренорецепторов. Фармакологическую оценку проводили *in vivo* с использованием тестов на толерантность к глюкозе, выполненных на крысиной модели диабета II типа, полученной путем инъекции низкой дозы (35 мг/кг) стрептозотоцина (СТЗ). Для некоторых соединений эксперименты по связыванию были проведены на альфа-2-адренорецепторах и сайтах связывания синтезированных имидазолинов. Биологические и физико-химические данные были объединены с исследованиями молекулярного моделирования для установления взаимосвязи структура-активность. Наиболее активным соединением оказался 1-(2',4'-дихлорбензил)-2-(4',5'-дигидро-1'Н-имидазол-2'-ил)-4-метилпиперазин; внутрибрюшинное введение (100 мкмоль/кг) этого соединения значительно улучшало толерантность к глюкозе у крыс с диабетом STZ. Этот эффект, по-видимому, по крайней мере частично опосредован значительным увеличением секреции инсулина. Другие соединения того же семейства (7b, 16f, 23b) также продемонстрировали сильную активность. Авторы не обнаружили корреляции между антигипергликемическими свойствами *in vivo* и средством *in vitro* к альфа-2-адренорецепторам или сайтам связывания. Эти соединения можно рассматривать как антигипергликемические средства, потенциально полезные для лечения диабета II типа, и в настоящее время они находятся на стадии дополнительных исследований.

В наших исследованиях были синтезированы имидазолиновые соединения норборненового ряда. Изучена их антимикробная активность в отношении различных патогенных микроорганизмов, в частности грамм-положительных (золотистый стафилококк), грамм-отрицательных (кишечная палочка, синегнойная палочка) и спороносных (антракоид) бактерий, а также дрожжеподобных грибов рода Кандида. Исследования проводились диффузионно-контактным методом с использованием агара (для бактерий) и среды Сабуро (для грибковых микроорганизмов). На основе проведенных исследований установлена высокая биологическая активность синтезированных соединений и показана возможность их применения в качестве местных антисептических препаратов.

### Список использованной литературы

1. Chunli L., Shi C., Mao F., Yong X. Discovery of new imidazole derivatives containing the 2,4-dienone motif with broad-spectrum antifungal and antibacterial activity // *Molecules*. 2014. Vol. 19. N 10. Pp. 15653-15672
2. Wrobel T., Kosikowska U., Kaczor A., Andrzejczuk S. Synthesis, Structural Studies and Molecular Modelling of a Novel Imidazoline Derivative with Antifungal Activity // *Molecules*. 2015. Vol. 20. N 8. Pp. 14761-14776
3. Schulz A., Hasselblatt A. An insulin-releasing property of imidazoline derivatives is not limited to compounds that block alpha-adrenoceptors // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 1989. Vol. 340. N 3. Pp. 321-327
4. Desai N.C., Bhavsar A.M., Baldaniva B.B. Synthesis and Antimicrobial Activity of 5-Imidazolinone Derivatives // *Indian Journal of Pharm. Sciences*. 2009. Vol. 21. N 1. Pp. 90-94
5. Lupascu D., Tuchilus C., Sandra C. Rutin semisynthetic derivatives with antifungal properties // *Farmacia*. 2017. Vol. 65. N 2. Pp. 184-188
6. Nasare R., Idrees M., Kola S., Dongre R. Potent Antibacterial Profile of 5-Oxo-Imidazolines in the New Millennium // *Heterocycles*. 2020. N 5. Pp. 1-48
7. Kanaqarajan V., Thanusu J., Gopalakrishnan M. Activated fly ash catalyzed facile synthesis of novel spiro imidazolidine derivatives as potential antibacterial and antifungal agents // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2011. Vol. 26. N 2. Pp. 280-287
8. Rocha T., Lima M.C., Silva L., Oliveira J. Synthesis and biological evaluation of novel imidazolidine derivatives as candidates to schistosomicidal agents // *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*. 2017. Vol. 59. N 3. Pp. 8-15
9. Hussein M., Al Lami N., Oday R. Design, Synthesis of Imidazolone and Oxazepine Derivatives Bearing Imidazo (2, 1-b) Thiazole along with its Antimicrobial Activity // *OxazChemical Methodologies*. 2022. Vol. 6. N 4. Pp. 319-330
10. Singh Sh., Joshi Ch. Synthesis and antimicrobial screening of novel  $\beta$ -diketones containing 2-substituted-2-imidazoline moiety // *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2013. Vol. 5. N 4. Pp. 390-404
11. Sztanke K., Pasternak K., Sidor-Wojtowixz A., Truchliniska J. The susceptibility of certain microbial strains to some imidazoline derivatives // *Ann. Univ. Mariae. Curie Sklodowska Med.* 2004. Vol. 59. N 2. Pp. 472-474
12. Faikiace M., Silva A., Borges A., Costa L. Sulfated and Oxygenated Imidazoline Derivatives: Synthesis, Antioxidant Activity and Light-Mediated Antibacterial Activity // *ChemMedChem*. 2020. Vol. 15. N 10. Pp. 851-861
13. Rondou F., Bihan G., Wang X., Lamouri A. Design and synthesis of imidazoline derivatives active on glucose homeostasis in a rat model of type II diabetes. 1. Synthesis and biological activities of N-benzyl-N'-(arylalkyl)-2-(4',5'-dihydro-1H-imidazol-2'-yl) piperazines // *J. Med. CAhem*. 1997. Vol. 40. N 23. Pp. 3793-3803

### Сведения об авторах статьи:

**Агамалиева Дурна Бабекровна** – к.х.н., доцент, зав лабораторией «Ингибиторы коррозии и консервационные жидкости» Института Нефтехимических процессов Министерства Науки и Образования Азербайджана

**Бабаева Вафа Гядаятовна** – ст.н.с. лаборатории «Изучение антимикробных свойств и биоповреждений» Института Нефтехимических процессов Министерства Науки и Образования Азербайджана



Вебер А. В.

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Работа посвящена обзору основных факторов развития болезни Альцгеймера (БА) – хронического дегенеративного заболевания головного мозга, которое характеризуется резким снижением интеллектуальных способностей. При данной патологии происходит повреждение нейронов и отмирание клеток коры головного мозга, которые отвечают за память и формирование эмоций. В настоящее время БА называют «эпидемией XXI века», которая является самой частой причиной деменции. По данным ВОЗ, в мире примерно 55 млн пациентов с деменцией, при этом к 2030 году эта цифра вырастет до 78 млн. В основе патогенеза выявлены не только наследственные факторы развития. Существует два клинических типа: пресенильный и сенильный. В работе рассмотрены основные факторы развития БА и их причины возникновения заболевания.

**Ключевые слова:** наследственность, болезнь Альцгеймера, генетические факторы.

Veber A.V.

## GENETIC FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

Bashkir state medical university, Ufa

The work is devoted to the review of the main factors of the development of Alzheimer's disease (AD) – a chronic degenerative brain disease, which is characterized by a sharp decrease in intellectual abilities. With this pathology, neurons are damaged and the cells of the cerebral cortex, which are responsible for memory and the formation of emotions, die off. Currently, AD is called the "epidemic of the XXI century", which is the most common cause of dementia. According to World health organisation, there are approximately 55 million patients with dementia in the world, while by 2030 this figure will grow to 78 million. Not only hereditary factors of development have been identified as the basis of pathogenesis. There are two clinical types: presenile and senile. The paper considers the main factors of the development of AD and their causes of the disease.

**Key words:** heredity, Alzheimer's disease, genetic factors.

Болезнь Альцгеймера (БА) – это хроническое дегенеративное заболевание головного мозга, характеризующееся резким снижением интеллектуальных способностей [3]. Сопровождается патологическими изменениями в строении нервных клеток, а также отмиранием клеток коры головного мозга, отвечающих за память и формирование эмоций. В результате пациент становится полностью зависимым от общества, так как не становится недееспособным. [5]. Алоис Альцгеймер впервые описал и открыл это заболевание в 1906 году, в его честь и было названо данное заболевание. [2]. В мире насчитывается более 35 млн людей, страдающих БА. Существует несколько клинических типов БА: пресенильный и сенильный [15]. Средняя продолжительность жизни после постановки диагноза 5–10 лет [8, 15]. Болезнь Альцгеймера – самая частая причина деменции. В настоящее время не существует действенной терапии по лечению данного заболевания. Основными факторами развития являются генные мутации [8]. Среди основных симптомов выделяют: потерю памяти, нарушение речи, забывчивость, отсутствие концентрации внимания, утрата

практических навыков, дезориентация, нарушение когнитивных функций, неспособность интерпретировать воспринимаемую информацию, потерю интереса к жизни [17].

Основные гипотезы патогенеза БА.

Основной теорией, которая лежит в патогенезе БА на сегодняшний день, является "амилоидная теория". Она гласит, что повышенная продукция бета-амилоидного пептида длиной в 42 аминокислотных остатка (A $\beta$ 42) напрямую связана с разрушением синаптических связей между нервными клетками в коре, гиппокампе, а также субкортикальных областях головного мозга [8]. Согласно этой теории, накопление амилоидных пептидов в мозге - первоначальный фактор в патогенезе, а в процессе развития возникает дисбаланс между образованием и выведением A $\beta$ . Наличие E4 аллеля гена алипопротеина E, являющегося основным фактором риска для болезни с сенильным типом, в геноме человека напрямую связано со скоростью агрегации A $\beta$  [14, 17]. Данная теория возникновения БА привела к малоэффективным методам при поиске поддерживающей терапии. К такой терапии относятся препараты, блокирующие агрегацию белка, вакцины против A $\beta$  и ингибиторы гамма-секретазы [16].

Тау-гипотеза основывается на нарушениях в метаболизме тау-белка, который ассоциирован с микротрубочками. При патологическом метаболизме данного белка начинается его скопление и агрегация в цитоплазме нервных клеток. Как следствие, возникает нарушение аксонального транспорта и развитие нейродегенеративных изменений ЦНС. Снаружи и внутри нейронов головного мозга происходит необратимое образование нейрофибриллярных клубков [7].

Согласно "кальциевой теории" развития БА главной причиной является нарушение кальциевого сигналинга в нервных клетках [1]. Кальциевый сигналинг представляет собой распространенный механизм, регулирующий работу нейронов, сокращение мышц и дифференцировку клеток во время эмбрионального развития. Нарушение в механизме его действия приводит к накоплению кальция в цитоплазме клеток, а также повышается чувствительность нейронов к эксайтотоксичности. Эксайтотоксичность - патологический, необратимый процесс, который приводит к гибели нейронов, связанной с действием нейромедиаторов, способных гиперактивировать рецепторы. При избыточном поступлении ионов кальция в клетку активизируется ряд ферментов, которые в дальнейшем разрушают цитозольные структуры и приводят к апоптозу [1-3].

Гипотеза нейроиммунотуляции возникла при изучении изменений сигнальных связей между глиальными клетками и нейронами [9]. При рассмотрении БА с позиции ее мультифакторной природы, некоторые исследователи стали придерживаться мнения, что в патогенез вовлечены не только нейроны, но и клетки микроглии, которые запускают реакции

со стороны нейроиммунотуляции [6]. Нарушение связей между глией и нейронами играет важную роль в процессе нейральной дегенерации. Глия и макрофаги ЦНС являются ключевым фактором в регулировании окружающей среды клетки. В патогенезе также выделяют накопление паренхимы мозга, которая предшествует проявлению типичной симптоматики. При повреждении ткани происходит инициация сигнального каскада о повреждении и запуск нейровоспалительного процесса [3-5]. Таким образом, именно клетки макроглии по мнению данной теории запускают реакции со стороны иммуномодуляции.

Данные, которые подтверждают связь нейровоспалительного процесса и патологии тау-белка, были получены в исследовании маркеров нейропатологии и моделях БА на трансгенных мышах [13]. У мышей, моделирующих важные аспекты БА, введение липополисахаридов, вызывающих системное воспаление, повышало гиперфосфорилирование тау-белка [12]. У мышей, регулирующих тау-патологию, активация микроглии начинается до процесса формирования нейрофибриллярных клубков. Иммуносупрессия при помощи такролимуса у молодых мышей ослабляет развитие тау-патологии и увеличивает продолжительность жизни [12]. Таким образом, можно сделать вывод, что нейровоспалительная реакция связана с нарушением функционирования тау-белка.

С другой стороны, медиаторы воспаления (интерлейкин 1, интерлейкин 6, оксид азота), которые высвобождаются из астроцитов, клеток макроглии, могут усиливать фосфорилирование тау-белка и формирование нейрофибриллярных белков [17]. В результате активации клеток глии и воздействия цитокина, происходит образование свободных форм кислорода, что приводит к накоплению склонного к агрегации тау-белка в аксонах, по которому нервные импульсы идут от тела к иннервируемым органам и другим нервным клеткам [12].

Факторы риска. Среди факторов риска выделяют модифицируемые и немодифицируемые. К модифицируемым относятся: низкая интеллектуальная активность, гиподинамия, курение, сахарный диабет, ожирение, депрессия, неконтролируемая артериальная гипертензия в среднем и пожилом возрасте. К немодифицируемым: пожилой возраст, женский пол, черепно-мозговые травмы в анамнезе, атеросклероз крупных артерий головы, семейный анамнез БА и носительство генетические факторы риска.

Женщины примерно в два раза чаще страдают БА. Над данным вопросом работала команда исследователей, решивших подвергнуть эксперименту крыс. После ряда исследований было выяснено, что у самок крыс выброс кортизола, гормона стресса, приводил к накоплению и повышению концентрации бета-амилоидного пептида в мозгу. У самцов же такого эффекта не наблюдалось [13].

На сегодняшний день известно достаточно много данных в отношении носительства гена одного из вариантов апополипротеина АРОЕ-ε4, кодирующий белок, который отвечает за перенос холестерина в крови и риск развития БА. Примерно 65% людей с БА имеют хотя бы 1 копию этого гена. [11].

Анализ наследственных факторов и предрасположенности является основным аспектом при диагностике и прогнозировании данного заболевания. На сегодняшний день известны следующие генные мутации, напрямую связанные с развитием БА.

1. Мутация гена белка пресенилина 1 (PSEN1), локализуется на 14-й хромосоме 14q24.2 [17].

2. Мутация гена белка пресенилина 2 (PSEN2), локализуется на 1-й хромосоме 1q42.13. Мутация пресенилина наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью. Пациенты с болезнью Альцгеймера (БА) с наследственной формой заболевания несут мутации в белках пресенилина (PSEN1 или PSEN2) или белке-предшественнике амилоида (APP). Эти мутации, связанные с заболеванием, приводят к увеличению продукции более длинной формы бета-амилоида (основного компонента отложений амилоида, обнаруживаемых в мозге при БА). Предполагается, что пресенилины регулируют процессинг APP посредством их воздействия на гамма-секретазу, фермент, расщепляющий APP. Также считается, что пресенилины участвуют в расщеплении рецептора Notch, так что они либо непосредственно регулируют активность гамма-секретазы, либо сами действуют как протеазные ферменты. Были идентифицированы два альтернативно сплайсированных варианта транскриптов, кодирующих разные изоформы PSEN2. [17].

3. Мутация гена белка – предшественника амилоида (APP). Ген локализуется на 21-й хромосоме 21q21.3 Аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью. Эти мутации чаще всего встречаются у пациентов с ранним типом развития БА, семейная форма [14]. Этот ген кодирует рецептор клеточной поверхности и трансмембранный белок-предшественник, который расщепляется секретазами с образованием ряда пептидов. Некоторые из этих пептидов секретируются и могут связываться с ацетилтрансферазным комплексом APBB1/TIP60, способствуя активации транскрипции, в то время как другие образуют белковую основу амилоидных бляшек, обнаруживаемых в головном мозге пациентов с болезнью Альцгеймера. Кроме того, пептид является антимикробным пептидом, который обладает бактерицидной и противогрибковой активностью.

4. Мутация гена апополипротеина E (АРОЕ), которая кодирующая четвертую изоформу апополипротеина E (ε4-АРОЕ). Ген локализуется на 19-й хромосоме 19q13.32. С

этой мутацией связаны семейные случаи развития БА с поздним началом (сенильная форма) [11]. Белок, кодируемый этим геном, является основным апопротеином хиломикрона. Он присоединяется к специфическим рецепторам печени и клеток периферии, его наличие является необходимым фактором липопротеидного катаболизма. Семейная дисбеталипопротеинемия или гиперлипопротеинемия III типа (HLP III) характеризуется повышенным уровнем холестерина и триглицеридов в плазме крови как следствие нарушения клиренса хиломикронов и остатков ЛПОНП (липопротеины очень низкой плотности).

Патогенетические механизмы развития БА.

Путем протеолиза белка – предшественника образуется А $\beta$  – пептид, который является основным белковым компонентом диффузных и нейритных (сенильных) бляшек. Предшественник бета-амилоида (APP) относится к трансмембранным белкам 1-го типа. Процессинг APP протекает двумя способами: неамилоидогенным и амилоидогенным [14]. При неамилоидогенным процессинг протекает в нейронах с участием ферментов а-секретаз. Основной фермент — металлопротеаза. Металлопротеаза расщепляет APP внутри А $\beta$ -домена между 16 и 17 аминокислотными остатками, предотвращая образование А $\beta$ -пептида. [14, 16]. Вместо этого происходит образование растворимой N-части и C-концевого фрагмента из 83 аминокислотных остатков. C83-фрагмент может подвергаться дальнейшему расщеплению с высвобождением пептида, который является неамилоидогенным, хоть и откладывается в диффузных бляшках [7, 14]. При втором способе происходят две последовательные реакции, которые при помощи ферментов b и g-секретазы расщепляют APP в области N-конца А $\beta$ -пептида, образуется более короткий растворимый конец и амилоидогенным C-концевой фрагмент (C-99). Дальнейшее расщепление C-99 сопровождается высвобождением внутриклеточного домена белка APP. Под действием g-секретазы могут образовываться амилоидные пептиды длиной 40 аминокислот, в меньшем количестве – 42-аминокислотный вариант (A $\beta$ 42) [1-3]. Секретазы двух типов процессинга функционируют независимо и замедление одного из процессов никак не оказывает воздействие на другой. Стоит отметить, что образование А $\beta$ -пептида является нормой [14].

Таким образом, можно сделать вывод, что накопление амилоидных бляшек напрямую связано с нарушением белково-синтетической функцией ретикулоэндотелиальной системы, а также накоплением дефектных белков в цитоплазме клеток. Данные нарушения приводят к осаждению белков, участвующих в образовании бета-амилоидного пептида, и их агрегации. Накапливаясь и откладываясь в тканях, амилоид начинает вытеснять определенные ткани органа, выполняющие важные функции и приводит к гибели данного органа [11].

Белок тау – растворимый белок, связанный с микротрубочками, преимущественно преобразующийся в нейронах. Он стабилизирует микротрубочки, связываясь с их поверхностью и способствуя их самосборке из субъединиц тубулина. При нарушении конформации белка-тау происходит нарушение аксонального транспорта, что приводит к нейродегенеративным заболеваниям. Дефектный тау-белок подавляет антероградный, основанный на кинезине, быстрый аксональный транспорт. Антероградный транспорт переносит материал от тела нервной клетки к периферии. [12]

Нейрофибриллярные клубки - специфические нитевидные скопления белка, которые накапливаются в нервных клетках головного мозга. Встречаются такие патогистоструктуры не только при БА, но при других нейродегенеративных заболеваниях. Одним из факторов образования таких включений может быть черепно-мозговая травма, а также действием тяжёлых металлов [12]. Главным структурным компонентом клубков является тау-белок, который ассоциирован с микротрубочками. При его гиперфосфорилировании происходит переход в патологическое состояние с последующим формированием нитевидных структур [7]. Гиперфосфорилированный белок проявляет сниженное сродство к микротрубочкам. При БА патология тау-белка наблюдается только в нейронах. Ген, кодирующий тау, генетически не ассоциирован с БА, соответственно патология данного белка начинает развиваться после амилоидоза мозга. Это не значит, что мутация не имеет значения в патогенезе, а наоборот – нейродегенерация, вызванная дисфункцией тау-белка может играть главную роль [7, 12].

Таким образом, при диагностике БА основным гистологическим критерием является накопление амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков [12].

Взаимосвязь между А $\beta$  и тау-белками.

Британским ученым удалось выяснить, что накопление бета-амилоида снаружи нейронов вызывает агрегацию тау-белка внутри них. Посредником между ними служит рецептор к норадреналину на нейронах. Связываясь с ними, А $\beta$  вызывает фосфорилирование тау, который слипается в «комки». [14]. После ряда экспериментов на мышах, которые хоть и не страдают БА, но обладают возможностью накопления бета-амилоида в нервной ткани, было выявлено, что А $\beta$  использует систему стресс-сигнализации в своих целях, вызывая накопление агрегатов внутри клетки [16].

Одним из факторов риска БА является полиморфизм гена рецептора витамина D (VDR), локализованного на 12q13.11 хромосоме, который влияет на сродство витамина D к его рецептору и может вызывать нейродегенеративные заболевания и повреждение нейронов [3]. Более того, было показано, что эпигенетические факторы, такие как метилирование ДНК, модификации гистонов и хроматина, играют существенную роль в развитии предрасположенности к БА [3-5]. На данный момент в мире проводятся интенсивные



исследования генетических факторов риска БА с целью разработки новых методов диагностики и фармакотерапии данного тяжелого заболевания [10].

Методы диагностики и лечения БА.

Основными методами диагностики БА на сегодняшний день являются биохимическое исследование ликвора на наличие бета-амилоида и технологии магнитно-резонансной томографии для визуализации и идентификации амилоидных бляшек с использованием оксида железа в качестве контрастных агентов [15].

Большинство терапевтических методов при лечении БА направлены на снижение уровня токсических форм бета-амилоида. Ингибиторы холинэстеразы рекомендуются для терапии пациентов с легкой, умеренной или тяжелой деменции при БА. Повышение уровня холинергических рецепторов путем ингибирования считается одной из ведущих терапевтических стратегий, повышающих когнитивную функцию нервных клеток. Другой стратегия – увеличение обратного захвата холина и, как следствие, усиление синтеза ацетилхолина в пресинаптических окончаниях [16].

Заключение.

Нами был проведен анализ данных научной литературы по выбранной теме. Генетические факторы риска включают мутации в генах пресенилина 1 и пресенилина 2, белка – предшественника амилоида, гена апополипротеина Е. Поиск генов, ответственных за развитие заболевания продолжается. Основным патогенным механизмом в развитии БА является образование нейрофибриллярных клубков в телах нейронов и накопление амилоидных бляшек. На данный момент не существует эффективной фармакотерапии болезни Альцгеймера. Основным способом лечения заболевания является только поддерживающая терапия в виде психотропных препаратов, ингибиторов холинэстеразы, которые замедляют разрушение ацетилхолина, участвующего в процессах формирования памяти. Данное заболевание имеет мультифакторную природу, расшифровка механизмов молекулярного патогенеза которого активно ведется различными исследователями по всему миру, с целью разработки новых методов диагностики и фармакотерапии данного тяжелого заболевания.

#### **Список использованной литературы**

1. Аршавский, Ю.И. Роль аутоимунных механизмов в инициации болезни Альцгеймера // Иммунология 2011 С. 216–223
2. Гаврилова, С.И. Болезнь Альцгеймера: современные подходы к диагностике и лечению. Клиническая фармакология и терапия 2002, (11): 1–8.
3. Преображенская, И.С., Сницкая Н.С. Некоторые генетические аспекты развития и лечения болезни Альцгеймера //Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014 С. 51–58

4. Суханов А.В., Короленко Ц.П., Виноградова Т.Е. Молекулярно-генетические факторы риска болезни Альцгеймера // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2001 С. 65-81
5. Соколик В.В. Биохимия бета-амилоидного пептида и болезнь Альцгеймера: обзор // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2010. N. 3
6. Шелковникова Т.А, Куликова А.А., Цветков Ф. О., Петерс О., Бачурин В.Л., Бухман В.Л., Нинкина Н.Н. Протеинопатии – формы нейродегенеративных заболеваний, в основе которых лежит патологическая агрегация белков // Молекулярная биология. 2012 С. 402-415.
7. Brion J.P. Neurofibrillary tangles and Alzheimer's disease. Eur Neurol. 1998 Oct; 40(3):130-140. Doi: 10.1159/000007969. PMID: 9748670.
8. Bekris LM, Yu CE, Bird TD, Tsuang DW. Genetics of Alzheimer disease. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2010 Dec;23(4):213-27. doi: 10.1177/0891988710383571. PMID: 21045163; PMCID: PMC3044597.
9. Gebicke-Haerter PJ. Microglia in neurodegeneration: molecular aspects. Microsc Res Tech. 2001 Jul 1;54(1):47-58. doi: 10.1002/jemt.1120. PMID: 11526957.
10. Jayadev S, Leverenz JB, Steinbart E, Stahl J, Klunk W, Yu CE, Bird TD. Alzheimer's disease phenotypes and genotypes associated with mutations in presenilin 2. Brain. 2010 Apr;133(Pt 4):1143-54. doi: 10.1093/brain/awq033. PMID: 20375137; PMCID: PMC2850581.
11. Lewis J, McGowan E, Rockwood J, Melrose H, Nacharaju P, Van Slegtenhorst M, Gwinn-Hardy K, Paul Murphy M, Baker M, Yu X, Duff K, Hardy J, Corral A, Lin WL, Yen SH, Dickson DW, Davies P, Hutton M. Neurofibrillary tangles, amyotrophy and progressive motor disturbance in mice expressing mutant (P301L) tau protein. Nat Genet. 2000 Aug;25(4):402-5. doi: 10.1038/78078. Erratum in: Nat Genet 2000 Sep;26(1):127. PMID: 10932182.
12. McGeer PL, Rogers J, McGeer EG. Inflammation, anti-inflammatory agents and Alzheimer disease: the last 12 years. J Alzheimers Dis. 2006;9(3 Suppl):271-6. doi: 10.3233/jad-2006-9s330. PMID: 16914866.
13. Nikolac Perkovic M, Pivac N. Genetic Markers of Alzheimer's Disease. Adv Exp Med Biol. 2019; 1192:27-52. doi: 10.1007/978-981-32-9721-0\_3. PMID: 31705489.
14. Paroni G, Bisceglia P, Seripa D. Understanding the Amyloid Hypothesis in Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis. 2019; 68(2):493-510. Doi: 10.3233/JAD-180802. PMID: 30883346.
15. Pouryamout L, Dams J, Wasem J, Dodel R, Neumann A. Economic evaluation of treatment options in patients with Alzheimer's disease: a systematic review of cost-effectiveness analyses. Drugs. 2012 Apr 16;72(6):789-802. doi: 10.2165/11631830-000000000-00000. PMID: 22480 Kim J, Basak JM, Holtzman DM. The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. Neuron. 2009 Aug 13;63(3):287-303. doi: 10.1016/j.neuron.2009.06.026. PMID: 19679070; PMCID: PMC3044446.339.
16. Tcw J, Goate AM. Genetics of  $\beta$ -Amyloid Precursor Protein in Alzheimer's Disease. Cold Spring Harb Perspect Med. 2017 Jun 1;7(6): a024539. doi: 10.1101/cshperspect.a024539. PMID: 28003277; PMCID: PMC5453386.
17. Walker ES, Martinez M, Brunkan AL, Goate A. Presenilin 2 familial Alzheimer's disease mutations result in partial loss of function and dramatic changes in A $\beta$ 42/40 ratios. J Neurochem. 2005 Jan; 92(2):294-301. Doi: 10.1111/j.1471-4159.2004.02858.x. PMID: 15663477.

