



ВЕСТНИК
Башкирского
государственного
медицинского
университета
сетевое издание ISSN 2309-7183



№ 5, 2024
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, 2024 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, 2024

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, 2024

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, 2024

СОДЕРЖАНИЕ

Абдуллина Н.И. ¹, Тупиев И.Д. ², Махьянов Д.З. ¹

**АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОСТЕОАРТРИТОМ В НЕКОТОРЫХ СТРАНАХ
ВОСТОЧНОЙ ЕВРОПЫ ЗА ПЕРИОД С 2017 ПО 2021 ГОДЫ 6**

Азнабаев Р.А., Давлетшина Г.К.

**ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КУЛЬТУРАЛЬНОГО
МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МОКРОТЫ У ПАЦИЕНТОВ С
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В РЕАЛЬНОЙ
КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ 14**

Алибекова Х.Ш., Магомедова Ф.М., Эседова А.Э., Гусейнова С.Т.

**БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ТЕЛЕЦ ГАССАЛЯ В
ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА..... 20**

Алюбов И.Г., Гасанов А.Г., Абдуллаева Л.Э., Салманова Ч.К.

**МЕДИЦИНСКИЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ
БИЦИКЛОГЕПТАНОВОГО РЯДА 29**

Байдимирова А.Д. ¹, Тупиев И.Д. ²

**ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ТУБЕРКУЛЁЗОМ В РЕГИОНАХ,
ГРАНИЧАЩИХ С РЕСПУБЛИКОЙ БАШКОРТОСТАН, С 2018 ПО 2023 ГОДЫ
..... 40**

Бикметов К.А., Джураев У.Л.

**ИСТОРИЧЕСКИЕ ФАКТЫ КУРСАХ ПО ПОДГОТОВКЕ МЕДИЦИНСКИХ
РАБОТНИКОВ В УФИМСКОЙ ГУБЕРНИИ И БАССР В ПЕРВОЙ ТРЕТИ ХХ
ВЕКА 45**

Джафарова Н.А.

**БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ КОМПЛЕКСЫ МОЛИБДЕНА И ИХ
ПРИМЕНЕНИЕ В ФАРМАКОЛОГИИ..... 49**

Зарипова Р. Р., Файзельхаков И.А.

**ВЛИЯНИЕ ЛЕГКОЙ АТЛЕТИКИ НА ЗОРОВЬЕ И СИСТЕМУ ОРГАНИЗМА
ЧЕЛОВЕКА..... 59**

Кучерова Д.А., Гриненко О.В., Путалова И.Н., Девятириков Д.А. ТИПОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ РАДУЖКИ ГЛАЗА.....	63
Мовсумова А.Х., Расулов Ч.К., Гасанова Г.Д., Гейдарли Г.З. БИОЛОГИЧЕСКИЕ АКТИВНЫЕ ФЕНОЛЯТЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В БИОМЕДИЦИНЕ	70
Мустафаева А.Дж ¹ ., Ширинова Г.Т. ² РОЛЬ КОМПЛЕКСОВ МОЛИБДЕНА В БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ И ФАРМАЦЕВТИКЕ	81
Нагаев Э. А. Файзельхаков И. А. ВЛИЯНИЕ ТРЕНИРОВОК НА СКОРОСТЬ ХОККЕИСТА НА ЛЬДУ.....	90
Рустамов С.Т ¹ ., Багирова С.Б ² . ТИМОЛ И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ В ФАРМАКОЛОГИИ	96
Сафарова И.Р. ПРОИЗВОДНЫЕ НАФТАЛИНА В КАЧЕСТВЕ МЕДИЦИНСКИХ ПРЕПАРАТОВ.....	109
Шеметова А. В., Доброва О. А. АНАЛИЗ И КЛАССИФИКАЦИЯ ОСНОВНЫХ ВИДОВ ТРАВМ В ГОРНОЛЫЖНОМ СПОРТЕ: ПРИЧИНЫ, СИМПТОМЫ И МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ.....	120
ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «ВЕСТНИК БАШКИРСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА».....	122

Абдуллина Н.И.¹, Тупиев И.Д.², Махьянов Д.З.¹

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОСТЕОАРТРИТОМ В НЕКОТОРЫХ СТРАНАХ ВОСТОЧНОЙ ЕВРОПЫ ЗА ПЕРИОД С 2017 ПО 2021 ГОДЫ

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа, Россия, Лаборатория биопринтинга, Институт
фундаментальной медицины

²ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», г. Уфа, Россия

Статья посвящена анализу заболеваемости остеоартритом в некоторых странах Восточной Европы в период с 2017 по 2021 год. Анализ данных Global Burden of Disease Study 2021 (GBD 2021) показал, что абсолютное число болеющих остеоартритом в большинстве стран демонстрирует тенденцию к росту. Для определения динамики заболевания была рассчитана относительная частота встречаемости остеоартрита на 1 тыс. человек населения. Исследование выявило различия в темпах прироста. Страны были разделены на группы в зависимости от расположения показателя относительной частоты встречаемости ОА в определенном диапазоне значений и темпа прироста. Полученные данные подчеркивают важность дальнейших исследований для более глубокого понимания причин роста заболеваемости ОА и разработки эффективных мер по профилактике и лечению этого заболевания в странах Восточной Европы.