#### **Сведения об авторе статьи:**

**Вебер Ангелина Вячеславовна** – студентка Л1-109А группы Лечебного факультета очной формы обучения ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Уфа, ул. Заки Валиди 47/1, e-mail: lkkvkln@list.ru

Добаджян Н.В.<sup>1</sup>, Ахуба Л.О.<sup>1</sup>, Джинджолия В.Г.<sup>1</sup>, Ардзинба И. Б.<sup>2</sup>, Ашуба И.Э.<sup>3</sup>,  
Миквабия З.Я.<sup>1</sup>

### РОЛЬ НЕКОТОРЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ В ПРОГНОЗЕ СОСУДИСТЫХ НОЗОЛОГИЙ

<sup>1</sup>ГНУ Институт Экспериментальной Патологии и Терапии АНА, г. Сухум, Абхазия

<sup>2</sup>ГУ МЗ РА «Республиканская больница», г. Сухум

<sup>3</sup> Филиал №7 «Сухумская городская клиническая больница» муниципального  
учреждения администрации города Сухум «Управление здравоохранения»

В работе рассматривается прогностическая роль холестерина и макрореологических параметров в манифестации сердечно-сосудистой нозологии на примере ишемического инсульта, в основе которого лежит атеросклероз. Полученная модель с высоким уровнем чувствительности и специфичности оценивает роль холестерина, триглицеридов и вязкости плазмы в качестве ассоциированных друг с другом предикторов ишемического инсульта у больных атеросклерозом.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, атеросклероз, холестерин, профиль, реология.

Dobadzhyan N.V.<sup>1</sup>, Akhuba L.O.<sup>1</sup>, Dzhindzholiya V.G.<sup>1</sup>, Ardzinba I.B.<sup>2</sup>, Ashuba I.E.<sup>3</sup>,  
Mikvabiya Z.Ya.<sup>1</sup>

### THE ROLE OF SOME DIAGNOSTIC PARAMETERS IN THE PROGNOSIS OF VASCULAR NOSOLOGIES

<sup>1</sup>SSI «Institute of Experimental Pathology and Therapy of the Academy of Sciences of  
Abkhazia», Sukhum, Abkhazia

<sup>2</sup>SI MH RA «Republican Hospital», Sukhum

<sup>3</sup> Branch №7 «Sukhum City Clinical Hospital» of the municipal institution of the  
administration of the city of Sukhum «Health Department»

The paper examines the prognostic role of cholesterol profile and macroreological parameters in the manifestation of cardiovascular nosology using the example of ischemic stroke based on atherosclerosis. This model assesses the role of cholesterol, triglycerides and viscosity of plasma as related predictors of ischemic stroke in patients with atherosclerosis with a high level of sensitivity and specificity.

**Key words:** ischemic stroke, atherosclerosis, cholesterol profile, rheology.

**Актуальность.** Ежегодное повышение смертельных случаев, а также эпизодов инвалидизации в результате сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инсульт, подтверждает актуальность исследований, в области изучения этих нозологий. Важно отметить, что число случаев ишемических инсультов значительно отличается в зависимости от региона проживания [1]. При этом среди всех нарушений мозгового кровообращения (НМК) на долю инсультов приходится 75–80% [2]. Основной причиной развития этого патологического процесса является атеротромбоз, с которым связано большинство сердечно-сосудистых катастроф [3].

В нашем регионе (Республика Абхазия) не проводилось исследований, связанных с атеросклерозом и развивающимся в результате него эпизодов инсульта. Исходя из всего

вышеперечисленного нам представлялось интересным обследование пациентов с атеросклерозом и выявлением прогностических параметров, коррелирующих с манифестацией ишемического инсульта.

**Цель работы** заключается в том, чтобы выявить лабораторные параметры, ассоциированные с развитием ишемического инсульта у больных атеросклерозом.

**Материалы и методы:** Нами было обследовано 45 человек с диагнозом атеросклероз. 21 из них перенесли ишемический инсульт, у других 24 в анамнезе нет эпизодов инсульта. В обследование вошли лица различных возрастных групп (пожилые – 31 человек, старческого возраста - 14). Исследование проведено на базе отделения сосудистой хирургии ГУ МЗ РА «Республиканской больницы» и отделения «неврологии» Филиала №7 «Сухумская городская клиническая больница» муниципального учреждения администрации города Сухум «Управление здравоохранения». Биохимический анализ проводился на полуавтоматическом анализаторе StatFax4000, а макрогемореологические параметры на аппарате АКР-2.

Определяли следующие лабораторные показатели: холестерин (ОХ), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), триглицериды (ТГ)); реологические параметры (вязкость крови и плазмы (ВК, ВП)). Материалом для исследования служила кровь с гепарином и сыворотка, взятые в утренние часы натощак.

Статистическая обработка проводилась с использованием StatTech v. 3.1.6. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). При нормальном распределении параметры описывались с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). При отсутствии нормального распределения данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента.

Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент  $R^2$  Найджелкерка.

**Результаты и обсуждение:**

При сравнении уровня холестерина в группах с ишемическим инсультом и без ишемического инсульта не удалось выявить статистически значимых различий ( $p = 0,059$ ) (используемый метод: *t*-критерий Стьюдента). (Таблица 1).

Таблица 1.

Группы	холестерин		
	$M \pm SD$	95% ДИ	p
Атеросклероз, без инсульта	$4,93 \pm 1,33$	4,31 – 5,55	0,059
Атеросклероз + ишемический инсульт	$6,00 \pm 1,18$	5,01 – 6,98	

В таблице 2 представлена оценка уровня триглицеридов в двух группах, показавшая статистически значимые различия ( $p = 0,005$ ) (используемый метод: *t*-критерий Стьюдента).

Таблица 2.

Группы	триглицериды		
	$M \pm SD$	95% ДИ	p
Атеросклероз, без инсульта	$1,37 \pm 0,73$	1,03 – 1,71	0,005*
Атеросклероз + ишемический инсульт	$2,28 \pm 0,67$	1,72 – 2,84	

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

Так же был выполнен сравнительный анализ ЛПВП и ЛПНП, показавший, что уровень ЛПВП не дал статистических отличий в группах (табл.3), в то время как сравнение уровня ЛПНП выявило статистически значимые различия ( $p = 0,037$ ) (используемый метод: *t*-критерий Стьюдента) (табл.4).

Таблица 3.

Группы	ЛПВП		
	$M \pm SD$	95% ДИ	p
Атеросклероз, без инсульта	$1,15 \pm 0,58$	0,87 – 1,43	0,131
Атеросклероз + ишемический инсульт	$0,81 \pm 0,33$	0,53 – 1,09	

Таблица 4.

Группы	ЛПНП		
	$M \pm SD$	95% ДИ	p
Атеросклероз, без инсульта	$3,05 \pm 1,16$	2,49 – 3,61	0,037*
Атеросклероз + ишемический инсульт	$4,12 \pm 1,16$	3,15 – 5,10	

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

При оценке показателей макрогемореологии мы сравнивали уровень вязкости крови (ВК) и вязкости плазмы (ВП) при скорости 250 с<sup>-1</sup>. Сравнительный анализ ВК в двух группах не выявил статистически значимых отличий (табл. 5).

Таблица 5.

Анализ показателя ВК (250) в сравнительном аспекте			
Группы	ВК (250)		
	М ± SD	95% ДИ	р
Атеросклероз, без инсульта	5,14 ± 1,07	4,55 – 5,73	0,850
Атеросклероз + ишемический инсульт	5,01 ± 2,04	3,13 – 6,90	

При оценке ВП (250) в двух группах нам также не удалось установить статистически значимых различий (р = 0,473) (используемый метод: t–критерий Стьюдента) (табл.6), но для этого параметра выявлена тенденция к более высоким показателям у пациентов с ишемическим инсультом.

Таблица 6.

Анализ показателя ВП (250) в сравнительном аспекте			
Группы	ВП (250)		
	М ± SD	95% ДИ	р
Атеросклероз, без инсульта	1,63 ± 0,35	1,27 – 2,00	0,473
Атеросклероз + ишемический инсульт	1,82 ± 0,48	1,23 – 2,41	

Для полноценной оценки прогностической роли исследуемых параметров была разработана прогностическая модель для определения вероятности манифестация ишемического инсульта у больных атеросклерозом. В модель включены следующие параметры: холестерин, триглицериды, ВП (250), связанные методом бинарной логистической регрессии.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -5,123 + 1,114X_{хол} - 2,436X_{тригл} + 2,335X_{ВП(250)}$$

где P – вероятность ишемического инсульта, X хол – уровень холестерина, X тригл – уровень триглицеридов, X<sub>ВП(250)</sub> – ВП (250).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой (р = 0,030).

ROC – кривая, характеризующая специфичность и чувствительность полученной нами модели, представлена на рис.1. Площадь под ROC-кривой составила 0,875 ± 0,075 с 95% ДИ: 0,729–1,000. Полученная модель была статистически значимой (р = 0,004).

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,703. Вероятность манифестации ишемического инсульта при значении логистической функции P выше данной

величины или равном ей значительно возрастает. Чувствительность и специфичность данной модели составили 78,6% и 87,5%, соответственно (рис.1).

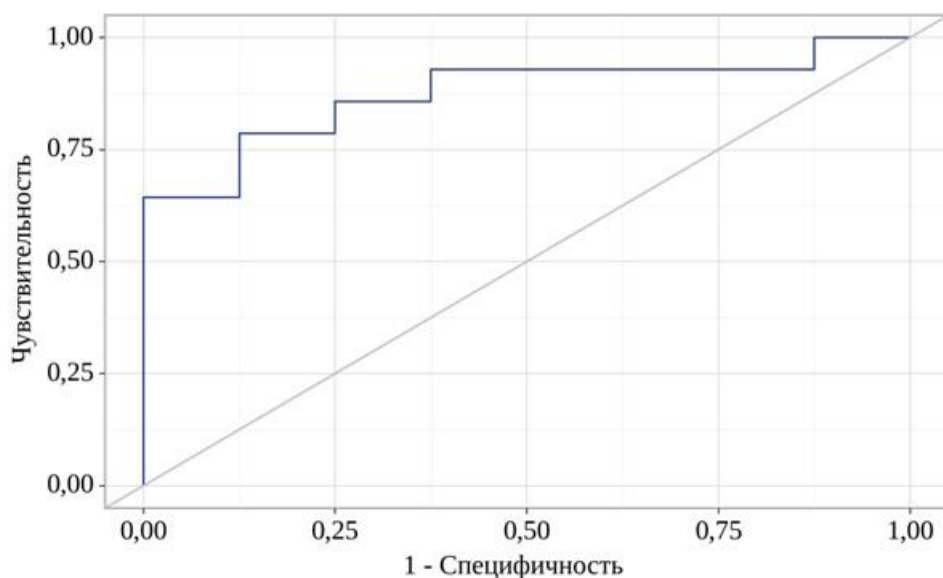


Рис.1. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности манифестации ишемического инсульта от значения логистической функции P.

**Выводы.** Полученные результаты сравнительного анализа подтвердили прогностическую роль некоторых параметров (триглицеридов, ЛПНП и в некоторой степени ВП) в оценке клинической манифестации сосудистой катастрофы, в нашем случае ишемического инсульта. С использованием метода логистической регрессии по трем параметрам (холестерин, триглицериды и вязкость плазмы) получена достоверная прогностическая модель с высокой чувствительностью (78,6%) и специфичностью (87,5%).

#### Список использованной литературы

1. Панченко Е. П., Беленков Ю. Н. Характеристика и исходы атеротромбоза у амбулаторных больных в Российской Федерации (по материалам международного регистра REACH). Ж. Кардиология., 2008, №2, с.17-24.
2. Суслина З.А., Варакин Ю. Я., Верещагин Н. В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики. М. Медпресс-информ. 2006г, 256 с.
3. Bhatt DL et al., for the REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. JAMA 2006; 295:180–189.

#### Сведения об авторах статьи:

**Добаджян Нвард Вардановна** - м.н.с. лаборатории «биохимических исследований крови» ГНУ «ИЭПит АНА», г.Сухум, гора Трапезия, e-mail: [dobadzhyan@mail.ru](mailto:dobadzhyan@mail.ru).

**Ахуба Лариса Отаровна** - к.б.н., доцент, заведующая лаборатории «биохимических исследований крови» ГНУ «ИЭПит АНА», г. Сухум, гора Трапезия, e-mail: [lara\\_ahuba@mail.ru](mailto:lara_ahuba@mail.ru).

**Джинджолия Валерий Гарикович** - лаборатории «биохимических исследований крови» ГНУ «ИЭПит АНА», г.Сухум, гора Трапезия, e-mail: [dzhindzholiya.valeriy@gmail.com](mailto:dzhindzholiya.valeriy@gmail.com).

**Ардзинба Илона Батувна** - к. м. н., врач-кардиолог ГУ МЗ РА «Республиканская больница», г. Сухум, e-mail: [iardzinba@mail.ru](mailto:iardzinba@mail.ru).

**Ашуба Ирина Энверовна** - врач высшей категории, заведующая «неврологическим отделением» Филиала №7 «Сухумская городская клиническая больница» муниципального учреждения администрации города Сухум «Управление здравоохранения».

**Миквабия Зураб Ясонович** - д. м. н., профессор, директор ГНУ «ИЭПиТ АНА», г. Сухум, гора Трапезия, e-mail: [primat.ana@mail.ru](mailto:primat.ana@mail.ru).



Журбенко В. А., Студеникина И. А.

**ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ФЛЮОРОЗА ЗУБОВ У ПОДРОСТКОВ ОТ 12 ДО 18 ЛЕТ**

Курский государственный медицинский университет»

Некариозные поражения зубов составляют отдельную группу, включающую в себя ряд заболеваний. Комплексное воздействие неблагоприятных факторов, таких как: эпидемиологическая обстановка, характер питания, наличие сопутствующих заболеваний и сниженный иммунитет, приводят к ухудшению стоматологического статуса. В данной статье проанализированы данные о различных факторах риска возникновения флюороза зубов у подростков. Также рассмотрены актуальные темы, касающиеся эпидемиологии и этиологии данного заболевания, общие и местные факторы, влияющие на развитие флюороза, способы профилактики и лечения.

**Ключевые слова:** флюороз, некариозные поражения, деминерализация, факторы риска, профилактика стоматологических заболеваний.

Zhurbenko V. A., Studenikina I. A.

**RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF DENTAL FLUOROSIS IN ADOLESCENTS FROM 12 TO 18 YEARS**

Kursk State Medical University

Non-carious lesions of the teeth constitute a separate group, which includes a number of diseases. The complex impact of adverse factors, such as: the epidemiological situation, the nature of nutrition, the presence of concomitant diseases and reduced immunity, lead to a deterioration of the dental status. This article analyzes data on various risk factors for dental fluorosis in adolescents. Topical topics related to the epidemiology and etiology of this disease, general and local factors affecting the development of fluorosis, methods of prevention and treatment are also considered.

**Key words:** fluorosis, non-carious lesions, demineralization, risk factors, prevention of dental diseases.

Некариозные поражения зубов стремительно развиваются у многих пациентов, наравне с кариесом и воспалительными заболеваниями пародонта. Они, в большей мере, беспокоят пациентов эстетически, нежели функционально. Тем не менее, помимо эстетики они ведут за собой неприятные последствия: возникновение кратковременных болей или появление чувствительности. Одним из наиболее распространенных некариозных поражений является флюороз.

Флюороз – это заболевание, возникающее в период фолликулярного развития тканей зуба, формирующееся под воздействием экологических факторов, главным из которых является избыточная концентрация фтора в организме. Заболевание развивается в районах, где содержание фтора в воде более 1 мг/л. Такие районы принято считать эндемическими, а заболевание распространено повсеместно. В России к районам эндемии относят: Московскую, Кировскую, Владимирскую, Самарскую, Рязанскую, Тверскую, Иркутскую, Ярославскую, Калужскую, Кемеровскую области, Карелию, Республику Мордовия.

Развитие заболевания напрямую зависит от концентрации фтора в питьевой воде. В норме содержание фтора не должно превышать 1 мг/л, а концентрация его в пределах от 0,7 до 1 мг/л является оптимальной и способствует профилактики кариеса. При значении показателя от 1,2 мг/л и выше начинает развиваться фтористая интоксикация, которая приводит к развитию флюороза зубов. Концентрация фтора в воде ниже 0,5 мг/л считается пониженной, что приводит к повышению заболеваемости кариесом.

При обследовании пациентов в эндемических районах с флюорозом выявляются жалобы на: повышение чувствительности тканей зубов, эстетические недостатки – появление желтого оттенка или потемнение эмали, появление пятен, снижение твердости эмали, образование сколов.

Клиническая картина заболевания характеризуется появлением дефектов эмали после прорезывания зубов. В зависимости от формы флюороза можно наблюдать наличие округлых дефектов или полос, которые чаще всего расположены симметрично, они могут быть изменены в цвете. Эмаль зубов, как правило, становится матовой и хрупкой. Наиболее часто флюороз поражает резцы верхней челюсти и возникает преимущественно в детском возрасте.

**Цель исследования.** Целью данного исследования является изучение факторов риска развития флюороза зубов у подростков от 12 до 18 лет, выявить необходимые меры профилактики и лечения данного заболевания.

**Материалы и методы.** В проведении исследования приняли участие 217 пациентов в возрасте от 12 до 18 лет, проживающие в эндемическом районе. Количество девочек составило 125 человек (58%), мальчиков 92 человека (42%). Для постановки диагноза и обследования пациентов использовались такие методы, как осмотр полости рта, сбор анамнестических данных, витальное окрашивание и зондирование.

Обследование пациентов начинали с полного сбора анамнеза. Пациенты отвечали на вопросы, содержащие информацию о наличии жалоб на изменение цвета и структуры эмали, появление чувствительности зубов и давность появления симптомов. Также производился сбор информации о режиме и рационе питания, водоисточниках, месте проживания, наличии флюороза у родственников.

При осмотре полости рта обращали внимание на состояние и развитие эмали зубов, выявляли изменение цвета и структуры твердых тканей. Особое внимание уделяли наличию очагов деструкции и пятен на эмали, оценивали их размер, цвет, форму, симметричность поражения, количество, локализацию.

Метод витального окрашивания производился с целью дифференциальной диагностики флюороза от кариеса. После нанесения на поверхность зубов красителя (2% метиленовый синий) очаги флюороза не окрашивались, в отличие от кариозных дефектов.

Зондирование проводилось с целью выявления структуры очага поражения. Как правило, для флюороза характерно безболезненное зондирование, пятна могут быть гладкие и блестящие.

**Результаты исследования.** После проведения исследования признаки флюороза были выявлены у 147 пациентов. В зависимости от половой принадлежности процент флюороза был примерно на одном уровне и составил в процентном соотношении у девочек – 53%, у мальчиков – 47%.

**Обсуждение.** Исследование показало, что среди подростков 12–18 лет флюорозом страдают 147 человек. Факторами развития флюороза в данной возрастной группе является переизбыток фторидов в питьевой воде и продуктах питания, что влияет на формирование заболевания еще на стадии развития зачатков зубов.

Детский организм наиболее подвержен развитию флюороза ввиду активного развития скелета. Во время развития костных структур происходит активное использование организмом соединений кальция. При избыточном поступлении фтора он замещает кальций в составе гидроксиапатита, тем самым образует, более твердое соединение, которое нарушает минерализацию и разрыхляет твердые ткани зуба. Гидроксиапатит является структурным звеном эмалевых призм, формирующих целостность эмали.

Главным этиологическим фактором развития флюороза зубов является экологическая обстановка. Установлено, что флюороз развивается у детей, проживающих в эндемическом районе, с повышенным содержанием фтора в воде.

Флюороз чаще развивается после физиологической смены зубов, что связано с накоплением фторидов в период развития зачатков постоянных зубов. Молочные зубы менее подвержены этому заболеванию в связи с тем, что концентрация фтора уменьшается плацентарным барьером.

У 15% исследуемых пациентов отмечена легкая форма флюороза, что связано с ятрогенными факторами риска. Избыток фтора в организме возникает при использовании средств гигиены и лекарственных препаратов, содержащих фториды. Пациентам, проживающим в эндемических районах противопоказаны зубные пасты и ополаскиватели с фтором, их необходимо заменить на средства, содержащие соединения кальция.

Общим фактором, влияющим на форму заболевания, и провоцирующим осложнения, является снижение общей реактивности организма ребенка и эндокринные заболевания. При

сборе анамнеза были выявлены эндокринные нарушения у 27 детей, страдающих флюорозом.

При оценке результатов обнаружилось, что у 43 детей наравне с флюорозом наблюдается нарушения развития костной системы. Данная группа пациентов предъявляла жалобы на боли в костях и суставах, быструю физическую утомляемость. Избыток фтора, на этапе развития костного скелета ребенка вызывает явления остеопороза и остеосклероза, при длительном воздействии вещества в патологический процесс могут вовлекаться другие органы и системы: сердечно-сосудистая, нервная, эндокринная.

Систематизировав полученные данные, можно сказать, что распространенность флюороза достаточно велика. При анализе эпидемиологических данных выявлено, что наиболее подвержены данному заболеванию эндемические районы с повышенным содержанием фтора в питьевой воде, воздухе, продуктах питания. Патология в равной степени встречается у девушек и мужчин. Для предотвращения распространения флюороза среди населения, был разработан комплекс мер профилактики и способы лечения заболевания, основанные на снижении воздействия факторов риска.

Первое, на что должна быть направлена профилактика – это устранение избытка фтора в эндемических районах, посредством снижения его концентрации в воде и воздухе. Необходимо произвести замену водоисточника или проводить смешивание воды из нескольких источников с разной концентрацией фторидов до получения оптимальной концентрации.

Еще одним способом очистки воды является дефторирование. Его целесообразно проводить при концентрации фтора свыше 1,5 мг/л, преимущественно в эндемических районах. Процедура основана на процессах сорбции и проводится с помощью специальных установок. На установках происходит фильтрация воды через окись алюминия, которая осаждает избыток фтора.

Для устранения алиментарного фактора необходимо снизить в рационе питания употребление продуктов, богатых фтором. В наибольшем количестве фтор содержится в рыбе, зерновых культурах, печени, куриных желтках.

Важным аспектом в профилактике и лечении флюороза зубов является подбор правильных средств гигиены полости рта. Особое внимание необходимо уделять составу зубных паст и ополаскивателей. Пациентам, проживающим в эндемических районах противопоказаны фторсодержащие пасты и гели. Для этой группы пациентов целесообразно использовать средства гигиены, в состав которых входит кальций или гидроксиапатит, направленные на восстановление структуры зубной эмали и нейтрализацию ионов фтора.

Линейки паст с кальцием представлены у производителей: Splat, R.O.C.S, Biorepair, Curaprox. Пасты с гидроксиапатитом: Biorepair Total Protection, Apadent.

Лечение флюороза и назначение препаратов зависит от тяжести и формы заболевания. При небольших дефектах и возможности коррекции этиологических факторов заболевания, можно провести курс реминерализующей терапии. В результате реминерализации происходит насыщение эмали ранее утраченными ионами кальция и фосфора. Процедура проводится с помощью аппликаций растворов и гелей с активным веществом – 3% Ремодент или 10% глюнат кальция. Курс состоит из 10–15 процедур, которые проводятся в течение от двух недель до месяца.

При тяжелой степени флюороза с наличием очагов деструкции твердых тканей применение консервативные методы неэффективны. В таких случаях проводится терапевтическое или ортопедическое лечение. К терапевтическим методам относятся пломбирования и реставрация для восстановления анатомической формы и цвета пораженных зубов с помощью современных фотокомпозитов. Ортопедическое лечение подразумевает изготовление и фиксацию несъемных конструкций – коронок или виниров, которые способны восстановить утраченную эстетику и функцию.

**Выводы.** Данные, полученные в результате исследования, позволяют нам сделать вывод, что флюороз зубов является довольно распространенным заболеванием среди подросткового населения. Для снижения уровня заболеваемости необходимо проводить коллективную профилактику, санитарно-просветительскую работу с населением в эндемических районах, а также, соблюдать назначения врача-стоматолога.