Ключевые слова: остеоартрит, Глобальное бремя болезней, динамика, Восточная Европа

Abdullina N.I.¹, Tupiev I.D.², Makhyanov D.Z.¹

ANALYSIS OF THE INCIDENCE OF OSTEOARTHRITIS IN SOME EASTERN EUROPEAN COUNTRIES FOR THE PERIOD FROM 2017 TO 2021

¹FSBEI HE Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Russia, Bioprinting Laboratory, Institute of Fundamental Medicine

²FSBEI HE Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia

The article is devoted to the analysis of the incidence of osteoarthritis in some countries of Eastern Europe in the period from 2017 to 2021. An analysis of the data from the Global Burden of Disease Study 2021 (GBD 2021) showed that the absolute number of osteoarthritis sufferers in most countries shows an upward trend. To determine the dynamics of the disease, the relative incidence of osteoarthritis per 1 thousand people of the population was calculated. The study revealed differences in growth rates. The countries were divided into groups depending on the location of the indicator of the relative frequency of occurrence of OA in a certain range of values and the growth rate. The data obtained underline the importance of further research for a deeper understanding of the causes of the increase in the incidence of OA and the development of effective measures for the prevention and treatment of this disease in Eastern European countries.

Keywords: osteoarthritis, Global Burden of Disease, dynamics, Eastern Europe

Введение

Остеоартрит (ОА) традиционно рассматривался как дегенеративно-дистрофическое заболевание, характеризующееся прогрессирующим износом гиалинового хряща суставных поверхностей. Однако современные исследования свидетельствуют о том, что ОА представляет собой хроническое воспалительное

заболевание всего синовиального сустава. [4, 1] Патогенез ОА включает в себя не только механическую деградацию хрящевой ткани, но и сопутствующие изменения в других структурах сустава: синовиальной оболочке, мениске, периартикулярных связках, мышцах и субхондральной кости. [5]

ОА является наиболее распространенным заболеванием суставов, затрагивающим более 10% населения земного шара. [2] По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) ОА преобладает среди лиц старше 55 лет, составляя 73% от общего числа пациентов, при этом женщины составляют 60% от всех страдающих этим заболеванием. Повышение заболеваемости остеоартритом обусловлено совместным действием факторов, таких как старение населения, рост распространенности ожирения и увеличение числа травм суставов. Согласно данным Глобального бремени болезней (GBD) за 2021 год остеоартритом страдают около 607 миллионов человек во всем мире. Встречаемость ОА была самой высокой в Азиатско-Тихоокеанском регионе, Северной Америке и Восточной Европе. [6] Нами были проанализированы показатели стран Восточной Европы, которые позволили оценить уровень распространенности ОА.

Цель исследования: провести сравнительный анализ заболеваемости остеоартритом в странах Восточной Европы с 2017 по 2021 год.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

1. Рассчитать относительную частоту встречаемости остеоартрита в некоторых странах Восточной Европы с 2017 по 2021 год.
2. Оценить динамику заболеваемости остеоартрита в некоторых странах Восточной Европы с 2017 по 2021 год.

Материалы и методы

Были проанализированы данные Global Burden of Disease Study 2021 (GBD 2021) [18] по показателям prevalence (встречаемость), а также отечественная и зарубежная литература по данной тематике. С помощью табличного редактора Microsoft Excel была вычислена относительная частота встречаемости и процентная разница.

Результаты и обсуждения

Было проанализировано абсолютное число болеющих ОА. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

Абсолютное число болеющих остеоартритом с 2017 по 2021 годы

	2017	2018	2019	2020	2021
Российская Федерация	18 199 456	18 443 483	18 675 524	18 832 340	18 882 625
Беларусь	1 189 942	1 203 965	1 216 029	1 220 709	1 219 043
Эстония	189 762	191 439	192 976	194 136	194 934
Латвия	285 441	286 099	286 561	286 620	285 051
Литва	409 328	411 216	412 838	413 279	412 410
Молдова	394 042	400 940	407 143	411 648	414 222
Болгария	944 230	946 708	948 839	947 980	936 043
Чешская Республика	1 361 316	1 381 869	1 401 389	1 414 004	1 420 152
Венгрия	1 277 015	1 286 998	1 297 337	1 306 722	1 310 359
Польша	4 670 455	4 744 278	4 812 766	4 862 012	4 892 575
Румыния	2 228 226	2 255 350	2 276 452	2 287 028	2 276 904
Словакия	622 394	633 715	644 967	654 555	659 577

Анализ данных таблицы 1 показал, что пик заболеваемости в период с 2017 по 2021 годы наблюдался в 2021 году для Российской Федерации, Эстонии, Молдовы, Чешской Республики, Венгрии, Польши и Словакии. В то же время, для Беларуси, Латвии, Литвы и Румынии максимальное число болеющих ОА было зафиксировано в 2020 году, а для Болгарии – в 2019 году.

Были проанализированы метрики GBD 2021, такие как абсолютное число болеющих и количество населения. На основе этих данных была вычислена относительная частота встречаемости на 1 тыс. населения и представлена в виде графика.