#### **Список использованной литературы**

1. Беляев, В.А. Клиренс и толерантность к фторидам у пациентов с кариесом и флюорозом зубов / В. А. Беляев, Ю.Н. Борисински, Б. Н. Давыдов // *Стоматология дет. возраста и профилактика*. – 2005. – №1/2. – С.94.
2. Габович, Р.Д. Гигиенические проблемы фторирования воды / Р.Д. Габович, А.А. Минх. – Москва: Медицина, 1979. – 199 с.
3. Гажва, С.И. Сравнительный анализ уровня стоматологического здоровья детского населения в регионах с различным содержанием фторидов в питьевой воде // С.И. Гажва, М. В. Гадаева. – *Современные проблемы науки и образования*. – 2014. – № 6.
4. Гажва, С.И. Этиопатогенетические механизмы развития флюороза зубов / С.И. Гажва, М. В. Гадаева // *Фундаментальные исследования* 2014. – №7. – С. 181–186.
5. Давыдов Б. Н., Беляев В. В., Ключева Л. П. Социологическое исследование флюороза зубов. *Стоматология*. 2009; 5: 68—70.
6. Еремина, Н.В. Диагностические и лечебные аспекты флюороза: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.21 / Н. В. Еремина. - М., 2002. – 24 с.
7. Журбенко, В.А. Современные аспекты профилактики флюороза / В. А. Журбенко, А.Е. Карлаш // *Фундаментальные и прикладные научные исследования: инноватика в современном мире: сборник научных статей по материалам IX Международной научно-практической конференции (25 ноября 2022 г.)* – Уфа. – 2022. – Ч.2 - С. 156–160.

8. Кисельникова, Л.П. Изучение исходного уровня минерализации и уровня функциональной резистентности эмали постоянных зубов у детей, проживающих в очаге эндемического флюороза / Л.П. Кисельников, С. С. Богомолова // Институт стоматологии. – 2010. – № 4. – С. 56–57.
9. Курякина, Н.В. Терапевтическая стоматология детского возраста /Н.В. Курякина. - Москва: МИА, 2007.– 532 с.
10. Макеева И.М., Волков А. Г., Мусиев А.А. Эндемический флюороз зубов — причины, профилактика и лечение. Российский стоматологический журнал. 2017; 21 (6): DOI: 340–344.

#### **Сведения об авторах статьи:**

**Журбенко Вероника Александровна** - ассистент кафедры стоматологии детского возраста Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3, rgervermed@mail.ru

**Студеникина Ирина Анатольевна** - студентка 5 курса стоматологического факультета Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3, rgervermed@mail.ru

Зайнуллин А.А., Надеждина Е. А., Исламгулов А.Х.  
**МАССАЖ КАК СРЕДСТВО РЕАБИЛИТАЦИИ СПОРТСМЕНОВ ПРИ РАЗНЫХ  
ВИДАХ СПОРТА**

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

Массаж представляет собой одним из наиболее эффективных методов функциональной терапии в медицинской реабилитации [1]. Именно поэтому, данная обзорная статья направлена на исследование особенностей спортивного массажа как способа физической реабилитации спортсменов при различных видах спортивной нагрузки.

**Ключевые слова:** массаж, реабилитация, виды спорта

Zaynullin A.A., Nadezhdina E.A., Islamgulov A.H.  
**MASSAGE AS MEANS OF REHABILITATION FOR ATHLETES IN VARIOUS  
SPORTS**

Bashkir state medical University, Ufa

Massage is one of the most effective methods of functional therapy in medical rehabilitation [1]. That is why this review article is aimed at studying the features of sports massage as a way of physical rehabilitation of athletes with various types of sports activity.

**Key words:** massage, rehabilitation, kinds of sports

**Актуальность:** на данном этапе развития спорта происходит постоянный рост интенсивности физических нагрузок на организм спортсмена. Что диктует необходимость совершенствования функциональной терапии и восстановительных мероприятий. Данные проблемы можно решать с помощью наиболее эффективного метода функциональной терапии- массажем, который используются для: коррекции метаболического дисбаланса в мягких тканях [3], достижения физиологических, механических или психологических эффектов лечения [4], профессиональной оценки состояния мышц и мягкой тканей спортсмена [5], облегчить боль, уменьшить отек и увеличить диапазон движений подготовить здоровые мышцы к напряженной деятельности [6]. Однако, необходимо понимать, что массаж не является достоверным и универсальным методом лечения и реабилитации, так как его эффективность не всегда удается оценить. Также существует достаточное количество источников, указывающих на узкий положительных спектр действия на физические показатели спортсменов по сравнению с более ранними исследованиями [7-9].

**Цели работы:** Исследование особенностей проведения массажа как формы физической реабилитации спортсменов при различных видах нагрузки.

**Материалы и методы:** Проведен анализ литературных источников с 1991 года по 2023 год по теме в базах РИНЦ, PubMed, eLIBRARY.

**Результаты и обсуждение:**

**МАССАЖ ПРИ ЗАНЯТИЯХ ПЛАВАНИЕМ**

Массаж для профессиональных пловцов применяется на протяжении многих столетий для улучшения подготовки в занятиях спортом и снятия болевого синдрома после повышенной мышечной активности, что делает его основным способом терапии травм и повреждений для пловцов во время соревнований [1]. Данный факт подтверждают данные, свидетельствующие о количестве проведенных сеансов массажа во время чемпионата мира по плаванию: в 1994 году спортивные тренеры провели 389 сеансов массажа, а во время чемпионата 1998 года было выполнено 561 сеанс при этом выявлялся расслабляющий и терапевтический эффект [2]. Данная статистика указывает на значимость и динамический рост востребованности данной медицинской процедуры. Массаж у пловцов эффективен при острых травмах мягких тканей, таких как тендинит, эпикондилит, миозит, бурсит и воспалении связок коленного и голеностопного суставов, а также при болях, связанных с внешней травмой [10].

Пловцы в связи со специфичности спортивной подготовки обладают развитой общей гибкостью, преимущественно в суставах плечевого пояса и лодыжках, что диктует необходимость в хорошем развитии мышечной системы и объема движения суставов для уменьшения факторов травматизации. Доказано, что гибкость, обусловленная мышечным корсетом позвоночного столба, играет важную роль в плавании [11], позволяя телу скручиваться и производить попеременные изменения положения.

Основная техника – петриссаж (разминание), с глубокой проработкой внутренних групп мышц.

Зоны воздействия:

1. Бедра: *musculus quadriceps femoris*, приводящая группа мышц, *musculus semitendinosus*, *semimembranosus*, *biceps femoris*.
2. Голени: *triceps brachii*, длинная малоберцовая и *tibialis anterior*.
3. Позвоночный столб: разгибатель спины, квадратная мышца поясницы, широчайшая спины, ромбовидные и трапециевидная мышцы.
4. Тазовый пояс и тазобедренный сустав: *gluteus maximus*, *psoas major*
5. Плечевой пояс: *musculus supraspinatus*, *teres minor*, *teres major*, *deltoideus*.
6. Верхние конечности: *triceps brachii* и *biceps* плеча, *brachialis*

Рекомендуемое время: через 30–40 минут после нагрузки, с регулярностью 3–4 раза в неделю, во время соревнований – каждый день.

#### МАССАЖ ПРИ ЗАНЯТИИ БЕГОМ

Массаж считается важным средством восстановления после бег [12]. Массаж после бега снижает боли в мышцах нижней конечности и незначительно улучшает показатели гибкости, выносливости и силу прыжка [13], а также сокращает время восстановления после



соревнований [14]. Основная нагрузка в этой дисциплине приходится на нижние конечности (голень, бедра) и нижнюю часть спины, кроме того, важно состояние подошвенных и подколенных сухожилий, укорочение которых могут приводить к уменьшению беговой дистанции

Основная техника – петриссаж (разминание)

Зоны воздействия:

1. Область голени: triceps surae, peroneus longus, tibialis anterior, flexor digitorum longus, flexor hallucis longus.
2. Бедра: musculus quadriceps femoris, musculus semitendinosus, semimembranosus, biceps femoris, приводящая группа мышц
3. Ягодичная область: gluteus maximus, Musculus piriformis.
4. Нижняя часть спины: quadratus lumborum, нижние части erector spinae.
5. Шея и плечи: trapezius, levator scapulae, верхняя часть erector spinae.

Рекомендуемое время: при интенсивной тренировке и механическом повреждении мышц рекомендуется покой в течение 2–3 суток до и после беговой нагрузки, так как воздействие на данные мышцы будет связано с возникновением болевой реакции. При умеренных тренировках массаж может выполняться за 30–40 минут до и после нагрузки

#### МАССАЖ ПРИ ЗАНЯТИЯХ БОКСОМ

Массаж оказывает положительное действие и улучшает физических свойств мышц борцов [15]. Особенностью нагрузок боксеров является сочетание скоростных и высоко силовых напряжений мышц, которые сочетаются с частой травматизацией дистальных отделов верхней конечности. Основная нагрузка приходится на кисти, преимущественно на первую пястную кость. Доказанной эффективностью обладают ароматерапия и точечный массаж [17].

Зоны воздействия:

Наибольшую массажную проработку необходимо направлять на кисть в целом, пальцы, суставы (лучезапястный, межфаланговые, плечевой и локтевой) [16].

Рекомендуемое время по В.Л. Штейнбаху:

Предварительный массаж- за 2–5 минут до начала физической нагрузки, тренировочный — в течение 40–60 минут через 1,5–2 часа после тренировки, кратковременный- выполняется во время тренировки.

**Заключение и выводы:** Функциональная терапия спортсменов является неотъемлемой частью спортивной подготовки современных спортсменов, поэтому соблюдение техники, интенсивности и рационального выбора зоны воздействия играет важную роль для достижения максимальных эффектов от тренировочного процесса.

## Список использованной литературы

1. Bell GW. Aquatic sports massage therapy. Clin Sports Med. 1999 Apr;18(2):427-35, ix. doi: 10.1016/s0278-5919(05)70156-3. PMID: 10230576.
2. Bell GW, Prentice WE: Therapeutic Modalities in Allied Health Professions. St. Louis, McGraw-Hill Health Professions Division, 1998, pp 127-133,201-262,263-309
3. American Academy of Orthopedic Surgeons: Athletic Training and Sports Medicine, 1991, pg 806
4. Arnheim DD, Prentice WE: Principles of Athletic Training. Chicago, Brown & Benchmark Publishers, 1997, pp 311-327
5. Bell GW, Gnassi DG: Athletic training massage and proprioceptive neuromuscular facilitation, performance and training. Newsletter of US Swimming, International Center for Aquatic Research, 125-10, 1993
6. Benjamin PJ, Lamp SP: Understanding Sports Massage. Champaign, Human Kinetics, 1996
7. Smith LL, Keating MN, Holbert D, et al: The effects of athletic massage on delayed onset muscle soreness, creatine kinase, and neutrophil count: A preliminary report. J Orthop Sports Phys Ther 19:2, 92-99, 1994
8. Davis HL, Alabed S, Chico TJA. Effect of sports massage on performance and recovery: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open Sport Exerc Med. 2020 May 7;6(1): e000614. doi: 10.1136/bmjsem-2019-000614. Erratum in: BMJ Open Sport Exerc Med. 2021 Apr 21;7(2): e000614corr1. PMID: 32426160; PMCID: PMC7228568.
9. Best TM, Hunter R, Wilcox A, Haq F. Effectiveness of sports massage for recovery of skeletal muscle from strenuous exercise. Clin J Sport Med. 2008 Sep;18(5):446-60. doi: 10.1136/bmjsem-2019-000614
10. McAllister B: Sports Medicine: Managing Injuries. In Leonard J: Science of Coaching
11. Alter, M. Science of flexibility / Human Kinetics // 2006; Vol.21:1; P.106-107.
12. Moraska A. Massage efficacy beliefs for muscle recovery from a running race. Int J Ther Massage Bodywork. 2013 Jun 3;6(2):3-8. doi: 10.3822/ijtmb.v6i2.165. PMID: 23730395; PMCID: PMC3666599.
13. Bender PU, Luz CMD, Feldkircher JM, Nunes GS. Massage therapy slightly decreased pain intensity after habitual running, but had no effect on fatigue, mood, or physical performance: a randomised trial. J Physiother. 2019 Apr;65(2):75-80. doi: 10.1016/j.jphys.2019.02.006. Epub 2019 Mar 23. PMID: 30910569.
14. Angus S. Massage therapy for sprinters and runners. Clin Podiatr Med Surg. 2001 Apr;18(2):329-36. PMID: 11417159.
15. Qu G, Wang H, Zhou G, Liu H. Effects of two-week machine massage on muscle properties in adolescent wrestlers. Front Physiol. 2023 Feb 27; 14:1129836. doi: 10.3389/fphys.2023.1129836. PMID: 36923286; PMCID: PMC10009229.
16. Чебан, Н. В. Классификация средств и методов массажа при подготовке боксеров / Н. В. Чебан - [NovaInfo.Ru](http://NovaInfo.Ru). –2020. – № 119. – С. 21–22.
17. Tianlong D, Sim YJ. Effects of different recovery methods on postboxing sparring fatigue substances and stress hormones / J Exerc Rehabil. // 2019; Vol.26;15(2); P.258-263.

### Сведения об авторах статьи:

**Зайнуллин Артём Артурович** - студент 4 курс, педиатрического факультета ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3

e-mail: artem.z011@mail.ru

**Надеждина Екатерина Андреевна** - студент 4 курс, педиатрического факультета ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3

e-mail: [nadezhdina.2001@bk.ru](mailto:nadezhdina.2001@bk.ru)

**Исламгулов Алмаз Ханифович** - студент 5 курса, педиатрического факультета ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3

e-mail: [aslmaz2000@gmail.com](mailto:aslmaz2000@gmail.com)

**Хамидуллин Алик Исмагилович** - доцент кафедры физической культуры ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3  
e-mail: [alil-khamidullin@mail.ru](mailto:alil-khamidullin@mail.ru)

Зиятдинова Ю. Д.<sup>1</sup>, Кадырова С. Ф.<sup>2</sup>, Волкова А. Т.<sup>1</sup>

**АНАЛИЗ ВИДОВОГО СОСТАВА МИКРООРГАНИЗМОВ, ВОЗБУДИТЕЛЕЙ  
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ  
ПРАКТИКЕ НА ПРИМЕРЕ ГКУЗ РБ РКБ №2**

<sup>1</sup>Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

<sup>2</sup>Республиканская клиническая больница № 2, г. Уфа

В статье представлен анализ видового состава микроорганизмов, выделенных из мочи, мокроты, зева и носа пациентов, на базе терапевтического стационара РКБ №2, за период с марта 2022 года по февраль 2023 года. Проведено сравнение показателей в РКБ №2 и ГКБ им. В. И. Разумовского.

**Ключевые слова:** микроорганизмы, возбудители инфекционных заболеваний, метод выявления

Ziyatdinova U.D.<sup>1</sup>, Kadyrova S. F.<sup>2</sup>, Volkova A.T.<sup>1</sup>

**ANALYSIS OF THE FREQUENCY OF ISOLATED MICROORGANISMS, PATHOGENS  
OF INFLAMMATORY INFECTIOUS DISEASES IN THERAPEUTIC PRACTICE ON  
THE EXAMPLE OF THE SPHI RB RCH №2**

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University

<sup>2</sup>Republican Clinical Hospital №2

The article presents an analysis of microorganisms isolated from urine, sputum, pharynx and nose of patients, on the basis of the therapeutic hospital RKB No. 2, for the period March 2022 to February 2023. A comparison of the indicators in the RCB №2 and the V.I. Razumovsky SCH was carried out.

**Key words:** microorganisms, pathogens of infectious diseases, method of detection.

**Актуальность:** Обеспечение безопасности пациентов является стратегическим направлением в политике охраны здоровья населения страны. Интенсивное развитие высокотехнологичных, инвазивных методов диагностики и лечения в сочетании с широким распространением, отличающихся высокой вирулентностью и повышенной устойчивостью к современным антимикробным препаратам и к воздействию факторов окружающей среды, штаммов микроорганизмов определяет важность данной темы. Данная тема актуальна для более эффективного лечения пациентов, с воспалительными заболеваниями органов дыхания, мочевыводящей системы [1,2,3].

**Цель работы:** выявить наиболее доминирующие микроорганизмы у пациентов терапевтического отделения РКБ №2, и сравнить их с результатами, полученными в ГКБ им. В. И. Разумовского.

Для выполнения указанной цели исследования были поставлены следующие задачи:

1. Изучить истории болезней 48 пациентов терапевтического стационара РКБ №2;
2. Изучить видовой состав выделенных микроорганизмов.
3. Сформировать статистику выявленных микроорганизмов;
3. Провести анализ высеянных микроорганизмов;

4. Сделать выводы по аналитическим материалам;

5. Сравнить результаты анализа с показателями ГКБ им. В. И. Разумовского.

**Материалы и методы.** Материалом исследования прослужили результаты микробиологических анализов 107 пациентов, разных возрастных категорий, мужского и женского полов, находившиеся на лечении в I терапевтическом отделении, в течение года (с марта 2022 по февраль 2023) (табл.1). Метод анализа материала: аналитический.

Таблица 1

Результаты микробиологических исследований у пациентов терапевтического отделения РКБ №2

	Месяц	Год	Количество больных	Исследовано больных	Положительный результат	Отрицательный результат
1.	Март	2022	28	6	3	3
2.	Апрель	2022	83	10	2	8
3.	Май	2022	39	0	0	0
4.	Июнь	2022	54	10	2	8
5.	Июль	2022	59	10	3	7
6.	Август	2022	28	10	5	5
7.	Сентябрь	2022	25	8	8	0
8.	Октябрь	2022	40	15	6	9
9.	Ноябрь	2022	75	8	7	1
10.	Декабрь	2022	17	11	7	4
11.	Январь	2023	62	12	5	7
12.	Февраль	2023	68	11	5	6

Видовой состав микроорганизмов в пробах приведен в рис.1. Март, 2022 - среди выявленных микроорганизмов, преобладает *Neisseria perflava* – 2 случая (33,2%), и 1 случай *Escherichia coli* (16,6%), у трех пациентов – отрицательный результат (49,8%). Апрель, 2022 - выявлено по 1 случаю (10%) *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus oralis*, у остальных 8

пациентов – отрицательный результат (80%). Июнь, 2022 - выявлено *Streptococcus oralis* и *Streptococcus epidermidis* по 1 случаю (10%), остальные случаи – отрицательны (80%). Июль, 2022 - преобладает *Streptococcus oralis* – 2 случая (20%), 1 случай – *Escherichia coli* (10%), остальные случаи – отрицательны (70%). Август, 2022 - преобладает *Streptococcus oralis* и *Escherichia coli* по 2 случая (20%), и 1 случай *Neisseria perflava* (10%), остальные случаи – отрицательный результат (50%). Сентябрь, 2022 - преобладает *Escherichia coli* – 4 случая (50%), остальные микроорганизмы по 1 случаю (12,5%). Октябрь, 2022 - преобладает случаи отрицательного результата – 9 пациентов (52,2%), среди выявленных микроорганизмов, преобладает *Escherichia coli* – 3 случая (17,4%), остальные микроорганизмы по 1 случаю (5,8%). Ноябрь, 2022 - преобладает *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli* по 2 случая (25%), остальные микроорганизмы по 1 случаю (12,5%), у одного пациента – отрицательный результат (12,5% случаев). Декабрь, 2022 - случаи отрицательного результата – 4 пациента (36,3%), среди выявленных микроорганизмов, преобладает *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* по 2 случая (18,1%), остальные микроорганизмы по 1 случаю (9,1%). Январь, 2023 - преобладает случаи отрицательного результата – 7 пациентов (49,7%), среди выявленных микроорганизмов, преобладает *Streptococcus oralis* 3 случая (21,4%), остальные микроорганизмы по 1 случаю (7,1%). Февраль, 2023 - преобладает случаи отрицательного результата – 6 пациентов (44,4%), среди выявленных микроорганизмов, преобладает *Escherichia coli* и *Streptococcus oralis* по 2 случая (22,2%), остальные микроорганизмы по 1 случаю(11,2%

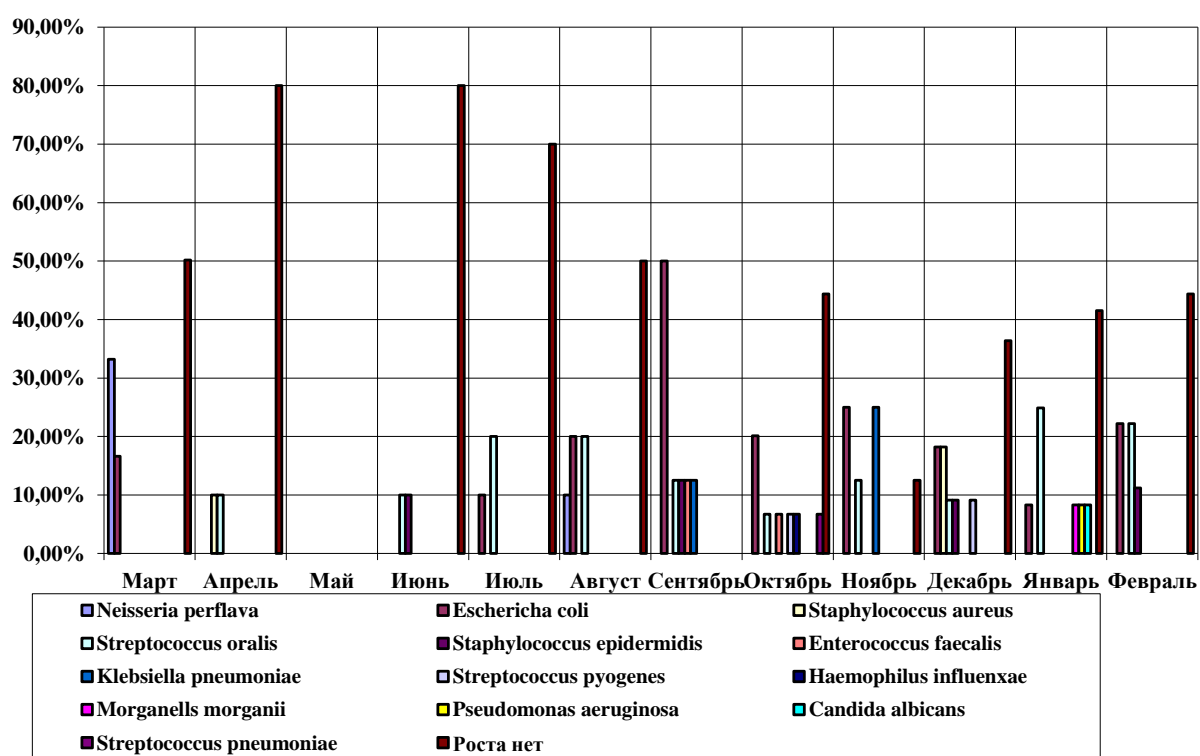


Рис. 1. Видовой состав микроорганизмов в пробах пациентов терапевтического стационара РКБ №2.

### **Результаты и обсуждение.**

Для достижения поставленной цели, в условиях терапевтического стационара РКБ №2 был проведен анализ результатов микробиологических исследований пациентов, находившиеся на стационарном лечении в I терапевтическом отделении РКБ №2, в период с март 2022 по февраль 2023. За изучаемый период в I терапевтическом отделении пролечено 578 пациентов, 107 из них было проведено микробиологическое исследование мочи, мокроты, мазка из зева на микрофлору и чувствительность к антибиотикам.

За изученный период частота выделения микроорганизмов больше с сентября 2022 года по февраль 2023 года. Активное выявление разных видов микроорганизмов, позволило выявить фактические значения, выделения тех или иных микроорганизмов, установить статистически значимые различия между показателями выделенных микроорганизмов терапевтического стационара РКБ №2 и ГКБ им. В. И. Разумовского.

По результатам исследований, за изучаемый период, среди бактерий, содержимого зева и полости носа, доминировал *Streptococcus oralis* – 30%, *Escherichia coli* – 20%, *Neisseria perflava* – 20%, *Staphylococcus aureus* – 10%, *Staphylococcus epidermidis* – 10%, *Streptococcus pyogenes* – 10%.

По результатам, из мокроты выделялись: *Streptococcus oralis* – 68,8%, *Streptococcus pneumoniae* – 6,3%, *Haemophilus influenzae* – 6,3%, *Streptococcus pyogenes* – 6,3%. *Neisseria perflava* – 6,3%, *Klebsiella pneumoniae* – 6,3%, *Staphylococcus aureus* – 6,3%.

Из мочи наиболее часто выделяли *Escherichia coli* – 59,3%, *Streptococcus epidermidis* – 11,1%, *Pseudomonas aeruginosa* – 3,7%, грибы рода *Candidae* – 3,7%, *Morganella morganii* – 3,7%, *Enterococcus faecalis* – 11,1%, *Klebsiella pneumoniae* – 7,4%.

В терапевтическом стационаре РКБ №2 ведущими возбудителями инфекций являются энтеробактерии, стафилококки, стрептококки и грамотрицательные микроорганизмы, обладающие факторами патогенности, резистентностью к антибиотикам.

Получены данные по количественному составу выделенных микроорганизмов. Выявлены ведущие возбудители: *Escherichia coli*, *Streptococcus oralis*, *Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus epidermidis*.

Установлены фактические значения, выделения тех или иных микроорганизмов в терапевтическом стационаре РКБ №2.

По результатам исследования в ГКБ им. В. И. Разумовского, за 2017 год, среди бактерий, содержимого зева и полости носа, доминировали *St. aureus* 37,1%, *Str. haemolyticus* – 4,1%, *E. coli* – 8,2%, грибы рода *Candidae* – 10,3%, *Str. epidermidis* 19,6%, *Str. viridans* –

6,2%, *Ent. faecium* – 5,8%. *Str. pneumonia* – 4,1%, *Ent. aeruginosae*, *Kl. pneumoniae* в количестве 1% [1].

Из мокроты выделялись *Str. pneumoniae* – 35,8%, *Candidae* – 38%. *Ent. aeruginosae* – 3,1%, *Str. viridaus* – 2,6%, *Ent. faecium* – 1,3%, *Kl. pneumoniae* – 1%, *Citr. freuni* – 0,5%, *Ent. faecae* 0,3%, а также *Pr. mirabilis* – 0,3%, *Acin. baumanni* – 0,3% [1].

Из мочи наиболее часто выделяли *E. coli* – 32%, *Str. epidermidis* – 18,7%. Грибы рода *Candidae* – 4%, *St. aureus* (5,3%), *Ps. aeruginosae* (2,7%), *Ent. faecalis* (9,3%), *Ent. aeruginosae* (8%), *Kl. pneumoniae* (2,7%), *Citr. freuni* (1,3%), *Ent. aeruginosae* (8%), *Pr. mirabilis* (4%), *Acin. baumanni* (1,3%), *Pr. vulgaris* (1,3%) [1].

По результатам проведенной работы, в терапевтическом стационаре РКБ №2 и ГКБ им. В. И. Разумовского разнообразие выделенных микроорганизмов схожа, и по доминированию тех или иных микроорганизмов очень похожа, среди бактерий, содержимого зева и полости носа, доминировал *St. aureus* в обоих случаях, далее *Str. haemolyticus*, *E. coli*, *St. epidermidis*.

По результатам выделения из мокроты, ведущую роль имеет *St. pneumoniae* 16,6%.

Из мочи наиболее часто выделяли *E. coli* 56,5%, *Str. epidermidis* 8,7%, *Ps. aeruginosa* – 4,3%, грибы рода *Candidae* – 4,3%, *M. morgani* – 4,3%, *Ent. faecalis* – 8,7%, *Kl. pneumoniae* – 8,7%, *Citrobacter farmer* – 4,3% [1,3,5].

#### **Выводы:**

1. Наиболее часто встречающимся микроорганизмом является – *Escherichia coli*, *Streptococcus oralis*, *Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus epidermidis*.
2. Высокая частота выделения микроорганизмов отмечается в осенне-зимний период.
3. Показатели выделенных микроорганизмов РКБ №2 и ГКБ им. В.И. Разумовского близки по значениям.
4. После проведения бактериологического посева биоматериалов выявляются и идентифицируются микроорганизмы, находящиеся в моче, в мокроте, определяется их концентрация. Если рост микроорганизмов отсутствует, то результат отрицательный, если рост есть, то результат считается положительным, и в дальнейшем определяется чувствительность микроорганизмов к антибиотикам. При результате  $10^4$  КОЕ/мл и выше, назначается антибактериальная терапия.
5. Недостатком анализа на микрофлору и чувствительность к антибиотикам является длительность получения результатов, до 10 дней.

#### **Список использованной литературы**

1. <https://medconfer.com/node/19088> – Аристанова Л. С., Булудова М. В., Шувалов С. Д., Ахмедов В. К. оглы., Ахмедов И. К. оглы., Котранова М. В. «Бактериологический мониторинг на примере работы бактериологической лаборатории».



2. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология / Л. Б. Борисов. – 5-е изд., испр. – Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2016. – 792 с.: ил.
3. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. В2-х т. Том 2: учеб. по дисциплине «Микробиология, вирусология и иммунология» для студентов учреждений высш. проф. образования, обучающихся по специальностям 060101.65 «Лечебное дело», 060103.65 «Педиатрия», 060104.65 «Медико-профилактич. дело»/Под редакцией В. В. Зверева, М.Н. Бойченко. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 480 с.: ил.
4. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии: Учебное пособие для студентов медицинских вузов / Под редакцией А. А. Воробьева, А. С. Быкова – Москва: Медицинское информационное агентство, 2003. – 236с.: ил.
5. Медицинская микробиология (частный курс): Учебное пособие/ Е.П. Красноженов, М.Р. Карпова, И.Н. Ильинских и др.; Под редакцией Е.П. Красноженова, М.Р. Карповой, Ю.Н. Одинцова. – Томск, 2010. – 387 с.

#### **Сведения об авторах статьи:**

**Зиятдинова Юлия Дамировна** – студентка 1 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина, 3. e-mail: ziyatdinova\_uylia@mail.ru

**Кадырова Светлана Фаритовна** – врач-терапевт, высшей категории, Республиканской клинической больницы №2, г. Уфа, ул. Пушкина, 99.

**Волкова Альфия Талхеевна** – старший преподаватель кафедры биологии ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

УДК: 617.3

Наталенко А. А., Самедова А. Ф.

## **ФИЗИЧЕСКАЯ КУЛЬТУРА КАК СПОСОБ АДАПТИВНОГО МЕХАНИЗМА У ШКОЛЬНИКОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА**

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Резюме: уроки физической культуры в школе являются для детей разных возрастных групп с заболеваниями опорно-двигательного аппарата главным механизмом адаптации к условиям окружающей среды, где главным механизмом достижения любой цели является движение.

**Ключевые слова:** физическая культура, заболевания опорно-двигательного аппарата, школьники, адаптация.

Natalenko A.A., Samedova A.F.

## **PHYSICAL EDUCATION AS A METHOD OF ADAPTIVE MECHANISM FOR SCHOOL STUDENTS WITH DISEASES OF THE LOCOMOTOR SYSTEM**

Bashkir State Medical University, Ufa

Physical education lessons at school are the main mechanism of adaptation to environmental conditions for children of different age groups with diseases of the musculoskeletal system, where the main mechanism for achieving any goal is movement.

**Key words:** physical culture, diseases of the musculoskeletal system, school students, adaptation.

**Актуальность:** В современном мире многие люди имеют ряд заболеваний, которые тем или иным образом отражаются на их повседневной жизни. Чаще всего страдают органы опорно-двигательного аппарата, анализаторы, органы дыхательной, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем. Зачастую, основным возрастом формирования этих проблем является школьный возраст. Именно в этот период жизни ребенка наиболее часто страдают костная и мышечная системы, потому как подросток переходит от детского возраста с его периодом подвижности к более спокойному и малоподвижному образу жизни. С каждым годом численность школьников с данными отклонениями неуклонно увеличивается. Это, в первую очередь, можно связать с незаметным протеканием болезни, из-за чего она может переходить в хроническую форму [1], значительно снижая качество жизни пациента в дальнейшем. У подростков часто наблюдается несерьезный подход к своему заболеванию, они не всегда соблюдают рекомендации врача и с большой неохотой проходят медикаментозное и физиотерапевтическое лечение. Дети проводят в школе большую часть дня на протяжении многих лет, поэтому необходимо «минимизировать риски для здоровья в процессе обучения» [1] и помочь ребенку с уже имеющимися заболеваниями ОДА не чувствовать себя в чем-либо ограниченными по сравнению с его одноклассниками. С этой задачей в школе должны справляться уроки физической культуры. Именно они являются

основой адаптивного механизма у школьников, которые страдают теми или иными заболеваниями костно-мышечной системы.

**Цель исследования:** научно-практическое обоснование методов и средств физической культуры на уроках в средних образовательных организациях у учеников старших классов в режиме жизнедеятельности школьников с заболеваниями опорно-двигательного аппарата и без

**Материалы и методы:** Объектом исследования являются ученики 5 и 7 классов средней образовательной организации. Предполагаемые сроки исследования: октябрь 2022 г.- март 2023 г. (6 месяцев). Использован метод анкетирования школьников (дважды- в октябре и марте) с анализом регресса или прогресса их заболеваний в период занятия физической культурой и спортом в школьной организации.

**Результаты и обсуждения:**

На момент начала проведения исследования стояли следующие задачи:

1. Провести анализ анкет школьников и сделать вывод о % заболеваний ОДА среди выборки учеников.

2. Проанализировать научно-методическую литературу и исследовать влияние уроков физической культуры в школе на функциональное состояние организма ребенка.

3. Разработать и обосновать эффективность и целесообразность применения комплекса средств физической культуры для оздоровительной адаптации детей с заболеваниями ОДА. Было проведено двухкратное анкетирование: в сентябре 2022 г. и феврале 2023 года. Объектом исследования являются ученики 5 (49 человек) и 7 (27 человек) классов МБОУ «Лицей №1» г. Салават. Между двумя опросами школьников прошло 6 месяцев для того, чтобы оценить динамику прогресса или регресса по отношению к детям, страдающим заболеваниями ОДА. Были составлены 2 опросника (см.приложение 1,2). На основании проведенного исследования в октябре 2022 года было выявлено: в каждом классе в неделю проходит 2 урока физической культуры. Из 76 человек исследуемых полезными эти уроки считает 36 человек (47,37%). С удовольствием на уроки ходит 32 человека (42,1%), а не нравится ходить на уроки 36 детям (47,37%). Освобождено совсем от уроков физической культуры по состоянию здоровья 3 человек (3,95%). Наиболее частыми заболеваниями, которые указали дети в своем анамнезе, являются: плоскостопие (14 человек; 18,42%), искривление позвоночника или сколиоз (15 человек; 19,74%), плохое зрение (20 человек; 26,32%), головная боль (10 человек; 13,16%), позвоночная грыжа (1 ребенок; 1,32%), гигрома кисти(1 ребенок; 1,32%). Чаще всего данные заболевания, особенно опорно-двигательного аппарата, доставляют детям дискомфорт и заставляют прибегать к корсетам, ортопедическим

стелькам или приему медикаментозных препаратов для облегчения симптомов заболевания, снятия болевого синдрома или проведения курса общеукрепляющего лечения и витаминотерапии. 42 ребенка ответили, что считают уроки физкультуры полезными (55,26%), но комфортно себя там чувствует только 24 человека (31,58%). На основании проведенного исследования в марте 2023 года была установлена положительная динамика: полезными уроки физической культуры уже считают 39 человек (51,32%), а с удовольствием ходит на них 34 человека (44,74%). По мнению детей, занятия физической культурой в школе в течение данных 6 месяцев благоприятно повлияли на их здоровье (58 человек; 76,32%), а уверенно себя при занятии спортом себя чувствует уже 28 ребенка (36,84%). Процесс интеграции в школьную жизнь ребят с заболеваниями костно-мышечной системы крайне сложен. Во многих исследованиях последних лет рассматривались различные подходы к оздоровлению детей и подростков, но в большинстве своем они сводились лишь к отдельным и довольно узким направлениям в отношении отдельных заболеваний и систем организма [2]. В настоящее время выявляются несколько противоречий в методах влияния физической культуры как адаптационного механизма [3]:

1) снижение уровня здоровья школьников в противовес высоким требованиям социума к уровню их физического, эмоционального и умственного развития;

2) многочисленные разрозненные исследования, которые посвящены коррекции различных патологических состояний с помощью физической культуры, сочетаются с отсутствием четких ориентиров адаптивно-оздоровительных комплексов на основе коррекционно-развивающих средств физической культуры у детей. Наравне с морфофункциональной патологией, связанной с поражением ОДА, немаловажную роль уделяют коррекции психоэмоционального состояния ребенка. Для каждого подростка большой стресс, когда он по тем или иным факторам отличается от своих сверстников. Именно поэтому уроки физической культуры необходимы детям для развития навыков социального общения, умения работать в команде, проявлять лидерские качества и возможности выйти из любого конфликта. Кроме того, оздоровительная программа, являющаяся основой любого урока физической культуры, направлена на поддержания тонуса мышц, корректировку различных заболеваний ОДА: плоскостопия, сколиозов, искривлений осанки, анкилозов и кифозов, а также помогает повысить общую резистентность организма к вредным факторам окружающей среды. Немаловажным фактором, который влияет на формирование скелета и мышц, является состояние обмена веществ у ребенка. Метаболизм детей изменчив и нестабилен, организм каждого подростка — это пластическая и динамическая система. В современном мире, где

уделено крайне мало вопросам правильного питания у детей, одной из главных проблем является ожирение. Излишняя жировая ткань, откладываясь в разных местах, усложняет поддержку равновесия и перегружает межпозвоночные суставы, приводит к остеохондрозу уже в подростковом возрасте [2]. Во время обучения в школе дети должны следить за своей осанкой, больше двигаться, при этом создавая равномерную нагрузку на все отделы скелета и позвоночника, в частности. Занятия в спортивных секциях могут дополнить ежедневные движения, но не заменить их. В день необходимо посвятить не менее 30 минут умеренной мышечной нагрузке, для чего в школах и вводятся обязательные уроки физической культуры [3]. Нужно использовать все виды двигательной активности: утреннюю гимнастику, уроки физкультуры, прогулки и игры на открытом воздухе, помощь по дому и школе. Общая продолжительность движений в режиме дня должна составлять: в 7–10 лет — 4-5 часов; в 11-14 лет — около 4 часов; в 15-17 лет — 3-4 часа [5]. Под влиянием физических упражнений совершенствуются строение и деятельность всех органов и систем органов, повышается работоспособность и укрепляется здоровье [4].

#### **Заключение и выводы:**

1. По данным исследования было выявлено, что уроки физической культуры благоприятно влияют на течение заболевания у детей, а также улучшают прогноз и помогают школьникам увереннее себя чувствовать при занятии спортом в учебном заведении и за его пределами.

2. Уроки физической культуры необходимы в школах. Они являются центральным звеном в адаптивных механизмах у школьников с заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Эта стезя недостаточно изучена и требует серьезного медико-педагогического обоснования.

3. Необходимо изучать наиболее эффективные физические упражнения для различных категорий населения с различными отклонениями в состоянии здоровья, прорабатываются методы переключения их на другой вид деятельности, а также получение удовольствия от физических упражнений [1].

#### **Список использованной литературы**

1. Кузнецова И. Р. Адаптивная физическая культура для школьников с Нарушением опорно-двигательной системы/ Кузнецова И. Р.// Форум молодых ученых №2(30), 2019. –с.893-896. 2. Давиденко В. Н. Адаптивно-оздоровительная и развивающая направленность средств физической культуры в режиме дня младших школьников/ Давиденко В. Н.//Издательский центр ТГПУ им. Л. Н. Толстого, 2009. - С.22
2. Давиденко В.Н. Адаптационно- оздоровительные средства физической культуры в распорядке дня школьников, [Текст]/ Давиденко В.Н.// Известия ТулГУ. Серия. Физическая культура и спорт. Вып.1.- Тула: Изд-во ТулГУ, 2006.- С.73-76.

3. Евсеев, С.П. Адаптивная физическая культура в практике работы с инвалидами и другими маломобильными группами населения: Учебное пособие / С. П. Евсеев и др. - М.: Советский спорт, 2014. - 298 с.
4. Евсеев Ю. И. Физическая культура: [учеб. пособие для вузов] / Ю. И.Евсеев. — 3-е изд. — Ростов-на-Дону: Феникс, 2005. — 384 с.: ил. — (Серия «Высшее образование»). — Рек. М-вом образования РФ. — ISBN 5-222-02559-4.

## Приложение 1

**Дорогой школьник! Пожалуйста, ответьте на несколько вопросов, которые связаны с уроками физ.культуры в вашей школе.**

### **1. В каком классе вы учитесь?**

Ответ: \_\_\_\_\_

### **2. Сколько уроков физ.культуры у вас проходит в неделю?**

А.1 урок

Б.2 урока

В.3 урока и более

### **3. Считаете ли вы уроки физ.культуры полезными и нужными в школе?**

А. Да

Б. Нет

В. Затрудняюсь ответить

### **4. Ходите ли вы на уроки физ.культуры?**

А. Да, с удовольствием

Б. Да, но мне не нравится

В.Нет, я освобожден из-за ранее перенесенной простуды

Г.Нет, я освобожден от уроков физ.культуры совсем

Д. Нет, я просто не хочу, поэтому не хожу

### **5. Есть ли у вас заболевания, которые мешают вам в повседневной жизни?**

Например, у вас плохое зрение; искривление позвоночника, от чего болит спина; имеется плоскостопия; часто болит голова и т. д.?

Ответ: \_\_\_\_\_

### **6. Есть ли у вас какие-либо ограничения в обычной жизни, связанные с вашим заболеванием?**

Например, из-за искривления позвоночника вы носите корсет, из-за плоскостопия вы носите специальную обувь, из-за плохого зрения вы носите очки, вам приходится постоянно пить какие-либо лекарства и т. д.?

Ответ: \_\_\_\_\_

**7. Как вы считаете, помогают ли уроки физ.культуры в школе укреплению вашего здоровья?**

- А. Да
- Б. Нет
- В. Затрудняюсь ответить

**8. Чувствуете ли вы себя неуютно и не комфортно на уроках физ.культуры?**

- А. Да, потому что у меня не получаются некоторые упражнения
- Б. Да, потому что мне не удается хорошо сдавать зачеты
- В. Да, потому что одноклассники надо мной шутят
- Г. Нет, у меня все получается
- Д. Нет, мне все равно, если кто-то надо мной подшучивает

## **Приложение 2**

**Дорогой школьник! Пожалуйста, ответьте на несколько вопросов, которые связаны с уроками физ.культуры в вашей школе.**

**1. В каком классе вы учитесь?**

Ответ: \_\_\_\_\_

**2. Ходите ли вы на уроки физ.культуры?**

- А. Да, с удовольствием
- Б. Да, но мне не нравится
- В. Нет, я освобожден из-за ранее перенесенной простуды
- Г. Нет, я освобожден от уроков физ.культуры совсем
- Д. Нет, я просто не хочу, поэтому не хожу

**4. Есть ли у вас заболевания, которые мешают вам в повседневной жизни?**

Например, у вас плохое зрение; искривление позвоночника, от чего болит спина; имеется плоскостопия; часто болит голова и т. д.?

Ответ: \_\_\_\_\_

**5. Как вы считаете, занятия физической культурой в школе в течение этого полугодия благоприятно повлияли на течение вашего заболевания?**

- А. Да
- Б. Нет
- В. Затрудняюсь ответить

**6. Помогли ли уроки физической культуры чувствовать вам себя увереннее в школе и за ее пределами?**

А. Да

Б. Нет

В. Затрудняюсь ответить

**Сведения об авторах статьи:**

**Наталенко Анна Александровна** - студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г.Уфа, ул. Ленина, 3. e-mail: [Natalenko06@yandex.ru](mailto:Natalenko06@yandex.ru)

**Самедова Айгуль Фикрат кызы** - студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г.Уфа, ул. Ленина, 3. e-mail: [aygul.samedova@mail.ru](mailto:aygul.samedova@mail.ru)



УДК 612.1/8

Новикова Ю. Л.<sup>1</sup>, Голубева А. Н.<sup>2</sup>, Самусенко О. А.<sup>2</sup>

## ВЛИЯНИЕ СТРЕССА НА ФИЗИОЛОГИЮ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У СТУДЕНТОВ В ПЕРИОД УЧЕБНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

<sup>1</sup>Башкирский государственный медицинский университет, г.Уфа

<sup>2</sup>Орловский государственный медицинский университет, г.Орел

Статья посвящена исследованию влияния стрессовых факторов, а именно модульным работам, сессии, сдачи итоговых работ на общее состояние сердечно-сосудистой системы студентов-медиков. Целью работы стало исследование влияния на организм и на сердечно-сосудистую систему стрессовых дней в период учебной деятельности у студентов разных курсов. Рассматриваются вопросы о том, как стресс влияет на общее самочувствие, на психоэмоциональный фон, а также взаимосвязь стресса у исследуемых 1, 2, 6 курсов и синдромом вегетативной дисфункции. Приводятся результаты исследования, проведенного среди студентов института ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И. С. Тургенева».

**Ключевые слова:** физиология, стресс, эмоции, психоэмоциональное состояние, стресс-реакция

Novikova Y.L.<sup>1</sup>, Golubeva A.N.<sup>2</sup>, Samusenko O.A.<sup>2</sup>

## THE EFFECT OF STRESS ON THE PHYSIOLOGY OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN STUDENTS DURING THEIR ACADEMIC ACTIVITIES

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University, Ufa

<sup>2</sup>Orlovsky State Medical University, Orel

The article is devoted to the study of the influence of stress factors, namely modular work, sessions, the delivery of final works on the general state of the cardiovascular system of medical students. The aim of the work was to study the effect on the body and on the cardiovascular system of stressful days during the period of educational activity for students of different courses. The questions of how stress affects the general well-being, the psychoemotional background, as well as the relationship of stress in the studied 1, 2, 6 courses and the syndrome of autonomic dysfunction are considered. The results of a study conducted among students of the Institute of the I.S. Turgenev Oryol State University are presented.

**Key words:** physiology, stress, emotions, psycho

**Введение.** Актуальностью проблемы является факт обширного распространения и большой подверженности стрессу абсолютно каждого человека на планете, при этом один и тот же стрессовый фактор может оказывать совершенно разное воздействие на разных людей.

Наиболее сильно подвержены стрессу выпускники школ в предэкзаменационный период, а также студенты высших учебных заведений в периоды сдачи итоговых работ в течение семестра и сессии.

Стресс – это универсальная реакция человеческого организма, которая возникает после воздействия на него определенных критических факторов, в результате чего происходит активации защитных свойств человека [1].

Данная тема не является новой. Ганс Селье занимался изучением аспектов стресса с биологической, физиологической и медицинской точек зрения. Учёный выделил профессиональный стресс, как одну из передовых проблем для медицины и психологии. Его исследования легли в основу современного представления, заложив базу для последующего научного изучения данного вопроса.

Арзамаскова Е. А. и Исупов И. Б. занимались изучением влияния экзаменационного стресса на сердечно-сосудистую систему в зависимости от соматотипа студентов. Цель исследования – доказать, что реакция вегетативной нервной системы на эмоциональное напряжение взаимосвязана с соматотипом студентов.

Кроме того, существует множество исследований, посвященных влиянию стресса и состоянию сердечно-сосудистой системы у студентов различных университетов и факультетов. Морякина С.В. и Анзоров В.А. проводили исследования среди студентов Биолого-химического факультета, применяя ортостатическую пробу. Кулганов В.А., Деханова И. М., Зрянина Н.В. и Ковальчук О. Н. изучали данный вопрос на основе показателей кадетов Военно-космической академии им. А.Ф.Можайского.

Авагимян А.А., Хачатрян Р.Х., Органов Р.Г., Саррафзадеган Н.Н., Чернова А. А., Ивашкина М. Г., Ионов А.Ю. представили работу о последствиях стресса, проявляющихся в виде заболеваний сердечно-сосудистой системы.

В современном мире невозможно отрицать негативное влияние стрессовых факторов на здоровье человека. Длительное нервное перенапряжение в некоторых случаях может и не привести к серьёзным заболеваниям в данный момент. Но с течением времени, к сожалению, врачи многих специальностей диагностируют «последствия» стресса у своих пациентов. Особенно с данным вопросом сталкиваются врачи-кардиологи и врачи-неврологи. В связи с этим, до сих пор проводятся исследования по минимизации стрессового воздействия на состояние нервной и сердечно-сосудистой систем, с целью улучшения жизни людей различных возрастных и профессиональных групп, предупреждению и профилактике заболеваний.

**Материалы и методы** Влияние стрессовых факторов на сердечно-сосудистую систему неоспоримо и научно доказано. Современная наука имеет огромную исследовательскую базу о данном направлении.

Целью данного исследования является наглядное отражение прямой связи между факторами стресса и реакцией сердечно-сосудистой системы организма, а также изучение проявления реакции организма в зависимости от курса обучения студента.

В основе исследования лежит метод Р.М. Баевского. Метод основан на показателях артериального давления, частоты сердечных сокращений, возрасте, массе тела и росте испытуемого. Он позволяет рассчитать адаптационный потенциал, т. е. состояние функционального здоровья человека при взаимодействии с окружающей средой. Кроме того, был предложен психологический опросник, который помог определить фазы стресса у студентов различных курсов.

**Результаты исследования.** Полученные результаты на основе метода Р.М. Баевского и психологического опросника позволили наглядным образом продемонстрировать прямую связь между стрессом и состоянием сердечно-сосудистой системы. Представленные результаты в виде таблиц и диаграмм позволяют проанализировать тенденцию проявления стресса у студентов разных курсов. На основе чего были сделаны выводы о физическом состоянии и стрессоустойчивости людей. Кроме того, на основе проделанной работы была выявлена повышающаяся тенденция стрессоустойчивости с увеличением старшинства курса в период обучения.

### **Биологическое значение стресса**

С биологической точки зрения состояние стресса возникает в результате приспособления организма к меняющимся факторам окружающей среды. Кроме того, данный процесс происходит с целью предотвращения критического влияния неблагоприятных факторов на гомеостаз человека. В свою очередь организм запускает комплекс стрессорных реакций, охватывающих все системы и органы человека. Основными из них являются нервная, иммунная, сердечно-сосудистая, а также эндокринная. Изучая данный вопрос, канадский патолог и эндокринолог Ганс Селье, отразил механизм нейроэндокринного ответа организма в концепции «общего адаптационного синдрома». Автор описывает состояние стресса, как три основные последовательно идущие стадии [1]

1. Стадия тревоги (аларм-реакция);
2. Стадия резистентности;
3. Стадия истощения или стадия адаптации.

Первая стадия состояния стресса под влиянием экстремальных факторов развивается в результате активации механизмов, характеризующихся кратковременной экстренной адаптацией. Изначально в этом процессе активируются и задействуются симпатoadреналовая и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая системы. Из-за этого в коре больших полушарий головного мозга, а затем и в симпатических центрах гипоталамуса и спинного мозга возникает очаг возбуждения. Эфферентные импульсы нервной системы вызывают выделение ацетилхолина, приводящего к незамедлительному выбросу клетками

надпочечников гормона адреналина. Кроме того, под влиянием ацетилхолина в паре с серотонином активируется медиальная зона гипоталамуса, данный процесс сопровождается выделением таких веществ как тиреолиберин, вазопресин, окситоцин, кортиколиберин, а также соматолиберин. Передняя доля гипофиза способствует синтезу тиреотропного и соматотропного гормонов, а также проопиомеланокортина – белка, являющегося предшественником для меланоцитостимулирующего гормона, АКТГ, липопротеина и эндорфинов. Под влиянием АКТГ в надпочечниках, а именно, в их корковом веществе в корковом веществе происходит синтез гормонов половой системы и глюкокортикоидов, следствием чего служит активизация работы гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Результатом влияния адреналина на сердце человека является его усиление работы, что влечёт за собой изменение частоты сердечных сокращений и давления в стороны их повышения. Происходит активный синтез тиреоидных гормонов щитовидной железы.