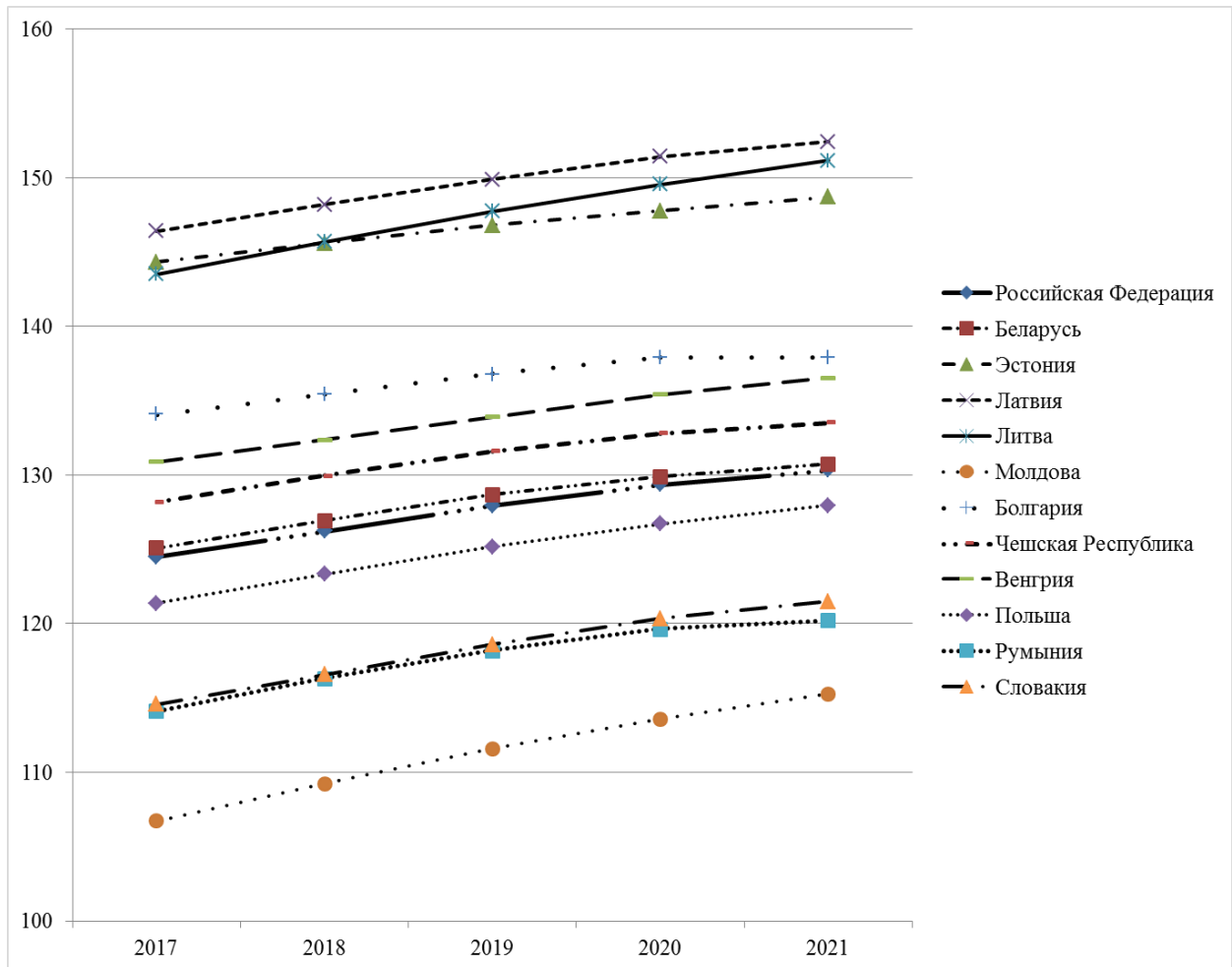


Рис. 1 – Динамика относительной частоты встречаемости остеоартрита на 1 тыс. населения с 2017 по 2021 годы

По данным рисунка 1 в период с 2017 по 2021 год прослеживается неуклонный рост относительной частоты встречаемости ОА во всех странах. В зависимости от расположения показателя относительной частоты встречаемости ОА в определенном диапазоне значений, страны были распределены на 4 группы.

Для первой группы стран с максимальными значениями на протяжении пятилетнего периода диапазон значений составил 143-153 человек на 1 тыс. населения, что говорит о стабильно высокой относительной частоте встречаемости заболевания. В 2017 году в эту группу входили Латвия, Литва и Эстония с показателями 146,4, 143,5 и 144,3 соответственно. В 2021 году эти показатели составили 152,4, 151,2 и 148,7, демонстрируя наибольшие значения среди всех стран.

Для второй группы стран со значениями выше среднего диапазон значений за пятилетний период составил 121-138 человек на 1 тыс. населения. В 2017 году в эту

группу входили Польша (121,4), Российская Федерация (124,5), Беларусь (125,1), Чешская Республика (128,2), Венгрия (130,9) и Болгария (134,1). В 2021 году значения для этих стран составили 127,9, 130,4, 130,7, 133,6, 136,5 и 137,9 соответственно.

Для третьей группы со средними значениями диапазон значений за пятилетний период составил 114-122 человек на 1 тыс. населения. В 2017 году в эту группу входили Румыния и Словакия с показателями 114,1 и 114,6 соответственно. В 2021 году эти показатели составили 120,2 и 121,5.

Для четвертой группы с минимальными значениями за пять лет диапазон значений составил 106 - 116 человек на 1 тыс. населения. В 2017 году в эту группу входила Молдова с показателем 106,7. В 2021 году показатель составил 115,3, демонстрируя наименьшее значение среди всех стран.

Несмотря на некоторые колебания в значениях, соотношение между странами по относительной частоте встречаемости заболевания на протяжении всего периода наблюдения оставалось относительно стабильным, что позволяет сделать вывод о том, что факторы, влияющие на распространение заболевания, являются в значительной степени устойчивыми.

На фоне общей тенденции к увеличению относительной частоты встречаемости во всех странах, наблюдалась разница в темпах прироста. Для более детального анализа динамики заболеваемости была рассчитана процентная разница по данным относительной частоты встречаемости ОА с 2017 по 2021 год. По данным значениям страны были распределены по 3 группам.

В первую группу входят страны, лидирующие по темпу прироста, а именно Молдова и Словакия, для которых значение относительной частоты встречаемости ОА с 2017 по 2021 годы выросло на 8% и 6% соответственно. Для Молдовы более высокие темпы прироста можно объяснить более низким стартовым уровнем.