Стадия резистентности обусловлена действием механизмов долговременной адаптации, результатом чего служит сохранение уровня итогового состояния адаптированности организма к различным факторам стресса. Суть этой стадии заключается в расстановке акцентов на самые уязвимые человеческие органы, при помощи перераспределения и мобилизации ресурсов. Например, за счет глюкокортикостероидов усиливается глюкогенез, способствующий повышению уровня глюкозы в крови. В формировании механизмов защиты от воздействия окислительных и воспалительных эффектов, возникающих в результате действия глюкокортикоидов, участвуют гамма-аминомасляная кислота, энкефалин, эндорфины и серотонин. Именно они входят в группу стресс-лимитирующих систем.

Во время стресса у человека происходит формирование оборонительно-агрессивного и пищевого поведения. Данные процессы осуществляются под действием половых гормонов. Из-за чрезмерно повышенной секреции глюкокортикоидов возникает развитие стрессиндуцированных катаболических реакций, данное явление корректируется благодаря действию пролактина. Наибольшее реакционное значение в период стресса присуще эстрогенам, чем андрогенам. Эстрогены способствуют предотвращению апоптоза клеток нервной системы, осуществляют блокировку рецепторов свободных радикалов и оказывают модулирующее действие на процессы секреции стресс-гормонов. [2]

Заключительный этап адаптационного синдрома имеет два сценария развития: в лучшем случае – организм достигает приспособленности к стрессу, а в худшем – доходит до истощения. При довольно продолжительном влиянии стресса происходит истощение, в первую очередь, ресурсов организма, что ведёт к многочисленным нарушениям всех систем, возникновению заболеваний и даже к летальному исходу. Для стадии адаптации характерно

количественное повышение анаболических гормонов, а именно, половые гормоны, инсулин, и соматотропный гормон. Данные вещества стимулируют процессы анаболизма, что ведёт к устранению негативных последствий, вызванных катаболическими реакциями стресса.

**Принципы реакций ССС студентов 1, 2 и 6 курсов на влияние факторов экзаменационного стресса.**

Именно сердце имеет высокую реактивность, следствием чего, является отведение ему первостепенной роли в области перестройки всего организма в сторону адаптационных перемен.

Во время стресса возникающие процессы включения интенсивной работы симпатической нервной, а также гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем приводят к скачку параметров сердечно-сосудистой деятельности организма. О вариантах адаптации сердечно-сосудистой системы судят по следующим параметрам: систолический объем (СО), частота сердечных сокращений (ЧСС), и минутный объем кровообращения (МОК), а также уровень артериального давления ((АД) (конкретно АДмакс, АДмин)).

Адаптационные компенсаторно-приспособительные возможности сердечно-сосудистой системы отображает адаптационный потенциал (АП). Его позволяет рассчитать метод Р.М. Баевского (анализ variability сердечного ритма), по формуле:

$$АП = 0,011 * ЧСС + 0,014 * АДмакс + 0,008 * АДмин + 0,014 * \text{возраст (лет)} + 0,009 * \text{вес (кг)} - 0,009 * \text{рост (см)} - 0,27 [1]$$

Таблица 1

Расшифровка значения адаптационного потенциала (АП)

Состояние адаптационного потенциала	Адаптационный потенциал	Характеристика здоровья
Удовлетворительная адаптация	1,5 - 2,59	Здоров
Интенсивная напряжённость механизмов адаптации	2,6 - 3,09	Практически здоров. Вероятность наличия скрытых или нераспознанных заболеваний - низкая
Неудовлетворительная адаптация	3,1 - 3,6	Показания к дополнительному медицинскому обследованию
Срыв механизмов адаптации	3,6 и более	Показания к лечебной физкультуре

Показатели, отражающие напряжение механизмов адаптации (2,6 -3,09) среди студентов 1, 2 и 6 курсов выделены красным цветом.

Студент №	ЧСС, уд/мин	САД	ДАД	Возраст, в годах	Масса тела, кг	Рост, см	АП
1	95	132	89	18	54	163	2,6
2	85	126	69	18	65	173	2,2
3	97	135	90	18	67	174	2,7
4	100	146	97	18	56	167	2,9
5	96	130	72	18	51	160	2,1
6	89	127	77	20	49	162	2,2
7	92	135	88	18	69	175	2,6
8	88	131	90	18	55	167	2,5
9	85	127	82	20	72	176	2,4
10	91	133	91	18	57	167	2,6
11	97	139	93	17	55	170	2,7
12	88	128	85	18	53	165	2,4
13	101	141	95	18	67	176	2,8
14	95	132	89	18	58	168	2,6
15	87	130	89	18	51	168	2,4
16	91	129	90	18	55	166	2,5
17	85	123	75	18	67	173	2,1
18	88	125	85	18	56	172	2,3
19	90	133	91	18	58	165	2,6
20	91	135	89	18	60	169	2,6

Рисунок 1. Показатели студентов 1 курса.

Студент №	ЧСС, уд/мин	САД	ДАД	Возраст, в годах	Масса тела, кг	Рост, см	АП
1	85	129	89	19	56	169	2,4
2	98	137	91	19	67	172	2,8
3	94	130	92	21	57	169	2,6
4	80	125	86	19	72	175	2,4
5	88	129	89	19	57	167	2,5
6	91	135	91	19	65	170	2,6
7	75	125	69	19	54	165	2,0
8	83	128	81	22	58	174	2,3
9	93	130	95	18	70	175	2,6
10	88	125	85	18	56	172	2,3
11	91	129	90	19	55	166	2,5
12	96	130	89	19	51	160	2,5
13	95	132	89	20	54	163	2,6
14	97	139	93	19	55	170	2,7

Рисунок 2. Показатели студентов 2 курса

Студент №	ЧСС, уд/мин	САД	ДАД	Возраст, в годах	Масса тела, кг	Рост, см	АП
1	88	125	79	24	56	172	2,1
2	96	130	89	24	51	160	2,6
3	83	128	81	24	58	174	2,3
4	75	125	79	25	54	165	2,1
5	95	132	89	23	68	176	2,6
6	83	128	84	24	71	174	2,5

7	88	125	77	23	63	172	2,4
8	76	119	75	25	59	156	2,3
9	78	122	78	24	66	163	2,3

Рисунок 3. Показатели студентов 6 курса.

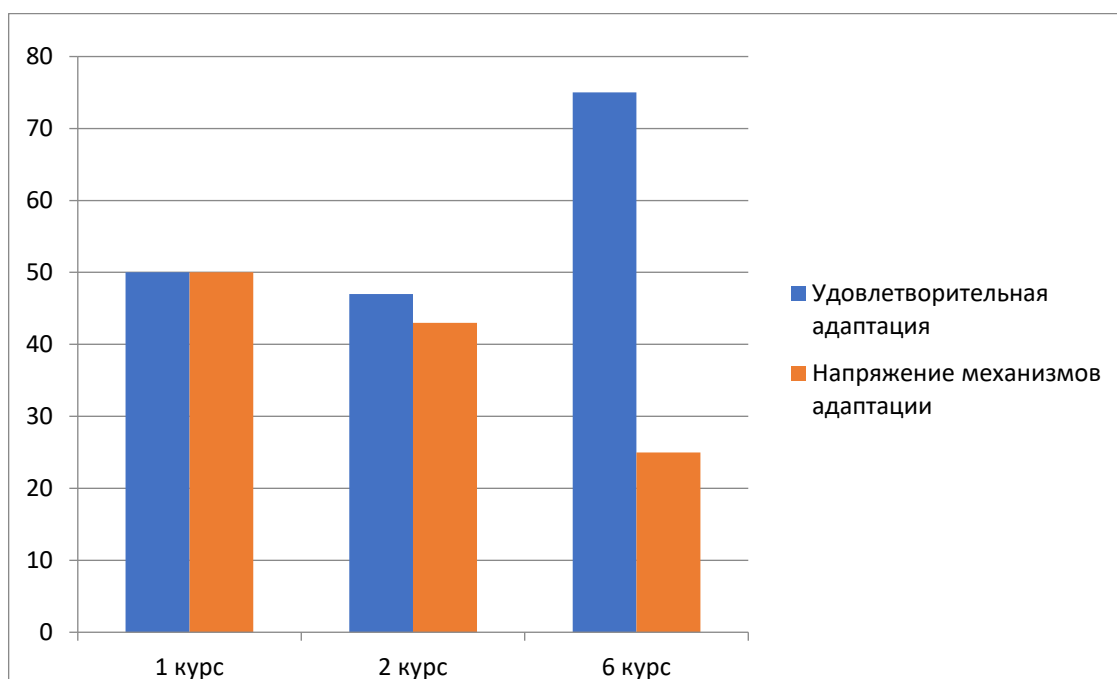


Рисунок 4. Соотношение показателей 1, 2 и 6 курсов (%).

На основе полученных результатов мы наблюдаем преобладающее проявление интенсивности напряженности механизмов адаптации испытуемых студентов 1 курса. Далее данный показатель заменяется удовлетворительной адаптацией, в особенности характерной для студентов последнего курса. Результаты объясняются тем, что студенты старших курсов менее подвержены возникающим в процессе обучения факторам стресса, в сравнении, со студентами младших курсов.

Данное исследование проводилось, кроме того, на основе результатов психологического опросника, который был предоставлен студентам 1, 2 и 6 курсов в период двух учебных недель, характеризующихся большим количеством контрольных работ и модулей. Цель опросника: выявление преобладающей стадии стресса среди студентов.



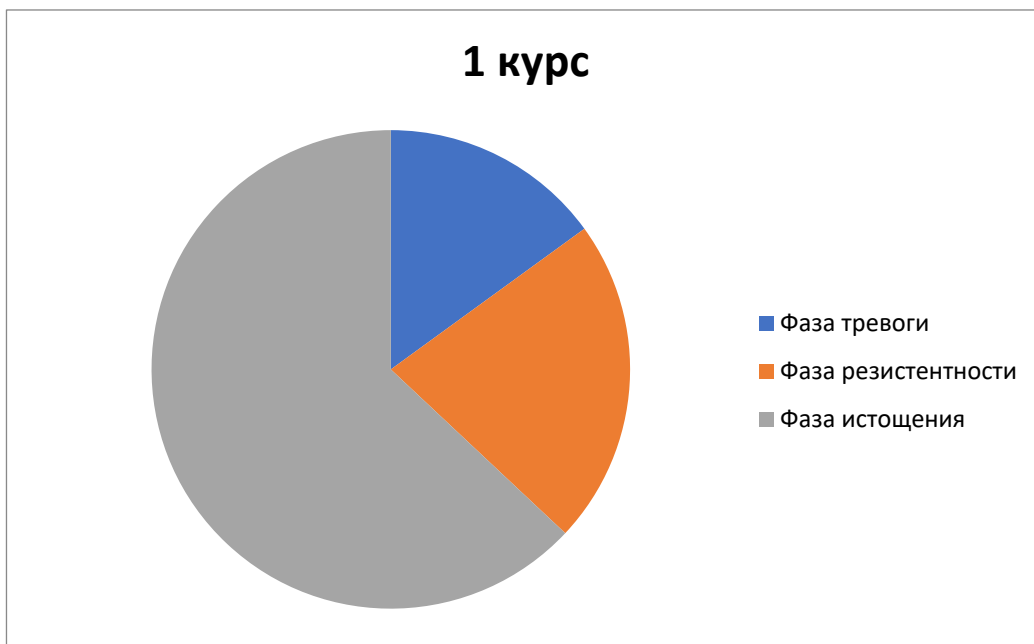


Рисунок 5. Результаты опросника студентов 1 курса.

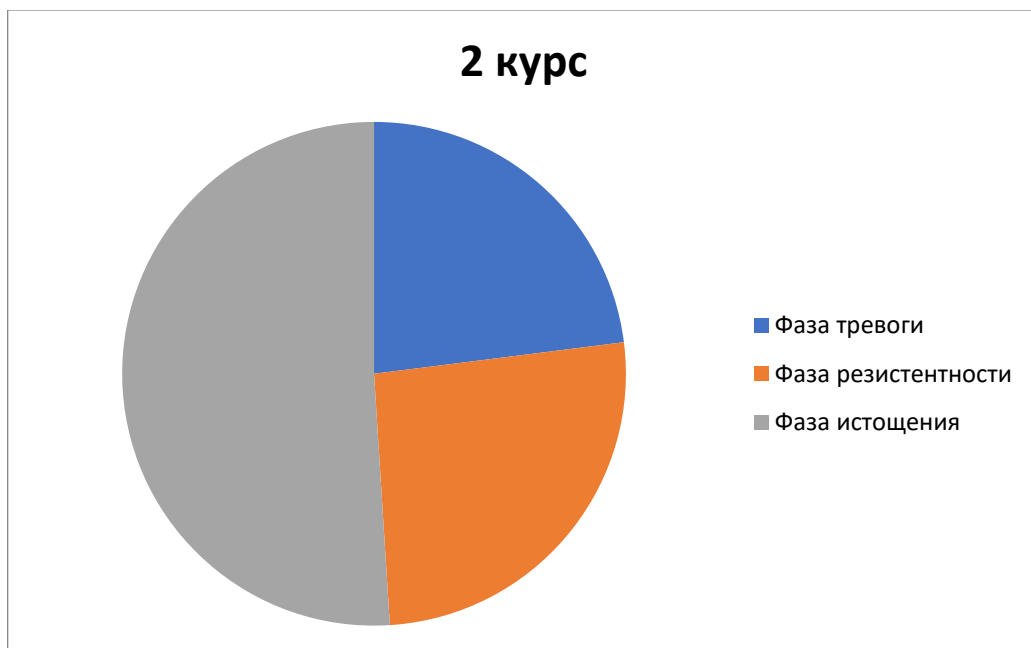


Рисунок 6. Результаты опросника студентов 2 курса.

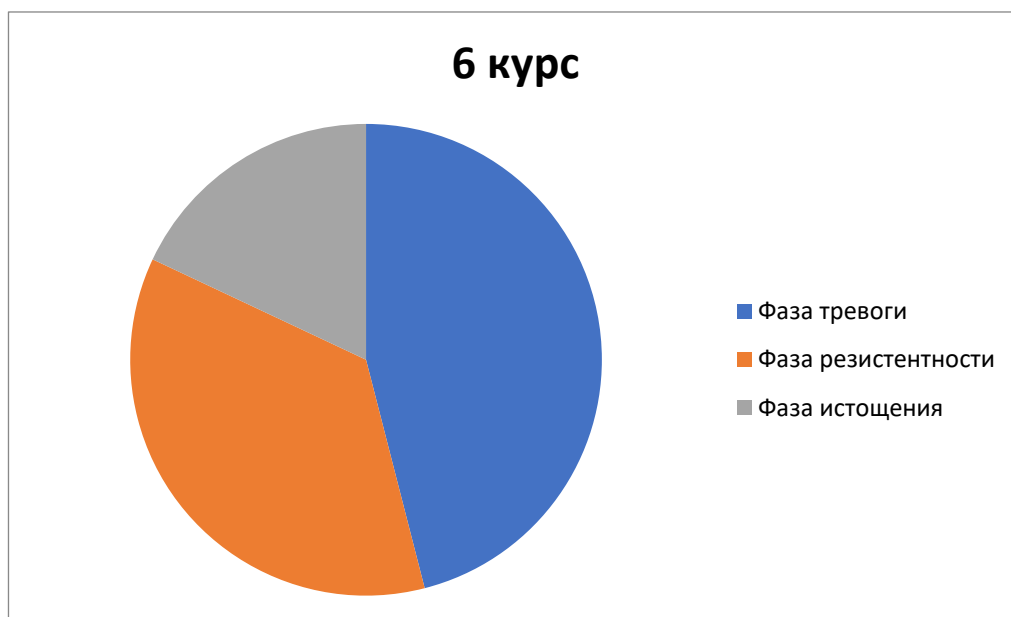


Рисунок 7. Результаты опросника студентов 6 курса.

Сопоставив и проанализировав полученные результаты, мы видим связь между уровнями стресса и данными сердечно-сосудистой системы. В основе расчётов лежат величины частоты сердечных сокращений и систолического и диастолического артериального давления. Именно они и оказывают основное влияние на полученные результаты. Состояние студентов 1 курса характеризуется наличием преобладающей фазы истощения и интенсивной напряженности механизмов адаптации. Студенты-медики 2 курса имели более положительные результаты в отношении выносливости к стрессу. Самыми устойчивыми к воздействию стресса оказались студенты 6 курса, данный результат объясняется уже имеющимися механизмами защиты. Большинство студентов в период насыщенной учебной недели имели повышенное артериальное давление и учащённое число сердечных сокращений. Многие из них отмечали присутствие волнения, повышенную раздражительность и тревогу, усталость, вспышки гнева.

#### **Психоэмоциональная реакция на стресс.**

Помимо соответствующего отклика сердечно-сосудистой системы на стресс, происходят преобразования психологического и эмоционального состояния студентов. Нейроэндокринный механизм, при этом, порождает пробуждение психического. Катехоламины (биологически активные вещества) участвуют в становлении эмоционального состояния.

Первенствующее значение норадреналина отвечает за чувство решительности либо гнева. Кроме того, на психологическом состоянии сказывается действие нервной системы. Эмоциональный аспект, в свою очередь, имеет прямую зависимость от вегетативного

статуса. Для людей, у которых доминирующее влияние имеют симпатические реакции при возникновении эмоционального стресса характерно стеническое или, более того, агрессивное проявление поведения, и напротив, лицам с преобладающими парасимпатическими реакциями больше склонны к депрессивным состояниям.

### **Специфика экзаменационного стресса, характерного для студентов. Его прямая связь с синдромом вегетативной дисфункции (СВД).**

Экзаменационный стресс – это одна из основных проявляющихся моделей психического стресса, который возникает у учащихся во время сессии. Его создают интенсивная и напряженная интеллектуальная работа, постоянные переживания за итоговую оценку, а также нарушение режима глубокого сна, спокойного отдыха и интенсивного труда. К типичным видимым проявлениям в данный напряженный период учебы относятся: плохое самочувствие, страх, повышенная раздражительность, растерянность, особый уровень тревожности, общее подавленное состояние, сильная самокритика, кроме того, пониженное настроение и отсутствие энергии.

Для проявления эустресса, который приводит к повышению мыслительной деятельности, нужен определенный уровень эмоционального напряжения, для которого характерно оптимальное значение. А такие показатели самочувствия как сильное волнение и перенапряжение являются текущими причинами появления дистресса, который имеет прямое влияние на развитие и проявление дизрегуляторных изменений непосредственно в организме человека.

Регулярный стресс, постоянно повышенный уровень интеллектуального и психоэмоционального перенапряжения, нарушение сна и отдыха, питания и труда влекут за собой изменения процессов адаптации в сторону отрицательных показателей, то есть к дезадаптации, которая проявляется в снижении настроения, повышении раздражительности, тревожном состоянии и развитии депрессии.

### **Как снизить экзаменационный стресс.**

Стресс в период обучения проявляется у каждого студента вне зависимости от его физического состояния, стрессоустойчивости или курса обучения. Исключением могут быть те люди, которые умеют правильно распределять учебную нагрузку, соблюдающие режим сна и режим питания. К сожалению, универсального «лекарства» от экзаменационного стресса нет, но существует множество правил и подходов, которые обеспечат благоприятное душевное и физическое состояние, помогут вернуть силы для повышения работоспособности, позволят минимизировать негативное влияние длительного перенапряжения.

В первую очередь, необходимо правильно и рационально распределить время, отведенное на учебу. Чтобы избежать рассеивания внимания, самый удобный вариант – выписать все задачи на лист бумаги. Это поможет грамотно распределить время на их выполнение.

Каждый человек имеет индивидуальное время, когда работоспособность мозга достигает максимального уровня, на это стоит обратить внимание и использовать эту возможность. При этом необходимо заниматься в несколько подходов, распределяя учебный материал на несколько частей, чтобы избежать переутомления. При подготовке изначально стоит уделить внимание наиболее тяжелому или забытому учебному материалу.

Очень важно уделить внимание правильному питанию. В стрессовый период наш организм особенно сильно нуждается в витаминах и минералах.

Полноценный и здоровый сон также является неотъемлемой составляющей в борьбе с экзаменационным стрессом. Именно во сне вся полученная за день информация усваивается наилучшим образом, а наш организм в это время может отдохнуть и восстановиться. Кроме того, очень полезным является ежедневное соблюдение времени сна и бодрствования.

Как подчеркивает большинство студентов, участвующих в данном исследовании, чрезмерные переживания никогда не были оправданы и не приводили к положительным последствиям в отношении здоровья. Соблюдая простые правила, можно на много эффективнее справляться с агрессивными факторами стресса и в дальнейшем менее подвергаться их влиянию.

### **Заключение.**

Научно-исследовательская работа позволила провести исследования, связанные с воздействием стресса на физиологию сердечно-сосудистой системы, кроме того, установить, как внешние стрессовые факторы воздействуют на работоспособность, сон, эмоциональное состояние. Проявление сильного стресса студентов связано с большой ответственностью за свою успеваемость, дальнейшее обучение, а помимо этого, страхом перед экзаменами и итоговыми контрольными работами в период всего учебного процесса. Всё это пагубно влияет на сердечно-сосудистую систему и в целом на состояние организма. В ходе проведенного исследования удалось выяснить, что студенты различных курсов по-своему проявляют реакции на стресс. Мы выяснили – чем выше курс, тем выше приспособленность студента к возникающим стрессовым факторам, и тем меньше негативного влияния сказывается на его здоровье. Подводя итог, напрашивается вывод: стресс сказывается негативно на сердечно-сосудистой системе учащихся, но со временем студенты

адаптируются, привыкают к таким нагрузкам и не испытывают на себе негативные последствия.

### Список использованной литературы

1. Вариабельность сердечного ритма: Теоретические аспекты В181 и практическое применение // Тез. докл. IV всерос. симп. / Отв. ред. Н.И. Шлык., Р.М. Баевский; УдГУ. Ижевск, 2008, 344 с. URL: [https://orenmiac.ru/doc/VCP\\_Thesis\\_izhevsk\\_2008.pdf](https://orenmiac.ru/doc/VCP_Thesis_izhevsk_2008.pdf) (дата обращения: 29.05.2023)
2. Концепция стресса Г. Селье // Psyera [Электронный ресурс] URL: [https://psyera.ru/koncersiya-stressa-g-sele\\_7517.html](https://psyera.ru/koncersiya-stressa-g-sele_7517.html) (дата обращения: 20.05.2023).
3. Крюков С. Н. Стресс как актуальное состояние культуры: проблематика, типы представленности и стратегии адаптации: дис. канд. культур. наук: 24.00.01. - Челябинск, 2021. - 159 с. URL: [https://chgik.ru/sites/default/files/news/files/dissovet01\\_krukov\\_diss.pdf](https://chgik.ru/sites/default/files/news/files/dissovet01_krukov_diss.pdf) (дата обращения: 12.05.2023)
4. Смирнова А. В., Корягина О.А. СТРЕСС И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ОТВЕТ ОРГАНИЗМА. ЭКЗАМЕНАЦИОННЫЙ СТРЕСС У СТУДЕНТОВ // Международный студенческий научный вестник. – 2019.–№2.; URL: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=19612> (дата обращения: 29.05.2023).

### Сведения об авторах статьи:

**Новикова Юлия Леонидовна**, кандидат биологических наук, доцент кафедры общей патологии и физиологии ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И. С. Тургенева», [novikova\\_julia09@mail.ru](mailto:novikova_julia09@mail.ru)

**Голубева Анастасия Николаевна**, студентка 3 курса медицинского института ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И. С. Тургенева», [angolubeva57@gmail.com](mailto:angolubeva57@gmail.com)

**Самусенко Ольга Андреевна**, студентка 3 курса медицинского института ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И. С. Тургенева», [olya.samusenko.01@bk.ru](mailto:olya.samusenko.01@bk.ru)

Панкратьев Р. М., Тимершин А.Г., Галимов И.И., Гумеров А.А.  
**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ  
ПОСТГЕМОМОРРАГИЧЕСКОЙ ГИДРОЦЕФАЛИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ**  
Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Постгеморрагическая гидроцефалия у детей занимает одно из ведущих мест среди причин смертности и тяжелой инвалидизации. Вопросы хирургического лечения постгеморрагической гидроцефалии являются наиболее сложными. До настоящего времени не существует единого подхода к выбору вида оперативного лечения постгеморрагической гидроцефалии. Высокий уровень заболеваемости и неудовлетворительных исходов делает эту проблему крайне актуальной. Все вышеизложенное определяет необходимость поиска путей оптимизации хирургической тактики при постгеморрагической гидроцефалии. Для обоснования показаний к хирургическому лечению большое значение имеет максимально объективный прогноз развития гидроцефалии. Во многом именно это обстоятельство определяет неослабевающий интерес различных авторов к прогнозированию риска развития постгеморрагической гидроцефалии.

**Ключевые слова:** внутрижелудочковые кровоизлияния, гидроцефалия, оперативное лечение, нейросонография при ВЖК, вентрикулярный дренаж, субгалеальный дренаж

Pankratiev R. M., Timershin A.G., Galimov I.I., Gumerov A.A.  
**MODERN APPROACHES TO THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF  
POSTHEMORRHAGIC HYDROCEPHALUS IN NEWBORNS**  
Bashkir State Medical University, Ufa

Posthemorrhagic hydrocephalus in children occupies one of the leading places among the causes of mortality and severe disability. The issues of surgical treatment of posthemorrhagic hydrocephalus are the most complex. To date, there is no single approach to choosing the type of surgical treatment for posthemorrhagic hydrocephalus. The high level of morbidity and unsatisfactory outcomes makes this problem extremely urgent. All the above determines the need to find ways to optimize surgical tactics in posthemorrhagic hydrocephalus. To substantiate the indications for surgical treatment, the most objective prognosis of the development of hydrocephalus is of great importance. In many ways, this circumstance determines the unrelenting interest of various authors in predicting the risk of developing posthemorrhagic hydrocephalus.

**Key words:** intraventricular hemorrhages, hydrocephalus, surgical treatment, neurosonography in VVC, ventricular drainage, subgaleal drainage

**Актуальность исследования:** постгеморрагическая гидроцефалия является наиболее частым осложнением при внутрижелудочковых кровоизлияниях у недоношенных новорожденных и требует в большинстве случаев гипердиагностику и учет факторов риска.

**Цель исследования:** провести клинический анализ пациентов с внутрижелудочковыми кровоизлияниями сопоставив их: гестационный возраст, данные нейросонографии и спрогнозировать риск развития гидроцефалии у данных детей.

**Материалы и методы.** Проведен клинический анализ историй болезни с диагнозом постгеморрагическая гидроцефалия в период с 2020–2023г.

**Результаты и обсуждения.** В отделении нейрохирургии ГБУЗ РДКБ в период с 2020 по 2023 год прооперировано 20 детей с диагнозом постгеморрагическая гидроцефалия. Из всех детей на долю мужского пола приходится 12 детей (60%), девочек 8 детей (40 %).

Все новорожденные были из группы риска: гестационный возраст до 31 недели – 3(15), с 31 недели до 34 -6(30%), с 35–37 неделю-11(55%). Также у 15 детей была патология гемостаза в виде витамин К зависимой геморрагической болезни новорожденных.

Все дети были оценены по неонатальным факторам риска ВЖК.

Основной механизм патогенеза	Предполагаемый механизм	Факторы риска
Нарушения мозгового кровотока	Флюктуирующий мозговой кровоток	Гипоксия, гиперкапния. Тяжелый ацидоз. Несинхронность с работой респиратора. Тяжелый респираторный дистресс-синдром. Открытый артериальный проток. Частые аспирации из трахеи. Быстрая инфузия NaHCO <sub>3</sub>
	Высокое мозговое венозное давление	Пневмоторакс. Высокое давление респиратора. Затяжные роды
	Пассивная зависимость мозгового кровотока от артериального давления (АД)	Экстремально низкая масса тела при рождении (<1000 г). Клиническая нестабильность течения респираторного дистресс-синдрома, сепсиса, р
Склонность сосудов герминативного матрикса к повреждениям	Нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера при воспалении	Гипоксически-ишемическое повреждение. Сепсис
Нарушения функций тромбоцитарного и коагуляционного звеньев	Недостаточность гемостаза	Тромбоцитопения, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

Рис1. Неонатальные факторы риска в патогенезе внутрижелудочковых кровоизлияний (по Ballabh P.)

Из диагностических мероприятий всем пациентам выполнена нейросонография и в 90% случаев выполнено КТ головного мозга.

Согласно Патенту на изобретения № 2801270 «Способ прогнозирования развития гидроцефалии после внутрижелудочковых кровоизлияний у детей» по результатам нейросографии: объем заполнения желудочковой системы кровью и тромботическими массами: заполнен 1 боковой желудочек - 3(15%) пациентов, заполнено оба боковых желудочка – 10(50%)пациентов, заполнен III желудочек – 6(30%) пациентов , заполнен IV желудочек – 1(5%) пациентов.

Степень развития лейкомаляции: первая степень оценивают 10(50%), вторая степень 5 (25%), третья степень – 5(25%).

Учитывая, результаты гестационного возраста, объема геморрагического поражения и степени лейкомаляции у всех детей развилась гидроцефалия.

Срок развития гидроцефалии: на 8 сутки 12(60%) пациентов, на 10 сутки 5(25%) пациентов, 3(15%) пациентов гидроцефалия развилась после 10 суток.

Таблица 2

Баллирование признаков для прогнозирования постгеморрагической гидроцефалии

N	Диагностические критерии	Группы	Баллы
А	Гестационный возраст	34–37 недель	1
		30–33 недель	2
		28–29 недель	3
Б	Объем заполнения желудочковой системы кровью и тромботическими массами	Заполнен 1 боковой желудочек	1
		Заполнено оба боковых желудочка	2
		Заполнен III желудочек	3
		Заполнен IV желудочек	4
В	Степень развития лейкомаляции	Первая степень	1
		Вторая степень	2
		Третья степень	3
Всего:			10

По объему оперативного лечения: 15 пациентам был установлен вентрикулярный дренаж в передний рог бокового желудочка, 3 пациентам была установлена приточно-отточная система в передние рога обоих боковых желудочков и 2 пациентам установлен субгалеальный дренаж.

В отдаленном период при динамическом наблюдении 10 пациентам понадобилось проведение вентрикулоперитонеального шунтирования.

Таким образом, при развитии внутрижелудочковых кровоизлияний у детей, руководствуясь результатами нейросонографии, гестационным возрастом можно спрогнозировать риск развития гидроцефалии, наиболее частым методом лечения является установка вентрикулярного дренажа по Арндту



Заключение: При раннем прогнозировании риска развития постгеморрагической гидроцефалии и выборе тактики лечения, своевременности проведения операции, также ,разрабатывая новые малоинвазивные методы лечения , мы предупреждаем риск инвалидизации и неблагоприятного исхода, повышаем процент выживаемости детей с данной патологией.

### Список использованной литературы

1. Клинические рекомендации «Детская нейрохирургия» г. Москва 2016г. Ассоциация нейрохирургов России (с 18.-29 стр)
2. Основы нейрохирургии детского возраста под редакцией А.А. Арендта (1968 г 109–114 стр)
3. Патент на изобретение № 2801270 «Способ прогнозирования развития гидроцефалии после внутрижелудочковых кровоизлияний у детей»

### Сведения об авторах статьи

**Панкратьев Руслан Михайлович**-врач-нейрохирург нейрохирургического отделения ГБУЗ РДКБ Г.Уфа, ассистент кафедры детской хирургии с физической и медицинской реабилитацией детей с курсом ИДПО БГМУ, [Hidan10@yandex.ru](mailto:Hidan10@yandex.ru)

**Тимершин Айрат Гафиевич** - заведующий нейрохирургическим отделением ГБУЗ РДКБ Г.Уфа, главных внештатный нейрохирург МЗ РБ, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нейрохирургии и медицинской реабилитации с курсом ИДПО БГМУ, [dncr@mail.ru](mailto:dncr@mail.ru)

**Галимов Ильдар Искандарович** -кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой детской хирургии с физической и медицинской реабилитацией детей с курсом ИДПО БГМУ, [Gildar777@mail.ru](mailto:Gildar777@mail.ru)

**Гумеров Аитбай Ахметович**-доктор медицинских наук, профессор кафедры детской хирургии с физической и медицинской реабилитацией детей с курсом ИДПО БГМУ [prof.gumerov@gmail.ru](mailto:prof.gumerov@gmail.ru)

УДК 616

Пономарева М. А., Кoryтина Г.Ф.

## CAR-T КЛЕТочная ТЕРАПИЯ: ПЕРСПЕКТИВНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕКОТОРЫХ онКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Башкирский государственный медицинский университет

Обзор посвящен инновационному методу лечения онкологических заболеваний – CAR-T клеточной терапии, его способу воздействия на опухолевые клетки, преимуществам и недостаткам использования его в клинической медицине. В результате исследования подтвердилась перспективность данной методики и активное использование в ближайшем будущем, а также выявлены отрицательные моменты в виду недостаточных клинических испытаний из-за новизны технологии.

**Ключевые слова:** Адоптивная иммунология, CAR-T клетки, лечение онкологических заболеваний, клеточная терапия.

Ponomareva M.A., Korytina G.F.

## CAR-T CELL THERAPY: THE PROMISING TECHNOLOGY FOR THE TREATMENT OF CERTAIN ONCOLOGICAL DISEASES

Bashkir state medical university, the faculty of general medicine

The review is dedicated to the innovate method of cancer treatment – CAR-T cell therapy, its way of influencing tumor cells, the advantages and disadvantages of using it in clinical medicine. As a result of the research, the prospect of this technique and active use in the near future were confirmed, as well as negative aspects were identified in view of insufficient clinical trials due to the novelty of the technology.

**Key words:** Adoptive immunology, CAR-T cells, treatment of oncological diseases, cell therapy.

### Введение.

В современном мире при всем обилии новейших нано-технологий и инновационного медицинского оборудования неумолимо растет количество случаев возникновения злокачественных новообразований, существенно ухудшающих качество жизни больного и приближающих его скорую смерть. По данным Международного фонда Всемирного исследования рака (World Cancer Research Fund International) эта цифра будет только расти в последующие годы (по мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения к 2050 году онкологическая заболеваемость возрастет до 24 миллионов случаев во всем мире [1], именно поэтому поиск поддерживающей терапии и, в особенности, методов лечения онкологических заболеваний на данный момент является одним из самых приоритетных направлений в медицинском сообществе XXI века. Являясь развивающейся областью науки, онкология не стоит на месте, и уже имеет огромный арсенал способов лечения раковых больных: это и хирургические операции, химиотерапия, лучевая терапия, гормональная терапия и многие другие [12]. Относительно новым методом является иммуноонкологическая терапия: активные научные изыскания в этой сфере ведутся, начиная примерно с 70-80-х годов прошлого столетия. Отцом противоопухолевой иммунотерапии

считают Вильяма Коли [13]. А уже в 2013 году в журнале «Science» результаты, полученные при использовании иммунотерапии в отношении опухолей, будут названы «прорывом года» [2]. Сейчас онкологам доступны несколько разновидностей иммунотерапии: моноклональные антитела, ингибиторы контрольных точек, противораковые вакцины, модуляторы работы иммунитета и клеточная иммунотерапия [14]. Однако иммунотерапия является действенным дополнением к основному виду лечения (хирургическое вмешательство или химиотерапия), она существенно повышает шансы на успешную ремиссию или выздоровление, ее не рекомендуется применять отдельно, вне комплекса с другими эффективными методами борьбы с раком [15].

Одним из новейших достижений этой области науки является инновационная терапия опухоль-специфическими Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR-T клеточная терапия) [27]. Ее используют при лечении таких онкологических заболеваний как, острый лимфобластный лейкоз и некоторые виды лимфом. В первый раз CAR-T клеточная терапия была одобрена в 2017 году, это перспективное направление очень быстро развивается, и на данный момент существует уже несколько ее вариантов. Такой разновидности иммунотерапии пророчат лидирующее место в лечении онкологии будущего. В основном метод применяют при наличии злокачественных опухолей у пациентов, если отсутствует эффективность других форм лечения [16].

#### **Описание метода.**

CAR-T клеточная терапия или терапия Т-лимфоцитами, экспрессирующими химерный антигенный рецептор (chimeric antigen receptor of T-cells) – одна из форма адаптивной иммунотерапии, являющейся прогрессивной методикой лечения некоторых онкологических заболеваний [9]. Ее основа – извлечение у человека Т-лимфоцитов, клеток, которые служат основным эффектором клеточного иммунитета, с последующим их генетическим преобразованием (введением искусственной ДНК) для того, чтобы они приобрели противоопухолевые свойства и смогли эффективней распознавать и уничтожать раковые клетки. В последующем модифицированные Т-лимфоциты вновь внедряют в организм больного человека; то есть адаптивная иммунотерапия базируется на изменении соотношения клеток злокачественного новообразования и клеток, способных результативно их ликвидировать [3]. В результате модификации на поверхности иммунных клеток вместо привычных белков-рецепторов, появляются новые – химерные антигенные рецепторы (CAR), они могут с большой точностью распознавать опухолевые клетки, при этом внедрение этих специфических рецепторов не блокирует активность и способность лимфоцитов разрушать антиген на протяжении многих недель, за которые иммунные клетки

смогут дать оперативный ответ патологическому новообразованию [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Данная методика является еще совсем новым ответвлением иммунотерапии, поэтому она находится в процессе активного изучения и улучшения технологии проведения. В связи с коротким сроком ее использования, она имеет множество недостатков и побочных эффектов, однако ее называют перспективной и подающей надежды, уже сейчас она достигает беспрецедентных успехов в эксплуатации при лечении онкогематологических заболеваний [5].

Еще одно направление в этой сфере, над которым работает огромное количество ученых – это лечение солидных опухолей, пока эффективность использования CAR-T терапии при воздействии на них во многом снижена, так как преобладает токсический эффект на организм. В дальнейшем необходимо модифицировать не только строение химерного рецептора, но и включить в использование как можно больше веществ, выделяемых генетически измененными лимфоцитами, сделать их более безопасными и надежными в использовании [5]

#### **Область применения.**

CAR-T клеточная терапия сейчас применяется для лечения лишь некоторых онкологических заболеваний ввиду своих специфических свойств и негативных побочных эффектов [5]. Проведено более 500 зарегистрированных клинических экспериментов, в основном в США и Китае; Так исследование CD19 CAR T-клеток продемонстрировало высокую эффективность при лечении таких онкогематологических болезней как, хронический лимфолейкоз (ХЛ), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) и неходжкинские лимфомы (НХЛ) (лимфома Беркитта, первичная эффузионная лимфома, диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома и другие ее виды) [9].

Получены первые результаты исследований при лечении ВСМА-CAR-T клеточной терапией (B cell maturation antigen или антиген созревания В-лимфоцитов) раковых больных с множественной миеломой, которая является одним из хронических неизлечимых заболеваний. Эта методика в лечении данного заболевания инновационная, лишь в 2021-2022 годах были одобрены два препарата, связанные с технологией CAR-T клеток, для назначения пациентам с рецидивным и рефрактерным течением (течение болезни, при котором ремиссия не получается достигнуть, так как раковые клетки остаются нейтральны к лечению, не реагируют на него) множественной миеломы: идекабтаген виклейсел (idecel) и цилтакабтаген аутолейсел (cilta-cel) [6].

Различные группы ученых начинают исследования воздействия генетически модифицированных Т-лимфоцитов с химерным антигенным рецептором на лимфому Ходжкина (ЛХ) или лимфогранулематоз – это В-клеточное злокачественное лимфопролиферативное заболевание [7]. По результатам исследований, проводимых на базе Многопрофильного онкологического центра Лайнберга при Университете Северной Каролины и Бэйлорского медицинского колледжа в Хьюстоне, клиническое применение CAR-T клеток на пациентах с рецидивами или с устойчивым типом лимфомы Ходжкина привело к ремиссии большинства пациентов, к тому же почти все больные показали улучшение жизненно-важных показателей [8].

Активно ведутся эксперименты и с лечением солидных опухолей (например, глиобластома, нейробластома, HER2-позитивная саркома) [9]. К сожалению, данные виды новообразований проявляют меньшую реакцию на воздействие модифицированными лимфоцитами [5].

#### **Технология.**

Иммунная система – неотъемлемая часть здорового человеческого организма; именно от ее работоспособности, активности и степени реактивности зависит эффективность ответа на чужеродный патогенный антиген (например, на биологически активные вещества, выделяющиеся в процессе жизнедеятельности вирусов, бактерий или паразитов). К опасным для организма антигенам относятся также и специфические вещества, способные вызвать иммунную реакцию, которые выделяются опухолевыми клетками [17].

Известно, что при появлении злокачественного новообразования лимфоциты могут распознавать и реагировать на этот патогенный процесс. Можно выделить целых три функции иммунной системы во время противодействия распространению метастаз и уничтожения опухолевых клеток. Во-первых, она защищает организм от вирусов, которые индуцируют проявление опухоли (а это такие вирусы как, вирус папилломы человека, герпес-вирус Эпштейна-Барр, вирусы гепатита В или С и так далее), замедляя их распространение или вовсе не давая им достигнуть своей цели. Во-вторых, клетки иммунной системы могут быстро устранить начавшийся воспалительный очаг, тем самым они уничтожают благоприятную среду для размножения и пролиферации зловредных раковых клеток. Третье и самое основное – лимфоциты могут распознавать и уничтожать непосредственно опухолевые клетки, однако при ослабленности организма различными факторами (например, наличие вируса иммунодефицита человека, недавно перенесенная трансплантация органа или тканей – вследствие искусственного понижения ответной реакции организма на чужеродный материал), а иногда и в относительно здоровом теле

клетки иммунной системы подавляются при возникновении новообразования, так как оно обладает специфичными свойствами, угнетающими активность таких клеток [10]. В самом иммуноредактировании выделяют три стадии: элиминация, равновесие и ускользание. Третья фаза наступает тогда, когда лимфоциты не могут сдерживать разрастание метастаз, и опухоль становится клинически очевидной и заметной при обследованиях [18].

Иммунотерапия при онкологических заболеваниях сейчас является стратегически важным, прогрессивным и перспективным направлением в медицине будущего. Отраслью этой науки выделяют CAR-T клеточную терапию. В настоящее время CD19 и BCMA являются наиболее распространенными мишенями для генномодифицированных Т-лимфоцитов [25].

На мембране клетках человека расположен специфический комплекс белков – молекулы главного комплекса гистосовместимости 1-го класса (МНС-I или major histocompatibility complex), еще его называют «молекулярным паспортом» клетки, его функция состоит в том, чтобы клетки могли отличать свое от чужого посредством «выпячивания» на поверхности мембраны фрагментов пептидов, случайно захваченных самой клеткой [3]. Стартом специфического иммунного ответа является захват опухолевых антигенов антигенпредставляющими клетками (дифферон макрофагов, активированные В-лимфоциты и многие другие клетки), они имеют главный комплекс гистосовместимости 2-го класса (МНС-II) и способность к поглощению чужеродных клеток (фагоцитоз). Части мертвых опухолевых клеток захватом поглощаются антигенпредставляющими клетками, затем вследствие выделения антигенной детерминанты, которая соединяется с МНС-II и вместе с ним экспрессируется на поверхности мембраны захватившей клетки для дальнейшего взаимодействия с Т-хелперами и Т-супрессорами [3].

Доступные в настоящее время CAR T-клеточные методы лечения подбираются для каждого отдельного пациента. Их получают путем сбора Т-клеток у пациента и реинжиниринга их в лаборатории для получения на их поверхности белков, называемых химерными антигенными рецепторами, или CARs. CAR распознают и связываются со специфическими белками, или антигенами, на поверхности раковых клеток [26]. Фрагмент вне клетки представляет собой scFv-фрагмент антитела, а часть, которая находится в клетке, является фрагментом Т-клеточного рецептора. Функция первого – распознать заданную мишень, а конкретно опухолевую клетку, второй части – активировать лимфоцит, не угнетая его функций.

CAR-T клетки могут получать двумя способами: *in vivo/in situ* и *in vitro*.

В первом случае в организм человека вводят специальные наночастицы (один тип кодирует мышинный 194-1BBz CAR, а другой – гиперактивную iPB7-транспозазу) в кровь, они захватываются путем эндоцитоза Т-лимфоцитами и заставляют их экспрессировать химерный антиген, затем клетки иммунной системы превращаются в модифицированные CAR-T клетки. Однако такой способ относительно новый, и еще не используется на людях, первое клиническое исследование было проведено на мышинной модели В-клеточного острого лимфобластного лейкоза, результаты показали положительный результат, поэтому их планируют ввести в практику, но позже, после продолжительного этапа клинических испытаний [11].

Второй способ более распространенный и используемый в реальной практике. Метод «в пробирке» используется врачами для лечения пациентов и учеными в клинических испытаниях. Т- лимфоциты CD-8 извлекаются из организма человека, в обычных условиях им необходимо сильный главный комплекс гистосовместимости 2-го класса на поверхности мембраны, однако при патологиях, а в частности при опухолях, активность МНС зачастую снижена [19]. Но при их генной реконструкции этот недостаток устраняется химерным антигеном с высокой заданной специфичностью, не нуждаясь в молекулах комплекса гистосовместимости 1-го класса. Из-за этого действие CAR-T клеток распространяется только против поверхностных антигенов злокачественного образования (CD-19, CD-20, CD-22, CD-30, CD-138, BCMA, CLL-1), к тому же такие клетки могут распознавать антигены небелковой природы. Технология заключается из нескольких этапов: первый этап – Т-лимфоциты собирают из взятой крови с помощью лейкафереза с последующим аферезом, второй этап – трансдуцирование клеток векторами генов загрузки CAR, введенными искусственно, заключительный этап – пролиферация модифицированных лимфоцитов, их очистка и тщательная проверка перед инфузией обратно в кровь пациенту [3].

### **Преимущества метода.**

Несмотря на сравнительно небольшую базу данных с клиническими исследованиями, уже сейчас можно выделить несомненные достоинства метода CAR-T клеточной терапии по сравнению с действием аутологичных иммунных клеток.

CAR-T клетки обладают высокой специфичностью к распознаванию опухолевых клеток по сравнению с обычными, негенномодифицированными Т-лимфоцитами, вследствие этого повышается эффективность усиленного уничтожения злокачественных новообразований [20].

Отмечено колоссальное возрастание числа ремиссий и положительных изменений при агрессивных лимфомах. Мы говорим не о 2-3-х процентах пациентов с улучшениями, а о

десятикратном росте частоте выздоровления и ремиссии при данном онкологическом заболевании. К тому же показатель смертности от него снизился примерно на 70 процентов, что поистине является прорывом в противоонкологической терапии [21].

Главным преимуществом Т-лимфоцитов с химерным антигенным рецептором является то, что им для распознавания чужеродных опухолевых антигенов, не обязательно наличие главного комплекса гистосовместимости, а также они могут распознавать патогенную клетку путем узнавания небелковых рецепторов. Уничтожение опухолевых клеток при таком методе осуществляется посредством цитотоксических эффекторных механизмов [22].

Внедрение дополнительных компонентов в структуру антигенного распознавателя (в случае CAR-T клеток – химерного) позволяет увеличить стабильность иммунного ответа Т-лимфоцитов и процессов жизнедеятельности с продолжительностью жизни у таких клеток. Вместе с введением новых фрагментов растет и индекс показателя синтеза цитокинов, которые стимулируют иммунный ответ [3].

Все эти сведения позволяют выделить CAR-T методику как прогрессивную и перспективную технологию лечения онкологических заболеваний, которая в ближайшем будущем войдет в линию лидеров препаратов, использующих в борьбе со страшным приговором для любого человека – раком.

#### **Недостатки метода.**

Несмотря на очевидные преимущества метода CAR-T клеточной терапии, приведенные выше, такая технология имеет и свои недостатки – недоработки в виду новизны введения данного лечения и отсутствия достаточных знаний по теории с практикой. Ведутся активные клинические испытания для повышения безопасности и эффективности метода.

Основными осложнениями являются следующие проявления: нейротоксичность, В-лимфопения и так называемый синдром цитокинического шторма [21].

Одной из самых главных опасностей в использовании иммунотерапии Т-лимфоцитами с химерным рецептором на данный момент предстает высокая токсичность таких клеток, влекущая за собой и неврологическую симптоматику, а также гипертермию, гипотензию, учащенное сердцебиение, большую нагрузку на сердце и внутренние органы, нарушение их функций. Но более опасны именно неврологические проявления – судорожные сокращения, энцефалопатия, нарушение когнитивных функций, и кроме того – отек головного мозга [24].

В-лимфопения также довольно частый негативный побочный эффект от лечения. В-лимфопения характеризуется уничтожением В-лимфоцитов, недостаточность в этом типе иммунных клеток провоцирует гипогаммаглобулинемию. Но в сравнении с другими патогенными явлениями этот синдром легко можно скорректировать введением



иммуноглобулинов, состояние пациента при этом относительно просто выравнивается до стандартных, нормальных показателей [21].

Синдром выброса цитокинов довольно распространен при лечении пациентов модифицированными Т-лимфоцитами. Риск развития тяжелой степени такого синдрома составляет около 25 процентов, у больных развивается тяжелая лихорадка, температура при этом поднимается достаточно высоко – выше отметки в 39 градусов Цельсия, подскакивает артериальное давление, в самом крайнем случае развивается шок с полиорганной дисфункцией, но такое случается очень редко [23].

Нельзя не упомянуть и еще один существенный недостаток лечения CAR-T клетками для самих больных – их слишком высокая стоимость для среднестатистического человека.

### **Заключение.**

Итак, CAR-T клеточная терапия является поистине перспективным методом лечения некоторых тяжелых онкологических заболеваний (конкретно – острого лимфобластного лейкоза, некоторых видов неходжинских лимфом), противодействие другим опухолям находится в стадии активной модерации и модификации, но первые клинические испытания уже показывают положительные результаты (например, лечение лимфомы Ходжкина или лимфогранулематоза и солидных опухолей). Методика базируется на изъятии Т-лимфоцитов, иммунных клеток человека, создающих клеточный иммунитет, их генном изменении (вживлении специфического химерного антигенного рецептора, способного более эффективно распознавать антиген раковых клеток, не нуждающегося в главном комплексе гистосовместимости (МНС)) и обратным введением их в организм больного. Есть и другой метод – *in situ*, то есть в организм пациента вводят специальные наночастицы, которые впоследствии захватываются аутологичными Т-лимфоцитами, и они превращаются в CAR Т-лимфоциты. Стоит сказать, что первый метод применяется на практике гораздо чаще второго, последний находится на стадии разработки и испытаний его показателей вживляемости.