Во вторую группу вошли страны со средним значением. Для Российской Федерации этот показатель составил 4,7%, Беларусь – 4,5%, Латвия – 4,1%, Литва – 5,3%, Чешская республика – 4,2%, Венгрия – 4,3%, Польша – 5,4%, Румыния – 5,3%.

В третью группу вошли страны с минимальным значением – Болгария (2,9%) и Эстония (3,0%). Высокая распространенность ОА обусловлена тем, что заболевание имеет многофакторную этиологию, включая генетические, механические и метаболические факторы.

Высокая встречаемость данного заболевания обусловлена комплексом факторов, включающих системные (пол, возраст, этническая принадлежность, гормональный статус, генетика, минеральная плотность костной ткани), локальные (травмы, мышечная слабость, нарушение оси сустава, аномалии развития) и внешние (ожирение, спортивные и профессиональные нагрузки). [3]

За последние два столетия средняя продолжительность жизни человека в большинстве развитых стран увеличилась вдвое. [7] Пожилой возраст является признанным фактором риска развития ОА, поскольку, продолжительность жизни увеличивается, количество людей, подверженных риску развития ОА, также растёт. [8] ОА чаще встречается у женщин, чем у мужчин, кроме того, женщины, по сравнению с мужчинами, имеют повышенную склонность к развитию ОА кистей и стоп, в то время как риск развития ОА шейного отдела позвоночника у них ниже. [9, 10] Исследования показывают, что распространенность и тяжесть ОА коленного и тазобедренного суставов отличаются в зависимости от расы/этнической принадлежности, социально-экономического статуса и географического положения. У афроамериканцев чаще наблюдается боль и инвалидность, связанные с остеоартритом, по сравнению с белым населением. Эти различия могут быть обусловлены факторами, такими как уровень депрессии, доход, социально-экономический статус и уровень физической активности. [11]

У молодых людей ОА чаще всего возникает в результате травм или интенсивных занятий спортом. В последние годы отмечается увеличение числа случаев посттравматического остеоартрита (ПТОА), что связано с ростом популярности высокоинтенсивных видов спорта. По оценкам, от 10% до 12% всех случаев ОА во всем мире имеют посттравматическую природу. [12]

Кроме того, в мире наблюдается эпидемия ожирения. [13] Многочисленные исследования подтверждают, что ожирение является значимым фактором риска развития ОА во всех суставах, особенно в коленном. [14] Риск ОА колена возрастает в 1,3-6,0 раз при ожирении. Ожирение также повышает вероятность развития ОА в плечевом, тазобедренном, голеностопном суставах и позвоночнике, хотя и в меньшей степени по сравнению с коленными суставами. Влияние ожирения на риск ОА коленного сустава усиливается при высоком индексе массы тела (ИМТ), особенно в период с 20 лет по 53 года. Механизмы, посредством которых ожирение способствует развитию ОА, являются многофакторными и включают как биомеханические факторы,

такие как повышенная нагрузка на суставы, так и метаболические изменения, влияющие на процессы метаболизма хрящевой ткани. [15] Остеоартрит, развивающийся на фоне метаболического синдрома, представляет собой наиболее перспективную область для разработки профилактических и этиологических методов лечения, направленных на замедление прогрессирования дегенеративных изменений в суставах. [16]

Наблюдается также косвенное влияние COVID-19 на развитие признаков, схожих с ОА. У пациентов, перенесших COVID-19, часто наблюдается гипокальциемия (дефицит кальция) и недостаток витамина D, а также ограничение подвижности из-за болезни. Эти факторы повышают риск деминерализации костной ткани. Кроме того, у таких пациентов часто наблюдаются боли в суставах и мышцах. Эти симптомы напоминают ранние проявления возрастных изменений, характерных для развития остеоартрита (ОА). Хотя вирусное присутствие в суставах не подтверждено, ранние изменения микроокружения суставов, вызванные COVID-19, могут способствовать развитию ранних признаков, схожих с ОА. [17]

Таким образом, невзирая на разницу в приросте и соотношениях общая тенденция к увеличению относительной встречаемости ОА сохраняется во всех странах.

Заключение

Проведенный анализ полученных данных по заболеваемости остеоартритом в странах Восточной Европы за период с 2017 по 2021 год демонстрирует устойчивую тенденцию к росту. В то время как некоторые страны, такие как Молдова и Словакия, показывают наиболее значительный рост заболеваемости, в целом наблюдается устойчивое увеличение относительной частоты встречаемости ОА во всех исследуемых странах. Эти данные подчеркивают необходимость комплексных мер по профилактике и лечению ОА во всех странах.

Список использованной литературы

1. Алексеева ЛИ, Тельшев КА. Ранний остеоартрит: разработка критериев диагностики. Современная ревматология. 2020;14(3):140–145. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-140-145.
2. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2019;13(2):9–21. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21.
3. Остеоартрит: особенности ведения больных при различных локализациях / Н. А. Шостак, Н. Г. Правдюк, М. О. Анищенко, М. С. Джауари // Клиницист. – 2022. – Т. 16, № 1. – С. 40-51. – DOI 10.17650/1818-8338-2022-16-1-K657.

4. Giorgino R, Albano D, Fusco S, Peretti GM, Mangiavini L, Messina C. Knee Osteoarthritis: Epidemiology, Pathogenesis, and Mesenchymal Stem Cells: What Else Is New? An Update. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 29;24(7):6405. doi: 10.3390/ijms24076405.
5. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet.* 2019 Apr 27;393(10182):1745-1759. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30417-9.
6. Steinmetz, Jaimie D et al. Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990–2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Rheumatology*, Volume 5, Issue 9. DOI:10.1016/S2665-9913(23)00163-7.
7. Partridge L, Deelen J, Slagboom PE. Facing up to the global challenges of ageing. *Nature.* 2018 Sep;561(7721):45-56. doi: 10.1038/s41586-018-0457-8.
8. Hawker GA, King LK. The Burden of Osteoarthritis in Older Adults. *Clin Geriatr Med.* 2022 May;38(2):181-192. doi: 10.1016/j.cger.2021.11.005.
9. Vina ER, Kwok CK. Epidemiology of osteoarthritis: literature update. *Curr Opin Rheumatol.* 2018 Mar;30(2):160-167. doi: 10.1097/BOR.0000000000000479.
10. Katz JN, Arant KR, Loeser RF. Diagnosis and Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis: A Review. *JAMA.* 2021 Feb 9;325(6):568-578. doi: 10.1001/jama.2020.22171.
11. Minnig MCC, Golightly YM, Nelson AE. Epidemiology of osteoarthritis: literature update 2022-2023. *Curr Opin Rheumatol.* 2024 Mar 1;36(2):108-112. doi: 10.1097/BOR.0000000000000985.
12. Maia CR, Annichino RF, de Azevedo E Souza Munhoz M, Machado EG, Marchi E, Castano-Betancourt MC. Post-traumatic osteoarthritis: the worst associated injuries and differences in patients' profile when compared with primary osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2023 Jul 12;24(1):568. doi: 10.1186/s12891-023-06663-9.
13. Mayoral LP, Andrade GM, Mayoral EP, Huerta TH, Canseco SP, Rodal Canales FJ, Cabrera-Fuentes HA, Cruz MM, Pérez Santiago AD, Alpuche JJ, Zenteno E, Ruíz HM, Cruz RM, Jeronimo JH, Perez-Campos E. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. *Indian J Med Res.* 2020 Jan;151(1):11-21. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1768_17.
14. Nedunchezhiyan U, Varughese I, Sun AR, Wu X, Crawford R, Prasadam I. Obesity, Inflammation, and Immune System in Osteoarthritis. *Front Immunol.* 2022 Jul 4;13:907750. doi: 10.3389/fimmu.2022.907750.
15. Batushansky A, Zhu S, Komaravolu RK, South S, Mehta-D'souza P, Griffin TM. Fundamentals of OA. An initiative of Osteoarthritis and Cartilage. Obesity and metabolic factors in OA. *Osteoarthritis Cartilage.* 2022 Apr;30(4):501-515. doi: 10.1016/j.joca.2021.06.013.
16. Courties A, Berenbaum F, Sellam J. The Phenotypic Approach to Osteoarthritis: A Look at Metabolic Syndrome-Associated Osteoarthritis. *Joint Bone Spine.* 2019 Nov;86(6):725-730. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.12.005.
17. Lauwers M, Au M, Yuan S, Wen C. COVID-19 in Joint Ageing and Osteoarthritis: Current Status and Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 10;23(2):720. doi: 10.3390/ijms23020720.
18. Global Burden of Disease (GBD) 2021 <https://www.healthdata.org/research-analysis/gbd>

УДК 579.61

Азнабаев Р.А., Давлетшина Г.К.
**ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КУЛЬТУРАЛЬНОГО
МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МОКРОТЫ У ПАЦИЕНТОВ С
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В РЕАЛЬНОЙ
КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

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

Проведен ретроспективный анализ 100 медицинских карт стационарных пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в стадии обострения. Изучены клиническая характеристика пациентов, результаты культурального микробиологического исследования мокроты и эндоскопического исследования нижних дыхательных путей. Выявлены отличия в микробиологическом пейзаже мокроты в зависимости от частоты обострения заболевания. Проведена оценка диагностической значимости культурального микробиологического исследования мокроты с целью установления этиологии заболевания в условиях реальной клинической практики.

Ключевые слова: микробиологическое исследование мокроты, хроническая обструктивная болезнь легких, диагностика.

Aznabaev R.A., Davletshina G.K.
**DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CULTURAL MICROBIOLOGICAL
STUDY OF SPUTUM IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE
PULMONARY DISEASE IN REAL CLINICAL PRACTICE**

Bashkir State Medical University, Ufa

A retrospective analysis of 100 medical histories of inpatients with chronic obstructive pulmonary disease in the acute stage was carried out. The clinical characteristics of patients, the results of cultural microbiological examination of sputum and endoscopic examination of the lower respiratory tract were studied. Differences in the microbiological landscape of sputum were revealed depending on the frequency of exacerbation of the disease. The diagnostic significance of cultural microbiological examination of sputum was assessed in order to establish the etiology of the disease in real clinical practice.

Keywords: microbiological examination of sputum, chronic obstructive pulmonary disease, diagnosis.

Актуальность

Развитие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у пациентов, в основном, связано с табакокурением и загрязнением различными промышленными аэрополлютантами атмосферного воздуха. Заболевание имеет актуальную медико-социальную значимость ввиду высокой инвалидизации и смертности, а частота обострений оказывает негативное влияние на развитие дыхательной функции и прогноз жизни пациентов [4]. По этиологической структуре большинство обострений ХОБЛ имеют инфекционное происхождение [1], при этом наиболее клинически значимыми бактериальными агентами являются *Haemophilus influenzae* (ведущий агент), *Moraxella*

catarrhalis, Streptococcus pneumoniae, реже – Chlamydomphila pneumoniae и Mycoplasma pneumoniae, при выраженных обструктивных нарушениях и наличии тяжелой коморбидной патологии увеличивается роль грамотрицательных бактерий: энтеробактерий, Pseudomonas aeruginosa и ассоциаций бактерий и грибков [1,3,4]. Выявление этиологии обострений ХОБЛ в реальной клинической практике является неоднозначной, но определенно важной задачей, для решения которой используются различные методы диагностики.