Коэффициент полезности данной технологии довольно высок и показывает положительные результаты на практике – существенно повышается число ремиссий и излечения от опухолевых заболеваний, увеличивается процентное содержание выживаемости среди больных. В общем, Т-лимфоциты активнее распознают патогенные антигены, выделяемые злокачественными новообразованиями, и более плодотворно уничтожают их. Однако негативные аспекты имеют место быть, пока свое влияние имеют множество опасных побочных эффектов – такие как, высокая нейротоксичность, В-лимфопения, синдром цитокинического шторма и высокая стоимость проведения лечения

CAR-T клетками/их недоступность для широкого спектра опухолевых пациентов. Поэтому иммунная клеточная терапия пока остается на стадии клинических испытаний и поэтапного введения в обычную медицинскую практику. Но по прогнозам ученых, совсем скоро CAR-T клеточная терапия будет успешно справляться с лечением больных с онкологическими заболеваниями, расширит свой спектр действия, безопасность и эффективность такой терапии возрастет, а негативные побочные эффекты будут преодолены.

### Список использованной литературы

1. Голивец, Т. П. Анализ мировых и российских тенденций онкологической заболеваемости в XXI веке / Т. П. Голивец, Б. С. Коваленко // Сетевой журнал «Научный результат». 2015. Т. 1. № 4(6). С. 2.
2. Моисеенко, В.М. История иммунотерапии рака / В. М. Моисеенко, Н. М. Волков // Практическая онкология. 2016. Т. 17. № 2. С. 54.
3. Павлова, В.Ю. Биотехнология CAR-T и новые возможности лечения опухолевых заболеваний / В. Ю. Павлова, Е.С. Ливадный // Клиническая онкогематология. 2021. 14[1]:149-156.
4. Горчаков, А.А. Химерные антигенные рецепторы для адаптивной Т-клеточной терапии / А. А. Горчаков, С.В. Кулемзин, О.Ю. Волкова, К. О. Баранов, С.В. Гусельников, А.М. Сократян, В. В. Кузнецова, А.В. Таранин // Материалы конференции «Отечественные противоопухолевые препараты». 2016. Т. 15. № 1. С. 25–26.
5. Ершов, А.В. Новейшие тенденции в совершенствовании CAR-T-клеточной терапии: от лейкозов к солидным злокачественным новообразованиям / А. В. Ершов, Г. В. Демьянов, Д. А. Насруллаева, Е.Р Радкевич, В. Т. Долгих, Н.В. Сидорова, Т.Т. Валиев, М.М. Ефимова, Е.Б. Мачнева, К.И. Киргизов, М.В. Киселевский, З.Ш. Манасова // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2021. Т. 8. С. 86.
6. Семочкин, С.В. CAR T-клеточная терапия множественной миеломы по материалам конгрессов ASH-2021 и ASCO-2022 / С. В. Семочкин // Клиническая онкогематология. 2023. 16(1):1-13.
7. Общероссийский национальный союз "Ассоциация онкологов России". Лимфома Ходжкина / Общероссийский национальный союз "Ассоциация онкологов России", региональная общественная организация "Общество онкогематологов", некоммерческое партнерство содействия развитию гематологии и трансплантологии костного мозга "Национальное гематологическое общество", региональная общественная организация Национальное общество детских гематологов и онкологов // Клинические рекомендации. 2020. № 17/2-3-4. С. 7.
8. Аджиева, А. CAR-T лечит лимфому Ходжкина / Аджиева А. // Научно-популярный журнал «Вечная молодость». 2020. С. 1–3.
9. Кувшинов, А.Ю. Современные представления о CAR-T клеточной терапии / Кувшинов А. Ю., Волошин С. В., Кузяева А. А., Шуваев В. А., Михалева М. А., Мартынкевич И. С., Четкин А. В., Бессмельцев С. С. // Вестник гематологии. 2019. Т. 15. № 2. С. 4–11.
10. Кадагидзе, З.Г. Иммунная система и рак / З.Г. Кадагидзе, А. И. Черткова // Практическая онкология. 2016. Т. 17. № 2. С. 63.
11. Глуханюк, Е. CAR-T-клетки, получаемые in situ (in vivo), — путь к удешевлению и широкодоступности технологии? / Е. Глуханюк, А. Панов // Биомолекула. 2017. С. 1–5.
12. Копосов, П. Методы лечения рака / П. Копосов // Статьи врачей клиники ЕМС о заболевании, диагностике и лечении. 2015. С. 1–2.

13. Козлов, И.Г. Иммуноterapia: вчера, сегодня и завтра / И. Г. Козлов, М. А. Тимаков // Педиатрия. 2009. Т. 87. № 4. С. 140.
14. Непомнящих, Т.С. Краткий обзор клинических испытаний средств иммунотерапии онкологических заболеваний / Т. С. Непомнящих, Антонец Д.В., Максютов Р.А // Медицинская иммунология. 2017. Т. 19. № 2, С. 127–144.
15. Дядина, К.С. Перспективы иммунотерапии гнойно-воспалительных заболеваний / К.С. Дядина, А.М. Земсков, Т.А. Бережнова, М.Д. Михайлова, В.А. Земскова, Г.В. Добросоцких // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №2. С. 82.
16. Добренков, К.В. Инновационные достижения в области онкологии / К. В. Добренков // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2017. Т. 4. С. 11–13.
17. Цыган, В.Н. Иммуная система против рака / В.Н. Цыган // В помощь лектору. 2004. Т. 3. С. 68.
18. Беляев, Н.Н. Иммунорегуляторные клетки как потенциальные биомаркеры рака / Н. Н. Беляев, Ю. В. Перфильева, Е.О. Остапчук, В. А. Абрамова, Н. Абдолла // Вестник. 2016. № 3. С. 185.
19. Кузнецова, С.А. Характеристика цитогенетических и молекулярно-генетических нарушений гена СИТА у пациентов с первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомой / С. А. Кузнецова, В. Л. Сурин, Я.К. Мангасарова, Т. Ю. Новикова, Л.А. Гребенюк, А.У. Магомедова, С.К. Кравченко, О.С. Пшеничникова, А.М. Сергеева, Т.Н. Обухова // Клиническая онкогематология. 2021. 14[2]:173-8. С. 173.
20. Омеляновский, В.В. Регистрация первых CAR-T технологий в мире: уроки для России / В.В. Омеляновский, Т. П. Безденежных, Т.С. Тепцова, Н.З. Мусина, Л.С. Мельникова // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2020. № 2(40). С. 18-20.
21. Штыров, Е.М. CAR-T клеточная терапия как современный метод лечения онкологических заболеваний / Е.М. Штыров, Р.А. Зотов, А.В. Лапштаева // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. С. 3-4.
22. Грибкова, И.В. CAR T-клетки для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза: обзор литературы / И.В. Грибкова, А.А. Завьялов // Клиническая онкогематология. 2021. 14[2]:225-30. С. 226.
23. Щекина, А.Е. Осложнения после терапии Т-лимфоцитами с химерным антигенным рецептором у взрослых / А.Е. Щекина, Г.М. Галстян, О.А. Гаврилина, З.Т. Фидарова, В.В. Троицкая, В.А. Васильева, Е.Н. Паровичникова, М.А. Масчан // Gene and cellular therapy. 2021. Т. 10. С. 110.
24. Щапкова, М.М. Лечение онкологических заболеваний с помощью Т-клеточной терапии / М.М. Щапкова, В.А. Кондрашов, М.Г. Пугачева // Science time. 2020. С. 19.
25. Zhang X, Zhu L, Zhang H, Chen S, Xiao Y. CAR-T Cell Therapy in Hematological Malignancies: Current Opportunities and Challenges. Front Immunol. 2022. P. 1-2.
26. National Cancer Institute / CAR-T Cells: Engineering Patients' Immune Cells to Treat Their Cancers // Cancer Treatment. 2022. P. 1-2.
27. Brudno JN, Kochenderfer JN. Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management. Blood Rev. 2019. P. 45-55.

#### Сведения об авторах статьи:

**Пономарева Марина Александровна** - студент Л-109Б группы Лечебного факультета очной формы обучения ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3, e-mail: [marina-ponomareva-2004@mail.ru](mailto:marina-ponomareva-2004@mail.ru)

**Корытина Гульназ Фаритовна** - д.б.н., профессор кафедры биологии ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3, e-mail: [guly\\_kory@mail.ru](mailto:guly_kory@mail.ru)

УДК617.731-007.23

Сайтова Д. Э., Гуламанова Г. А.

## РОЛЬ МУТАЦИЙ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК В РАЗВИТИИ ОПТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ ЛЕБЕРА.

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

В данной статье рассмотрена роль мутаций митохондриальной ДНК в развитии орфанного заболевания - атрофии зрительных нервов Лебера. Болезнь Лебера распространена среди людей возрастной категории от 18–35 лет.

**Ключевые слова:** Мутационные изменения, атрофия зрительного нерва Лебера, митохондриальная ДНК, орфанное заболевание, мутации: m.11778G> A, m.3460G> A, m.14484T> C.

Saitova D.E., Gulamanova G.A.

## THE ROLE OF MITOCHONDRIAL DNA MUTATIONS IN THE DEVELOPMENT OF LEBER'S OPTIC NEUROPATHY.

Bashkir State Medical University, Ufa

This article examines the role of mitochondrial DNA mutations in the development of orphan disease - atrophy of the optic nerves of Leber. Leber's disease is common among people aged 18-35 years.

**Key words:** Mutational changes, Leber optic nerve atrophy, mitochondrial DNA, orphan disease, mutations: m.11778G>A, m.3460G>A, m.14484T>C.

**Актуальность исследования** связана с необходимостью изучить мутации мтДНК орфанного заболевания Лебера, которое проявляется острым или подострым двусторонним медленным снижением остроты центрального зрения вследствие атрофии зрительных нервов.

**Цель работы:** изучить мутации, вызывающие оптическую нейропатию Лебера.

**Материал и методы:** исследование проводится на основе анализа литературных источников, включая работы иностранных авторов, посвященные данной теме.

**Результаты и обсуждения:** существует 4 типа оптической нейропатии: аутосомно-доминантная, аутосомно-рецессивная, X-сцепленная и наследственная. [10]. Наследственная оптическая нейропатия Лебера приводит к наиболее тяжелому течению заболевания. Изучение мутаций, которые приводят к наследственной оптической нейропатии Лебера помогает в развитии понимания природы заболевания и в его генной терапии.

Атрофия зрительного нерва Лебера(LHON) является орфанной болезнью. Ее частота встречаемости варьируется от 1:31 000 до 1:55000 человек [1,6]. При этом женщины болеют в 4–5 раз реже, чем мужчины, что обуславливается действием модифицирующего гена, который сцеплен с 21 хромосомой [6].

Оптическая нейропатия Лебера – наследственное митохондриальное заболевание, при котором повреждаются ганглиозные клетки сетчатки глаза и их аксоны, приводящее к потере

зрения. Слепота происходит последовательно: сначала поражается один глаз, а через несколько месяцев второй. Ухудшение зрения может сопровождаться незначительными неврологическими симптомами, такими как постуральный тремор, полиневропатия, неспецифическая миопатия, рассеянный склероз [7].

На сегодняшний день выявлено 26 генетических мутаций митохондриальной ДНК, которые могут привести к развитию болезни Лебера. Однако наиболее частыми мутациями мт-ДНК, вызывающими LHON, являются точечные мутации: 11778G>A, 3460G>A и 14484T>C [3,4].

Мутация 11778G>A приводит к замене аргинина на гистидин в позиции 340 4-й субъединицы комплекса NADH-дегидрогеназы и обнаруживается у 70% пациентов с болезнью Лебера. Мутация 3460G>A приводит к замене аланина на треонин в 52-м кодоне 1-й субъединицы комплекса. При мутации 14484T>C метионин заменяется на валин в 64-м кодоне 6-й субъединицы комплекса [9].

Возникшие мутации в генах MT-ND4, MT-ND1 и MT-ND6, участвующих в комплексе дыхательной цепи и кодирующих белки мт-ДНК, приводят к нарушению митохондриальной функции, что является причиной смерти клеток сетчатки глаза и зрительного нерва.

Известно, что мутация m.11778G>A чаще всего является наиболее распространенной и связана с наиболее тяжелым течением заболевания. Мутация m.3460G>A связана с более умеренным течением заболевания, а мутация m.14484T>C - с наиболее легким течением [4].

Мутация в ND4 является причиной большинства случаев оптической нейропатии Лебера, что составляет около 70% в Европе и Северной Америке и от 80 до 85% в Азии. Спектр мутаций мтДНК, связанных с LHON в России, аналогичен спектру мутаций в Европе и Северной Америке.

В России наиболее распространенными мутациями, вызывающими наследственную атрофию зрительного нерва Лебера, являются мутация m.11778G>A (77,3% случаев), мутация m.3460 G>A (15,9% случаев) и мутация m.14484T>C (6,8% случаев) [2].

В Юго-Западном Онтарио наследственная оптическая нейропатия Лебера выявлена у 45 пациентов. Наиболее частыми мутациями болезни Лебера являются точечные мутации: m.14484T> C в 48,9%, m.11778G> A в 44,4% и m.3460G> A-6,7% случаях [11].

В Англии у 2186 пациентов с LHON наиболее частыми мутациями митохондриальной ДНК являются точечные мутации: m.11778G> A в 66,5%; m.3460G> A в 15% и m.14484T> C в 11% случаях [12].

Все эти точечные мутации в митохондриальной ДНК передаются только от матери детям, больной мужчина не передает их, поскольку при оплодотворении митохондрия из сперматозоида не попадает в яйцеклетку.

Известно, что наследственная атрофия зрительного нерва Лебера имеет неполную пенетрантность, которая зависит от конкретной мутации. Например, мутация m.11778G>A обычно приводит к более высокой пенетрантности (до 50%), чем мутации m.3460G>A и m.14484T>C (пенетрантность около 10-15%).

Однако пенетрантность может варьироваться в зависимости от других факторов, таких как возраст начала заболевания, наличие других мутаций в мт-ДНК и пол: проявление наследственной атрофии зрительного нерва у мужчин составляет до 50 процентов, а у женщин до 10 процентов [5].

Также существуют внешние воздействия, повышающие пенетрантность мутации гена, вызывающего данное заболевание, к ним относятся: употребление алкоголя, курение, некоторые лекарства, стрессовые ситуации, токсические вещества и т. д.

Для генетической диагностики оптической нейропатии Лебера используются различные методы, включая полимеразную цепную реакцию (ПЦР), секвенирование ДНК и другие. Эти методы позволяют выявить наличие мутаций в генах, связанных с болезнью Лебера, и определить тип и степень наследования заболевания. Кроме того, для диагностики наследственной атрофии зрительного нерва могут использоваться и другие методы, такие как электрофизиологические исследования, которые позволяют оценить поражение зрительной функции.

В настоящее время оптическая нейропатия Лебера не имеет лечения. Ученые многих стран проводят исследования в области генной терапии с использованием аденоассоциированного вируса, экспрессирующего нормальную комплементарную ДНК МТ-ND4 [8].

Болезнь Лебера имеет неполную пенетрантность, поэтому врачи рекомендуют исключать воздействие негативных факторов, которые увеличивают мутацию генов данного заболевания.

Заключение и выводы: мы изучили мутации митохондриальной ДНК, вызывающие орфанное заболевание- атрофию зрительных нервов Лебера, которое наследуется от матери всем детям и приводит к быстрой потере зрения и выяснили, что чаще всего встречаются точечные мутации: m.11778G>A , m.3460G>A, m.14484T>C.

На сегодняшний день лечения не существует, однако ежегодно проводятся исследования в генной терапии, в рамках которой изучаются введения здоровых копий

поврежденных генов в ткани глаза при помощи вирусных векторов (AAV), которые способны замедлить прогрессирование данной болезни.

### Список использованной литературы

1. Краткое издание «Офтальмология» // Аветисова С. Э., Егорова Е.А., Мошетовой Л.К, Нероева В. В., Тахчиди Х. П. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014, - С.449-453.
2. Повалко Н.Б.Атрофия зрительных нервов Лебера: молекулярно-генетический и клинический анализ у российских больных // автореферат, дис. кан. наук. – М., РГМУ, 2006. 16с.
3. Энциклопедия заболеваний Всероссийского общества орфанных заболеваний: Атрофия зрительных нервов Лебера. URL: <https://www.rare-diseases.ru/rare-diseases/encyclopediadiseases/125-2010-07-03-18-31-09> (дата обращения: 20.04.2023).
4. K. Huoponen. Leber hereditary optic neuropathy: clinical and molecular genetic findings // Neurogenetics. 2001 Jul;3(3):119-25.
5. B. Mascialino, M. Leinonen, T. Meier. Meta-analysis of the prevalence of Leber hereditary optic neuropathy mtDNA mutations in Europe // Eur J Ophthalmol. 2012 May-Jun;22(3):461-5.
6. L.K.Sharma, J. Lu, Y Bai. Mitochondrial Respiratory Complex I: Structure, Function and Implication in Human Diseases // Curr Med Chem. 2009;16(10):1266-77.
7. E.K.Nikoskelainen, R.J. Martilla, K. Houponen et al. Leber's "plus": neurological abnormalities in patients with Leber's hereditary optic neuropathy // Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 1995. V. 59, 160.
8. W. Feuer, J. Schiffman, J. Davis et al. Gene Therapy for Leber Hereditary Optic Neuropathy: Initial Results Ophthalmology. 2016;123(3):558-70.
9. Patrushev M, Kamenski P, Mazunin I. Mutations in mitochondrial DNA and approaches for their correction. Biochemistry (Moscow) 2014; 79(11): 1151–60.
10. Yu-Wai-Man P., Griffiths P.G., Hudson G., Chinnery P.F. Inherited mitochondrial optic neuropathies. J Med Genet 2009; 46: 145—158.
11. Heather M McDonald et al. Can J Neurol Sci. « Leber Hereditary Optic Neuropathy in Southwestern Ontario»- 2022; 1-2.
12. A. Rocatcher, V. Desquiret-Dumas, M. Charif, M. Ferré, Ph. Gohier, D. Mirebeau-Prunier, Chr. Verny, D. Milea, G. Lenaers; D. Bonneau, P. Reynier, P. Amati-Bonneau. Published by Oxford University Press on behalf of the Guarantors of Brain. «The top 10 most frequently involved genes in hereditary optic neuropathies in 2186 probands». 13.02.2023, 1-2.

### Сведения об авторе статьи:

**Саитова Динара Эдуардовна**- студентка 1 курса лечебного факультета Башкирского государственного медицинского университета, г.Уфа, ул. Ленина, 3.  
E-mail: [lady.sai@icloud.com](mailto:lady.sai@icloud.com)

UDC 575.164

Singh Shreya, Viktorova T. V.

**REVIEW ARTICLE: GENETIC AETIOLOGY OF AUTISM SPECTRUM DISORDER WITH MAIN REFERENCE TO THE PTCHD1 GENE OF THE X CHROMOSOME**

Bashkir State Medical University, Ufa

The aim of the study was to detect the genetic mutation of the PTCHD1 (patched related) gene of the X chromosome, its effect on the Autism Spectrum Disorder (ASD) and its physiological implications. The object of the study was the PTCHD1 gene and its mutations in two groups: a control group and a group with ASD affected patients (case group), involving 994 ASD patients and 1035 of the control group (Bàrbara Torrico’s experiment, March 2015). The experiment involved two stages, investigating the Single Nuclear Polymorphism (SNP) mutations. It was found that the SNP mutations occurred at 5’ region of the gene and hence affected the transcription activity in multiple ASD patients. In others (3 of the ASD patients) it was found that a rare duplication of 27 base pairs (bp) occurred at the promoter (5’) region and hence affected the transcription of the gene.

The conclusion of the study is that mutations of either SNP type or of duplication type occurring at the 5’ flank of the PTCHD1 gene have significant contributions in the occurrence of ASD.

**Key words:** Autism Spectrum Disorder, PTCHD1 gene, Single Nuclear Polymorphism mutation, Transcription activity, Duplication.

**Relevanc.** Most of the data present today about ASD has no significant role in its curing. However pin pointing the exact location of the genetic mutation and the type can have numerous impacts on the current diagnostic methods and even cure. Knowing the exact gene can help open up numerous possibilities to cure the patient. It could maybe on day lead to gene therapy (vector or non vector mediated) of the patients. Furthermore, this study helps prove the involvement of PTCHD1 gene in ASD.

**Goal of the work.** The goal of the work was to understand the mutation of the PTCHD1 gene and its implications on the physiology of the human body.

**Materials and methods.**

Comparative analysis between a group of people affected by ASD and the control group. The study contained a pooled sample of 994 ASD patients and 1035 people in the control group. The people were of European origin (Spanish, Dutch, German, Italian) (Table 1.)

Table 1

ORIGIN	SPANISH (%M)	DUTCH (%M)	GERMAN (%M)	ITALIAN (%M)
CASES	315 (88)	247 (78)	202 (90)	230 (82)
CONTROL	378 (88)	269 (78)	213 (90)	175 (81)

%M indicated the percentage of male population



Out of the pooled sample a discovery sample was screened out, in which analysis of the 28 SNPs, located upstream to the promoter region were analysed.

The discovery sample consisted of 270 Spanish, 247 Dutch, and 78 German patients. And 320 Spanish, 269 Dutch, and 82 German controls.

Table2

ORIGIN	SPANISH (%M)	DUTCH (%M)	GERMAN (%M)	ITALIAN (%M)
CASE	270 (88)	247 (78)	78 (89)	-
CONTROL	320 (88)	269 (78)	82 (89)	-

%M indicates the percentage of male population

The SNPs were extensively studied for mutations contributing to ASD. It was found that a SNP rs7052177 had large contributions to the occurrence of ASD.

The DNA for the testings was extracted either through their peripheral blood or saliva as an alternative and the sequence of the promoter and the region upstream of the transcription site were analysed for mutations.

**Results and discussion.**

1. After analysing the DNA sequence of 595 ASD patients and 671 controls, it was found that in multiple cases mutations in the 28 SNPs were associated with ASD. In some rare cases (3 ASD patients) a duplication of 27 bp occurred in the promoter region of the PTCHD1 gene, which significantly reduced the transcription activity (26%), as along the duplicated region three promotor binding site were found, and as a result of the duplication the gene expression reduced, hence causing multiple traits of ASD.
2. Three transcription binding site were found along the promotor region for the proteins: ZNF354C, ZBTB14, TEAD2.
3. The PTCHD1 gene has a significant contribution in the Hedgehog signalling pathway, which plays a crucial role in the development of the brain in the embryological stage, particularly the cerebellum, hence leading to cerebellar dysfunction, which causes multiple symptoms of ASD, like improper speech, repetitive behaviour and more. The mutations caused in the gene inhibit its activity and hence the Hedgehog Signalling pathway, leading to improper brain development and hence ASD.
4. The PTCHD1 gene lie on the X chromosome, which explains the 4-5:1 affected male to female ratio.

**Conclusions.**

1-2% of the patients with ASD had a mutation in their PTCHD1 gene, resulting in the interruption of the hedgehog pathway during embryonic development, and hence causing ASD neurological disorders.

The study supports the role of X linked PTCHD1 gene in Autism Spectrum Disorder.

**Note:** All the above information are in reference to the studies conducted by Bàrbara Torrico, et. Al. 2015. This is strictly a review article.

### References

1. Torrico, B., Fernández-Castillo, N., Hervás, A., Milà, M., Salgado, M., Rueda, I., Buitelaar, J.K., Rommelse, N., Oerlemans, A.M., Bralten, J. and Freitag, C.M., 2015. Contribution of common and rare variants of the PTCHD1 gene to autism spectrum disorders and intellectual disability. *European Journal of Human Genetics*, 23(12), pp.1694–1701.
2. Pastore, S.F., Ko, S.Y., Frankland, P.W., Hamel, P.A. and Vincent, J.B., 2022. PTCHD1: identification and neurodevelopmental contributions of an autism spectrum disorder and intellectual disability susceptibility gene. *Genes*, 13(3), p.527.
3. Wiśniowiecka-Kowalnik, B. and Nowakowska, B.A., 2019. Genetics and epigenetics of autism spectrum disorder—current evidence in the field. *Journal of applied genetics*, 60, pp.37-47.
4. Elsabbagh, M., Divan, G., Koh, Y.J., Kim, Y.S., Kauchali, S., Marcín, C., Montiel-Nava, C., Patel, V., Paula, C.S., Wang, C. and Yasamy, M.T., 2012. Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism research*, 5(3), pp.160-179.
5. Cardoso, I.L. and Almeida, S., 2019. Genes involved in the development of autism. *International Archives of Communication Disorder*, 2(1), pp.1-9.

### Information about the author of the article

**Singh Shreya** – 1<sup>st</sup> year student of the Faculty of Medicine, Bashkir State Medical University, Ufa, st. Lenina 3.

E-mail: [shreyasrjeetsingh@gmail.com](mailto:shreyasrjeetsingh@gmail.com)

УДК 616.155.18

Хасанова А. Т., Измайлова С. М.

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ПАТОГЕНЕЗ И ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНИ  
МИКОВСКОГО-ШОФФАРА**

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Болезнь Минковского-Шоффара - наследственное заболевание, точная распространенность которого неизвестна из-за отсутствия общепринятых стандартов диагностики. Во избежании ошибочных диагнозов, а следовательно, терапии, необходимо выяснить методы диагностики.

**Ключевые слова:** наследственный сфероцитоз, гемолитическая анемия, спленэктомия, мембранопатия.

Hasanova A.T., Ismailova S.M.

**PREVALENCE, PATHOGENESIS AND DIAGNOSIS OF MINCOWSKI-CHOFFAED  
DISEASE**

Bashkir State Medical University, Ufa

Mikowski-Choffard disease is a hereditary disease whose prevalence is unknown due to the lack of generally accepted diagnostic standards. In order to avoid erroneous diagnoses and, consequently, therapy, it is necessary to find out diagnostic methods.