Цель работы

Изучить характер микробиологического пейзажа мокроты в зависимости от частоты обострения ХОБЛ и оценить диагностическую этиологическую значимость культурального микробиологического исследования мокроты в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 100 медицинских карт стационарных пациентов мужского пола с ХОБЛ в стадии обострения, госпитализированных в пульмонологическое отделение ГKB № 21 г.Уфа. Были изучены следующие клинические характеристики пациентов: возрастной состав, статус курения, индекс массы тела, клинические фенотипы и частота обострений заболевания. В соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХОБЛ от 2021г. [4], фенотип «ХОБЛ с частыми обострениями» подразумевает наличие факта 2 амбулаторных среднетяжелых обострений или 1 тяжелого обострения с госпитализацией в течение предшествующих 12 месяцев. Клинические рекомендации по использованию метода спирометрии [2] использовались для анализа степени обструктивных нарушений по показателю объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁). Эндоскопическая картина в нижних дыхательных путях оценивалась по результатам фибробронхоскопии (ФБС). Анализировались результаты культурального микробиологического исследования мокроты. Забор мокроты проводился до начала антибактериальной терапии. Выделение бактерий в диагностических титрах 10⁵ и более КОЕ/мл считалось критерием этиологической значимости инфекционного агента. Проведен анализ основных групп препаратов базисной терапии, получаемой пациентами вне зависимости от стадии ХОБЛ.

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациентов составил 65,9 лет. Индекс курения пациентов в среднем 43,2 пачка/лет. 58% пациентов на момент исследования имели активный статус курения, 42% - отказались от курения. Средний индекс массы тела пациентов составил 26,8, что соответствует избыточной массе тела. Среди 32% пациентов преобладал эмфизематозный клинический фенотип ХОБЛ, среди 38% - бронхитический и среди 30% - смешанный.

По степени обструктивных нарушений, которая оценивалась по результатам спирометрии, пациенты распределились следующим образом: GOLD I (ОФВ₁ более 80%) – 3 пациента, GOLD II (ОФВ₁ 80-50%) – 20 пациентов, GOLD III (ОФВ₁ 50-30%) – 51 пациент и GOLD IV (ОФВ₁ менее 30%) – 26 пациентов. Все пациенты с III и IV степенями обструктивных нарушений, а также 2 пациента с II степенью имели фенотип «ХОБЛ с частыми обострениями», что составило 79%.

ФБС проводилась только у 56 пациентов, из них в группе пациентов с частыми обострениями (44 пациента) была выявлена следующая эндоскопическая картина: отсутствие патологии со стороны слизистых нижних дыхательных путей – 1 пациент (2,3%), рак бронха с эндофитным ростом – 1 пациент (2,3%), гнойный бронхит – 3 пациента (6,8%), обструктивный бронхит – 4 пациента (9,1%), обструктивно-атрофический бронхит – 5 пациентов (11,4%), катаральный бронхит – 9 пациентов (20,4%), атрофический бронхит – 21 пациент (47,7%). Среди 12 пациентов с редкими обострениями ХОБЛ: отсутствие патологии со стороны слизистых нижних дыхательных путей – 2 пациента (16,7%), гнойный бронхит и обструктивный бронхит не определялись, рак бронха с эндофитным ростом выявлен у 1 пациента (8,3%), обструктивно-атрофический бронхит – у 1 пациента (8,3%), катаральный бронхит – у 3 пациентов (25%), атрофический бронхит – у 5 пациентов (41,7%). Таким образом, тяжелые обструктивные нарушения функции внешнего дыхания в сочетании с высокой частотой обострений ХОБЛ чаще ассоциировались с эндоскопической картиной гнойных, обструктивных, обструктивно-атрофических и атрофических бронхитов.

Анализ результатов культурального микробиологического исследования мокроты, выделенной от 79 пациентов с частыми обострениями ХОБЛ, выявил: в 2 образцах - отсутствие роста микрофлоры на средах, в 33 образцах (42,8%) – выявлена монокультура нормальной микрофлоры из верхних дыхательных путей и ротоглотки, в 14 образцах (18,1%) – в образцах мокроты обнаружен рост монокультуры условно-

патогенной или патогенной бактериальной флоры или грибковой флоры, в 30 образцах (38,9%) – рост ассоциации микроорганизмов, из них в 11 образцах мокроты (13,9%) – микст культур нормальной микрофлоры верхних дыхательных путей, ротоглотки или кожи и в 19 образцах мокроты (24,05%) – микст культур условно-патогенной или патогенной или грибковой флоры в сочетании с нормальной микрофлорой верхних дыхательных путей, ротоглотки или кожи. Определялись следующие клинически значимые условно-патогенные или патогенные бактериальные и грибковые агенты: *Klebsiella pneumoniae* ОМЧ 10^5 - 10^7 КОЕ/мл (в 11 образцах мокроты), *Pseudomonas aeruginosa* ОМЧ 10^6 - 10^7 КОЕ/мл (в 7 образцах мокроты), *Streptococcus pneumoniae* ОМЧ 10^6 - 10^7 КОЕ/мл (в 5 образцах мокроты), *Streptococcus pyogenes* ОМЧ 10^5 КОЕ/мл (в 2 образцах мокроты), *Staphylococcus aureus* ОМЧ 10^6 КОЕ/мл (в 1 образце мокроты), *Candida albicans* или *glabrata* ОМЧ 10^6 - 10^8 КОЕ/мл (в 5 образцах мокроты). Несмотря на то, что *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* считаются одними из самых распространенных агентов, провоцирующих обострения ХОБЛ [1,3,4], в нашем исследовании данные возбудители при посеве мокроты не были выявлены. Среди микроорганизмов, характерных для нормальной флоры верхних дыхательных путей, ротоглотки, наиболее часто выделялись *Str. mutans*, *Str. parauberis*, *Streptococcus spp.*, *Str. mitis*, *Str. oralis* и *Str. sanguinis*; в единичных случаях выделялись *Klebsiella spp.*, *Klebsiella oxytoca*, *Staphylococcus epidermidis* и аэрококки.

Анализ результатов культурального микробиологического исследования мокроты, выделенной от 21 пациента с редкими обострениями ХОБЛ, показал меньшую обсеменность мокроты условно-патогенными или патогенными бактериальными агентами или грибами. В 14 (66,7%) образцах мокроты выявлялась монокультура нормальной микрофлоры верхних дыхательных путей и ротоглотки, в 2 (9,5%) образцах мокроты – рост монокультуры условно-патогенной или патогенной бактериальной флоры или грибковой флоры, в 5 (23,8%) образцах мокроты – микст культур условно-патогенной или патогенной или грибковой флоры в сочетании с нормальной микрофлорой верхних дыхательных путей, ротоглотки или кожи. Клинически значимые условно-патогенные или патогенные бактериальные агенты: *Klebsiella pneumoniae* ОМЧ 10^6 КОЕ/мл (в 1 образце мокроты), *Streptococcus pneumoniae* ОМЧ 10^6 - 10^7 КОЕ/мл (в 2 образцах мокроты).

По данным литературы [1,3,4], при ХОБЛ колонизация дыхательных путей и ротоглотки условно-патогенной бактериальной и грибковой флорой нарастает по мере

прогрессирования обструктивных нарушений функции внешнего дыхания и нарушения мукоцилиарного клиренса бронхов, что, несомненно, влияет на увеличение частоты инфекционно-зависимых обострений заболевания. При этом определенную роль в развитии дисбиоза дыхательных путей играет и применение ингаляционных глюкокортикостероидов, назначаемых пациентам с частыми обострениями ХОБЛ в комбинации с длительнодействующими бронходилатационными препаратами [5]. В нашем исследовании подобную комбинацию базисных препаратов получало 84% пациентов с частыми обострениями заболевания. В группе пациентов с редкими обострениями ХОБЛ ингаляционные глюкокортикостероиды в качестве базисных препаратов не назначались.

Заключение

Классический культуральный микробиологический анализ мокроты имеет ограниченное значение в плане установления этиологического фактора инфекционно-зависимого обострения ХОБЛ, что, вероятно, объясняется некоторыми трудностями для пациентов при сборе образцов мокроты. Фенотип «ХОБЛ с частыми обострениями» ассоциируется с более тяжелыми обструктивными нарушениями функции внешнего дыхания, более выраженными эндоскопическими воспалительными и атрофическими изменениями со стороны слизистой трахеобронхиального дерева и с более высокой колонизацией дыхательных путей условно-патогенной бактериальной и грибковой флорой, которая при определенных неблагоприятных обстоятельствах, потенциально может стать основным этиологическим фактором обострения заболевания.

Выводы

Культуральное микробиологическое исследование мокроты в большей степени отражает спектр этиологически значимых микроорганизмов, определяющих инфекционные обострения ХОБЛ, у пациентов с частыми обострениями заболевания. У пациентов с частыми обострениями ХОБЛ выявляются условно-патогенная или патогенная и грибковая микрофлоры с высокой степенью КОЕ. У пациентов с редкими обострениями ХОБЛ чаще выявляется нормальная микрофлора и меньшая обсемененность мокроты условно-патогенными или патогенными микроорганизмами.

Список использованной литературы

1. Карпова, О.Н. Спектр этиологически значимых микроорганизмов в мокроте у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких / О.Н. Карпова, А.А. Пунин // Практическая медицина. 2012.1(56).С.81-84. <https://www.medclick.ru/uploads/files/docs/spektr-etiologicalheski-znachimyh-mikroorganizmov-v-mokrote-ubolnyh-s-obostreniem-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih.pdf>

2. Методические рекомендации по использованию метода спирометрии. 2023. 64с. https://spulmo.ru/upload/kr/Spirometria_2023.pdf?t=1

3. Микробиом, обострение и прогрессирование ХОБЛ: есть ли выход? / В.Д.Федотов [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2022. Том 24. №3. С.202-212. <https://cmac-journal.ru/publication/2022/3/cmac-2022-t24-n3-p202/cmac-2022-t24-n3-p202.pdf>

4. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. 2021. 91с. https://spulmo.ru/upload/kr/НОВЛ_2021.pdf

5. Contoli, M. Long-term effects of inhaled corticosteroids on sputum bacterial and viral loads in COPD / M. Contoli, A. Pauletti, MR. Rossi, A. Spanevello [and etc.] / European Respiratory Journal 2017 Oct 5;50(4):1700451. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28982774/>

Сведения об авторах статьи:

Азнабаев Руслан Альбертович – студент 3 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: г.Уфа, ул.Ленина 3. E-mail: Aznabaev_51@mail.ru
Давлетшина Гульшат Кинзябулатовна - доцент, к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: г.Уфа, ул.Ленина 3.