**Key words:** hereditary spherocytosis, hemolytic anemia, splenectomy, RBC membrane defect

**Актуальность.** По данным национальных регистров в мире сегодня встречается 2,2:10000 человек с установленным диагнозом наследственный сфероцитоз (НС) [1], чаще встречается в Японии, в США и Северной Европы [5]. Показатель заболеваемости в странах Африки и Юго-Восточной Азии крайне мал. Данное заболевание широко распространено в России (1:2500–1:5000 населения), но диагностировать его удается далеко не всегда, так как возможно скрытое течение болезни. При правильной дифференциальной диагностике редкой эритропатии исход заболевания благоприятный.

**Цель работы.** Изучить распространенность, патогенез и диагностику наследственного микросфероцитоза среди населения.

**Результаты и обсуждение.** Наследственный сфероцитоз (НС) — распространенное заболевание, имеющее наследственный характер, характеризующееся анемией, желтухой и спленомегалией. Данное заболевание известно во всем мире с прошлого столетия, и оно является наиболее распространенной наследственной анемией у лиц североевропейского происхождения [9]. Однако точная статистика распространенности по миру неизвестна, ввиду того что нет общепринятых стандартов диагностики и определения степени выраженности заболевания. В некоторых регионах мира, особенно в средиземноморских странах, болезнь может встречаться чаще. Также стоит отметить, что НС встречается во всех этногруппах и расах. В любом случае, чтобы установить точную распространенность болезни, требуется проведение генетических исследований в разных регионах мира.

Клиника НС variabelьна и имеет различную тяжесть течения, у многих пациентов наблюдается хорошо компенсированная гемолитическая анемия. У одной группы людей заболевание протекает бессимптомно, у другой - тяжелая гемолитическая анемия, которая требует переливания отдельных форменных элементов крови- эритроцитов. При наследственном сфероцитозе первичным поражением является уменьшение площади поверхности мембраны, это приводит к снижению деформируемости из-за дефектов мембранных белков. В генах, кодирующих эти мембранные белки, найдены изолированные мутации; распространенные наследственные мутации, связанные со сфероцитозом, не выявлены. Атипичные сфероциты фагоцитируются и разрушаются в селезенке, что является основной причиной гемолиза при данном заболевании.

Патогенез. Наследственный сфероцитоз впервые описан Оскаром Минковским (1900), но более подробно был изучен лишь в 1908 году Анатодем Шоффаром [3]. Наследственный сфероцитоз (НС) представляет собой тяжелое заболевание аутомно-доминанитного наследования (тем не менее, примерно четверть впервые выявленных случаев данного заболевания имели рецессивный тип наследования) [4], которое вызывается мутациями в гене, кодирующего синтез спектрина- одного из белков цитоскелета мембраны эритроцитов.

На сегодняшний день считается, что наследственный сфероцитоз в 90% случаев вызван мутациями в генах ANK1, SPTA1, SPTB, SLC4A1 и EBP42, кодирующих белки мембраны красных кровяных клеток: анкирин, альфа-спектрин, бетта-спектрин, белки полосы 3 и 4.2. Реже возникают мутации бандированного белка 3 и паллидина [5]. Остальные наследуются по аутомно-рецессивному типу из-за мутаций в SPTA1 и EBP42 [8].

В результате мутаций белков мембраны эритроцитов повышается проницаемость биологической мембраны для катионов натрия, вследствие этого набухание эритроцита может приводить к гемолизу клетки, что наблюдается уже при 0,6–0,7% растворе NaCl [6], а также снижению пластичности, что приводит к изменению нормальной дисковидной формы эритроцита на сферообразную, центральное просветление отсутствует, что хорошо прослеживается в периферическом мазке крови человека, больного сфероцитозом. Сфероцитам, из-за низкой способности к деформации и шарообразной формы, тяжелее проходить через селезеночные синусоидные капилляры и микроциркуляторное русло (МЦР) других органов. Как следствие, поврежденные кровяные клетки фагоцитируются в красной пульпе селезенки. В норме эритроцит живет 80–120 дней, а при гемолитической микросфероцитарной анемии Минковского-Шоффара около 8–10 дней.

Диагностика. При подозрении на НС или иные виды гемолитической анемии пациента назначают общий анализ крови с вычислением ретикулоцитарного индекса, определение

общей морфологии эритроцитов. Также назначают биохимический анализ крови с определением количества билирубина и его фракций, электрофорез мембраны эритроцитов. При обнаружении признаков гемолитической анемии назначают дифференциальную диагностику для постановки точного диагноза НС. Диагностика включает определение типов гемоглобина, эритроцитометрии и построение кривой Прайс-Джонса, определение энзимов эритроцитов, осмотической резистентности эритроцитов, определение типов гемоглобина, проба Кумбса- прямая и непрямая, а также сбор семейного анамнеза.

Полученная информация позволяет сделать выводы о наличии заболевания (таблица 1), все подтверждается результатами лабораторных исследований и семейным анамнезом.

Таблица 1

Анемия	Нормохромная/гиперхромная Гиперрегенераторная Микросфероцитарная Пойкилоцитоз
Гематологический анализ	MCV на нижней границе нормы MCH в пределах нормы (но на этом фоне уменьшение значения среднего диаметра <7.2-7.0мкм) MCHC в пределах нормы RDW в норме, при гемолитическом кризе повышается
Биохимический анализ крови	ТВЛ увеличен за счет не прямой фракции ЛДГ повышен ЩФ повышена
Осмотическая резистентность эритроцитов	Минимальная снижена (лизис при 0,6–0,7% в растворе NaCl) Максимальная повышена или в норме (лизис при 0,3–0,25% в растворе NaCl)
Проба Кумбса	Отрицательная
Эритроцитометрия построение кривой Прайс-Джонса	Диаметр эритроцитов снижен Эритроцитометрическая кривая смещена влево
Ферменты эритроцитов	ГбФД в пределах нормы Пируваткиназа в пределах нормы

Диагностику НС проводят с другими видами гемолитической анемии (ферментодефицитные, иммунные, талассемия); гепатитами различной этиологии; гемолитической болезнью новорожденного (ГБН); синдромом Жильбера [7].

Дифференциальная диагностика редкого заболевания Минковского-Шоффара необходима во избежания ошибочного диагноза с похожей клиникой, ведь в таком случае

анемия принимается как следствие, а не причина заболевания, что существенно меняет тактику лечения.

### Список использованной литературы

1. И.В.Караулько. Случай наследственной гемолитической микросфероцитарной анемии Миньковского-Шаффара// Журнал ГрГМУ. 2008 №4. С. 131–132.
2. <https://volgograd.medsu.ru/spravochnik-zabolevaniy/nasledstvennyy-mikrosferotsitoz/>
3. Самойленко И. Г., Долинский В.В., Карпович М.В., Павлов И. М., Ткаченко О. В. Клинический случай гемолитической анемии с вторичным хроническим пиелонефритом и внутриклеточной инфекцией у ребенка 7 лет // ЗР. 2017. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskiy-sluchay-gemolicheskoy-anemii-v-sochetanii-s-vtorichnym-hronicheskim-pielonefritom-i-vnutrikletочноy-infektsiyey-u>
4. Самойленко И.Г., Долинский В.В., Карпович М.В., Павлов С.М., Ткаченко О. В. Клинический случай гемолитической анемии в сочетании с вторичным хроническим пиелонефритом и внутриклеточной инфекцией у ребенка 7 лет // ЗР. 2017. №3. С.396-400.
6. Богданов А. Н., Мазуров В. И. Гемолитические анемии // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2011. №3. с.103-114
7. Нагорная Н.В., Вильчевская Е.В., Бордюгова Е. В., Дудчак А.П., Марченко Е. Н., Юлдашева С. А. Гемолитические анемии у детей // ЗР. 2013. №8 (51). С.175-180
8. Стременкова И. А., Душко С. А. Наследственный микросфероцитоз. Гемофилия у детей// методическая разработка для студентов V курса педиатрического факультета по разделу «Гематология». С.6-8.
9. Gus Gonzalez, author Besa EC, editor. Hereditary Spherocytosis. Medscape. 2016. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/206107-overview>
10. Silverio Perrotta, Patrick G Gallagher, Narla Mohandas. Hereditary spherocytosis// The Lancet/18–24 October 2008, P1411-1426

### Сведения об авторах статьи:

**Хасанова Алина Тагировна** – студент 1 курса лечебного факультета, Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3.

**Измайлова Светлана Михайловна** – доцент кафедры биологии, Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3.

УДК 575: 372.857

Целоусова О. С.  
**ГЕНЕТИКА КАК ОСНОВА ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО  
МЫШЛЕНИЯ**

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Автором предлагается уникальная образовательная методика, основанная на анализе произведений искусства, как иллюстративного и аналитического материала при изучении дисциплин «Биология. Модуль Генетика» и «Медицинская генетика». Использование произведений искусства в образовательном процессе служит иллюстративным материалом, инструментом анализа и основой применения методики мозгового штурма для формирования клинического мышления у студентов медицинских вузов.

**Ключевые слова:** искусство в медицине, образовательный процесс, образовательная методика, клиническое мышление.

Tselousova O.S.  
**GENETICS AS A BASIS FOR DEVELOPING CLINICAL THINKING**  
Bashkir State Medical University, Ufa

The author proposes a unique educational methodology based on the analysis of art works as illustrative and analytical material in the study of the disciplines «Biology and Genetics» and «Medical Genetics». The use of art works in the educational process serves as illustrative material, an analytical tool, and the basis for applying brainstorming techniques to develop clinical thinking among medical students.

**Key words:** art in medicine, educational process, educational methodology, clinical thinking.

**Актуальность.**

Генетика – наука изучающая наследственность и изменчивость организмов, остается одной из самых быстро развивающихся естественных наук во всем мире. Генетика играет ключевую роль в различных областях науки и медицины, таких как эволюционная биология, селекция, биоинженерия, биоинформатика и т. д. Сегодня с развитием генетических технологий, мы пересматриваем патогенез ранее неизлечимых заболеваний и выявляем гены предрасположенности и ключевые гены, продукты которых играют критическую роль в каскаде биохимических реакций и развитии заболевания.

Становление и успешное развитие генетики и генетических технологий в Российской Федерации являются ключевыми приоритетами научно-технического развития страны. На успешное решение задач в данной области направлены Указ Президента Российской Федерации от 28.11.2018 г. № 680 «О развитии генетических технологий в Российской Федерации» и Федеральная научно-технологическая программа генетических технологий на 2019–2027 гг. [6,7]. Согласно которым, ключевой задачей является подготовка высококвалифицированных кадров по направлениям ее реализации, в том числе – подготовка и переподготовка кадров, включая разработку новых образовательных программ. Решение обозначенной задачи невозможно без развития у молодежи интереса к генетике как

к науке, использованию генетических технологий в разных отраслях экономики и социальной жизни, что обеспечит благоприятные условия для формирования рынка труда в сфере генетических технологий и повышения престижа профессий, связанных с генетикой, среди талантливых и одаренных молодых людей [2]. Изучение генетики и медицинской генетики является важной составляющей естественно-научного образования, которое обеспечивает базу для получения ряда значимых и инновационных профессий в настоящем и будущем. За последние годы преподавание этих дисциплин изменилось, став более широким по содержанию и использующим новые методы обучения, основанные на активном обучении и обратном проектировании [8,15]. Внедрение различных образовательных технологий и методик существенно облегчает процесс освоения дисциплин и активизирует процессы познавательной деятельности студентов. Становление клинического мышления у студентов, позволяющее творчески, нестандартно решать диагностические, лечебные и профилактические задачи, связано с построением учебного материала, которое предполагает не усвоение готовых знаний, а рассмотрение оснований и условий их происхождения. Мировая образовательная практика свидетельствует о широком внедрении в учебный процесс медицинских вузов арт-курсов, с целью формирования эстетического восприятия и клинического мышления на основе анализа произведений искусства. Так впервые подобный курс был внедрен Профессором Ирвином Браверманом в Йельском университете, с 1998 года, к настоящему времени 26 медицинских школ со всего мира учредили аналогичные программы.

#### **Материалы и методы.**

При изучении генетической патологии в рамках учебных дисциплин и модулей по направлениям «Медицинская генетика» и «Генетика», произведения искусства могут быть использованы для развития навыков анализа, оценки и изучения нарушений здоровья, произведения искусства — это основа для изучения и инструмент для сбора информации, с целью формирования эстетического и клинического мышления у студентов медицинских образовательных учреждений. Общим критерием подхода к живописи как инструменту анализа является то, что иллюстрация, изображение того или иного биологического явления, воссоздает форму, сущность объекта исследования или явления [9]. Данный подход позволяет использовать методику мозгового штурма и формировать основы клинического мышления у студентов медицинских вузов. При анализе произведения искусства с клинической точки зрения преподаватель объясняет, что изображено, на что обратить внимание, студенты же самостоятельно выделяют существенные клинические симптомы, фенотипические проявления патологических процессов на изображении. Под клиническим



мышлением мы подразумеваем профессиональное врачебное мышление — это способность врача анализировать и оценивать информацию, полученную от пациента, а также результаты исследований и обследований, для постановки диагноза и выбора наиболее эффективного лечения. Клиническое мышление является результатом рефлексивной умственной деятельности студента, которая обеспечивает постановку и решение диагностических, лечебных и профилактических задач путем анализа произведений искусства на наличие патологических процессов, болезней и их этнологических факторов [1]. Изучение произведений искусства может помочь будущим врачам развивать навыки клинического мышления, так как анализ произведений искусства требует внимательности, наблюдательности и аналитических способностей. Зрительный образ на произведениях искусства становится отправной точкой клинического мышления, формируя у студентов представление о мире и себе, о красоте и эстетике, а также о результатах своей профессиональной деятельности [4]. Произведения искусства как материал для изучения и инструмент для сбора информации активируют познавательную деятельность и самостоятельную работу студента. У студентов в процессе обучения, с использованием методики сравнительного анализа на основе произведений искусства, появляется возможность воспроизводить в целом всю систему медицинских понятий, отражающих логику врачебного, клинического мышления, таких как болезнь, патологический процесс, клиническое проявление болезней, симптомы, синдромы, диагностика заболеваний, лечение, профилактика и другие, формируется универсальная компетенция выпускника, согласно ФГОС ВО Лечебное дело: УК-1 Способность осуществлять критический анализ проблемных ситуаций на основе системного подхода, вырабатывать стратегию действий [1,5]. Кроме того, изучение произведений искусства может помочь студентам лучше понимать культурные различия и этнические особенности пациентов, что может быть особенно важно при работе с мигрантами и беженцами. Например, изучение творчества художников из разных стран мира может помочь студентам лучше понимать этнические, культурные особенности пациентов и их отношение к здоровью и болезням.

### **Результаты и обсуждение.**

Нами сформирована база научно-познавательных иллюстративных ресурсов на основе произведений искусства для использования в учебном процессе при изучении дисциплин «Биология. Модуль Генетика» и «Медицинская генетика». Так при изучении темы «Хромосомные болезни человека», учебного модуля «Генетика» применяются следующие иллюстративные материалы. «Портрет мальчика с рисунком куклы» Джованни Франческо Карото, 16 век, как пример болезней человека, обусловленных хромосомными мутациями

(рис.1). Геномные мутации человека, обусловленные трисомией аутосом, отражены в работах Михаила Врубеля «Портрет сына», 1902г. где хорошо различим врожденный порок развития - дефект верхней губы и неба, который наблюдается при синдроме Эдвардса и синдроме Патау (рис.2).



Рис.1. «Портрет мальчика с рисунком куклы» Джованни Франческо Карото, 16 век



Рис. 2. «Портрет сына» Михаил Врубель, 1902г.

Имеется большое количество произведений искусства, на которых показаны основные фенотипические признаки синдрома Дауна, некоторые из них: Глиняная фигура из Мексики, около 500 г. н.э. [13]; «Мадонна с младенцем», Андреа Мантеньи, 16 век; «Поклонение Христу», неизвестный автор, 1515 г.; «Леди Кокберн и ее дети», Джошуа Рейнольдс, 18 век (рис.3) [12,16]. При анализе геномных мутаций, связанных с нарушением числа половых хромосом, в качестве демонстрации фенотипа больных с синдромом Клайнфельтера и гипогонадизма используются картины с изображением евнухов : «Евнух у дверей гарема» Василий Верещагин, 1870г.; «Игроки в манкалу», Иоганн Самуэль Мок, 1730–1735г.г. Анализ иллюстративных материалов «Сестры-близнецы» Альвана Кларка, 1850г.; «Сиамские близнецы Элен и Джудит», Николас-Эдуард Леру, гравюра, 1701-1723г.г.; «Чанг и Энг сиамские близнецы, 18 лет, в восточном пейзаже», цветная акватинта (рис.4) [11] отражает содержание темы «Близнецовый метод». При разборе темы «Сущность и периодизация онтогенеза» на полотнах «Три возраста женщины» Густава Климта 1905г. (рис.5); «Три возраста женщины и Смерть» Ганса Бальдунга, 1509-11г.г.; «Три возраста жизни» Джорджоне, 1505-1510г.г.; «Три возраста», Сальвадора Дали, 1940г. отражены характерные стадии онтогенеза человека ювенильный период, репродуктивный период, старость и смерть, как закономерный этап онтогенеза.





Рис. 3. «Леди Кокберн и ее дети» Джошуа Рейнольдс, 18 век





Рис. 4. «Чанг и Энг сямские близнецы, 18 лет, в восточном пейзаже», цветная акватинта



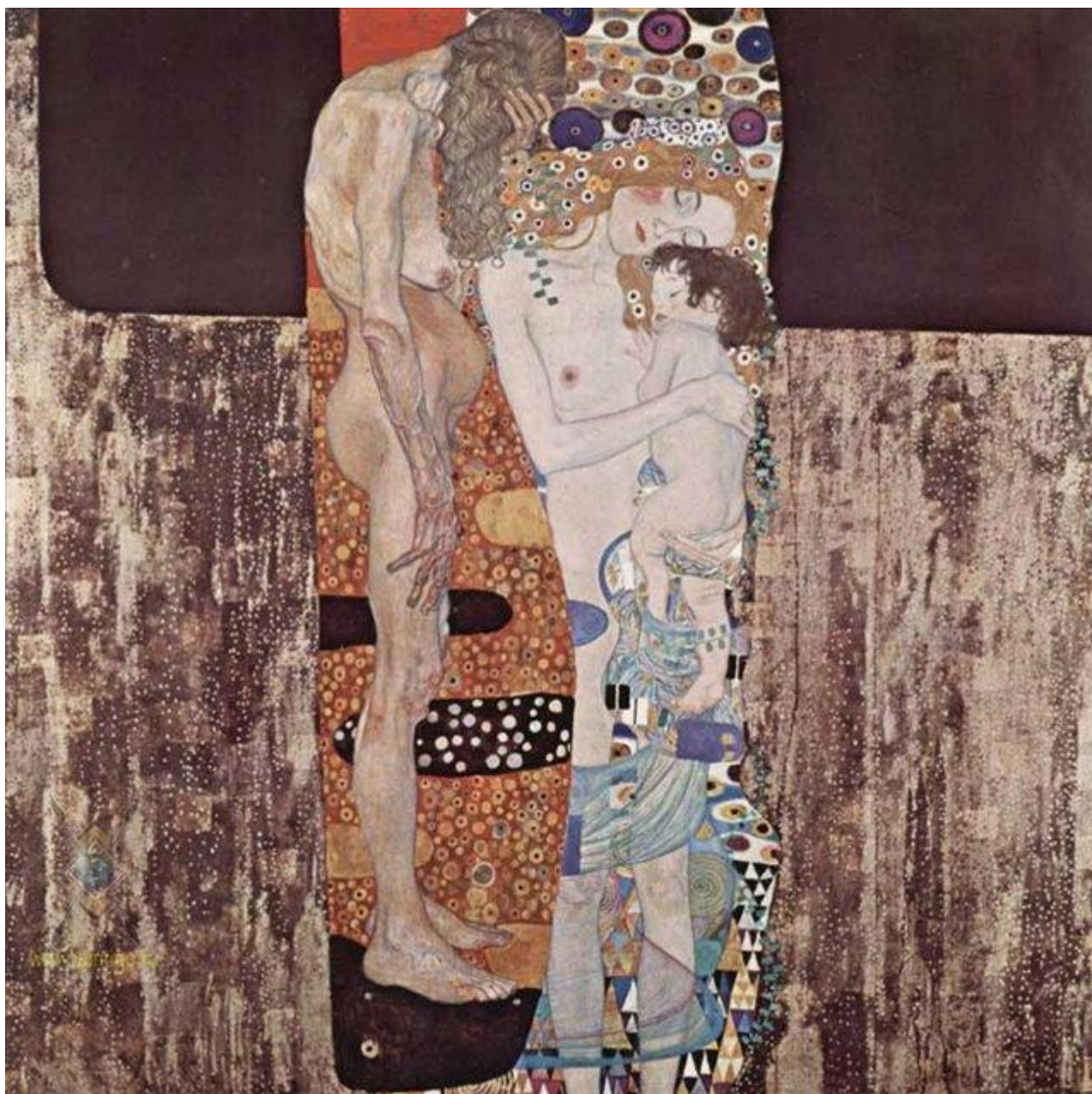


Рис. 5. «Три возраста женщины» Густав Климт, 1905г.

Анализ литературных данных показал, что произведения искусства широко используются в образовательном процессе. Было установлено, что студенты, в обучении которых применялись произведения искусства для формирования клинического мышления, увеличили общее среднее количество наблюдений по сравнению с контрольной группой ( $5,41 \pm 0,63$  против  $0,36 \pm 0,53$ ,  $p < 0,0001$ ) и стали более изощренными в своих описаниях художественных и клинических образов. Зависимость «Доза-реакция» была обнаружена у тех студентов, кто посетил восемь или более 2-часовых занятий, по сравнению с участниками, которые посетили семь или меньше практических занятий с использованием произведений искусства в качестве дидактических единиц ( $6,31 + 0,81$  и  $2,76 + 1,2$

соответственно,  $p = 0,03$ ) [14]. Изучение методов использования иллюстративного материала показывает, что сравнительный анализ на основе произведений искусства широко используется в учебном процессе при изучении таких дисциплин как «Цитогенетика» и «Генетический мониторинг», «Гистология» [9,10].

### **Заключение.**

Данный методический подход направлен на формирование клинического мышления теоретического типа у студентов медицинских образовательных организаций, умения анализировать явления и находить взаимосвязи, а также на становление эстетического восприятия и интереса студентов к живописи, что является основой общекультурных компетенций выпускника специалиста. Анализ произведений искусства с профессиональной, врачебной точки зрения, представляет собой неисчерпаемый ресурс для развития как для студентов, так и для преподавателей.

### **Список использованной литературы**

1. Андронов В. П. Формирование клинического мышления в условиях вузовского обучения// Известия Самарского научного центра Российской академии наук, 2012. 14 (2–1). С. 106–110.
2. Амирова Л. А., Седых Т. А., Гумерова О. В., Галикеева Г. Ф., Саттаров В.Н., Суханова Н. В., Гайсина Л.А. Концептуальные основы генетического образования в современном мире // Современные наукоемкие технологии. 2021. № 12–2. С. 264–270;
3. Кондратенко О. А. Развитие визуального мышление студента средствами инографики//Альманах современной науки и образования. 2013. № 8 (75). С. 93–96.
4. Кузеванова Н. С. Зрительный образ как объект научного исследования //Искусствоведение и культурология. 2013. №4. С.43-49.
5. Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования - специалитет по специальности 31.05.01 «Лечебное дело» Приказ Министерства науки и высшего образования РФ от 12 августа 2020 г. N 988
6. Об утверждении Федеральной научно-технической программы развития генетических технологий на 2019–2027 годы. Постановление Правительства Российской Федерации от 22 апреля 2019 г. № 479
7. О развитии генетических технологий в Российской Федерации. Указ Президента Российской Федерации от 28.11.2018 № 680
8. Седых Т. А., Сагитов С.Т., Саттаров В.Н., Амирова Л. А., Суханова Н. В., Галикеева Г. Ф., Гумерова О. В., Ивашов А. В. Современные проблемы и пути развития генетического образования в России // Современные проблемы науки и образования. 2021. № 6.; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31385>
9. Цаценко Л.В. Использование словесной и визуальной метафоры в учебных занятиях по дисциплинам «Цитогенетика» и «Генетический мониторинг» // Научный журнал КубГАУ, No118(04), 2016.С.1-11.

11. Cracolici V, Judd R, Golden D, et al. (July 23, 2019) Art as a Learning Tool: Medical Student Perspectives on Implementing Visual Art into Histology Education. *Cureus* 11(7): e5207. DOI 10.7759/cureus.5207.
12. Fiedler L. A. *Freaks: Myths and Images of the Secret Self* / Simon and Schuster, 1978. С. 367.
13. Starbuck, J. M. On the Antiquity of Trisomy 21: Moving Towards a Quantitative Diagnosis of Down Syndrome in Historic Material Culture // *Journal of Contemporary Anthropology*. 2011. 2(1).18 -44.
14. Martinez-Frias ML. The real earliest historical evidence of Down syndrome // *Am J Med Genet A*. 2005.132A(2):231. doi: 10.1002/ajmg.a.30455. PMID: 15578572.
15. Naghshineh, S., Hafler, J.P., Miller, A.R. et al. Formal Art Observation Training Improves Medical Students' Visual Diagnostic Skills // *J GEN INTERN MED* 23, 991–997 (2008). <https://doi.org/10.1007/s11606-008-0667-0>
16. Smith M., Wood W. Teaching Genetics: Past, Present, and Future. *Genetics*. 2016. Vol. 204. P. 5-10. DOI: 10.1534/genetics.116.187138.
17. Ward, O. C.2004 Further early historical evidence of Down syndrome// *American Journal of Medical Genetics* 126A(2):220.

**Сведения об авторе статьи:**

**Целоусова Ольга Сергеевна** – к.б.н., доцент, доцент кафедры биологии ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3, e-mail: olga.tselousova@gmail.com.







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 и, 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.