УДК: 611.438

Алибекова Х.Ш., Магомедова Ф.М., Эседова А.Э., Гусейнова С.Т.

**БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ТЕЛЕЦ ГАССАЛЯ В
ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА**

ФГБОУ ВО "Дагестанский государственный медицинский университет"
Минздрава России, г. Махачкала

В данном исследовании проведен комплексный анализ современных научных данных о биологическом значении телец Гассалья, их структурно-функциональной организации и роли в иммунной системе человека. Рассмотрены молекулярные механизмы их функционирования, включая продукцию цитокинов, хемокинов и других биологически активных веществ. Представлены данные об участии телец Гассалья в процессах иммунного гомеостаза, развитии и селекции Т-лимфоцитов, формировании иммунной толерантности. Описаны современные методы исследования этих структур, включая иммуногистохимические, электронно-микроскопические и молекулярно-генетические подходы. Особое внимание уделено патологическим состояниям, связанным с нарушением функции телец Гассалья, и их роли в развитии аутоиммунных заболеваний. Проанализированы перспективные направления исследований и возможности терапевтического воздействия на эти структуры.

Ключевые слова: тельца Гассалья, тимус, иммунная система, эпителиальные клетки, тимопоэз, иммунная толерантность, цитокины, аутоиммунные заболевания

Alibekova H.Sh., Magomedova F.M., Esedova A.E., Huseynova S.T.

**BIOLOGICAL SIGNIFICANCE OF GASSAL'S CORPUSCLES IN HUMAN
LIFE ACTIVITY**

Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Makhachkala

This study provides a comprehensive analysis of modern scientific data on the biological significance of Ghassal bodies, their structural and functional organization and role in the human immune system. The molecular mechanisms of their functioning, including the production of cytokines, chemokines and other biologically active substances, are considered. The data on the participation of Ghassal bodies in the processes of immune homeostasis, the development and selection of T-lymphocytes, and the formation of immune tolerance are presented. Modern methods of studying these structures, including immunohistochemical, electron microscopic and molecular genetic approaches, are described. Special attention is paid to pathological conditions associated with impaired function of the Ghassal bodies and their role in the development of autoimmune diseases. Promising areas of research and the possibilities of therapeutic effects on these structures are analyzed.

Keywords: Ghassal corpuscles, thymus, immune system, epithelial cells, thymopoiesis, immune tolerance, cytokines, autoimmune diseases

Введение

Тельца Гассалья (тимические тельца) представляют собой уникальные структурные образования мозгового вещества тимуса, играющие фундаментальную роль в развитии и функционировании иммунной системы человека. История их изучения началась в 1849

году, когда британский врач Артур Гассаль впервые описал эти концентрические эпителиальные структуры [1]. На протяжении длительного времени тельца Гассалья рассматривались исключительно как дегенеративные образования, не имеющие существенного функционального значения. Однако результаты современных исследований кардинально изменили представления об их биологической роли.

Последние достижения в области молекулярной биологии и иммунологии позволили установить, что тельца Гассалья являются активными участниками иммунных процессов, оказывающими существенное влияние на развитие и селекцию Т-лимфоцитов, формирование иммунной толерантности и поддержание гомеостаза тимуса [2]. Особый интерес представляет их способность продуцировать широкий спектр биологически активных веществ, включая цитокины, хемокины и факторы роста, что указывает на наличие эндокринной функции [3].

Материалы и методы

В основу работы положен анализ современных научных публикаций, посвященных исследованию телец Гассалья, за период 2019-2024 гг. Используются данные из международных баз PubMed, Scopus и eLibrary. В ходе исследования особое внимание уделялось работам, в которых применялись следующие методы:

1. Световая и электронная микроскопия:
 - Рутинные гистологические методы окраски
 - Трансмиссионная электронная микроскопия
 - Сканирующая электронная микроскопия
2. Иммуногистохимические методы:
 - Иммунофлуоресцентное окрашивание
 - Иммунопероксидазное окрашивание
 - Мультиплексная иммунофлуоресценция
3. Молекулярно-генетические методы:
 - ПЦР в реальном времени
 - РНК-секвенирование
 - Анализ экспрессии генов
4. Проточная цитометрия:
 - Многоцветный анализ
 - Сортировка клеток

- Анализ клеточного цикла
- 5. Культуральные исследования:
 - Первичные культуры эпителиальных клеток тимуса
 - Органотипические культуры
 - Кокультивирование с тимоцитами

Результаты и обсуждение

Структурная организация телец Гассалья

Современные методы исследования позволили детально изучить структурную организацию телец Гассалья. Гистологические исследования показывают, что они представляют собой концентрически расположенные эпителиальные клетки, подвергшиеся кератинизации [4]. Электронно-микроскопические исследования выявили наличие специализированных межклеточных контактов, включая десмосомы и плотные контакты, обеспечивающие механическую стабильность и барьерную функцию этих структур.

Исследователями выделено 12 стадий развития телец Гассалья, которые объединяются в 4 основные стадии:

1. Накопление кератина и увеличение эпителиальных клеток
2. Концентрическое наслоение эпителиальных клеток с формированием множественных десмосом
3. Образование кист с участием макрофагов, некроз, гиалиноз
4. Обызвествление детрита, формирование свободных кальцинатов

В составе телец идентифицировано 2 типа эпителиоцитов, различающихся по экспрессии цитокератинов 8 и 14. Клетки I типа (K14-K8+) характеризуются округлой формой, эухроматиновым ядром с инвагинациями кариолеммы и наличием аутофагосом. Они экспрессируют высокий уровень молекул МНС II и ген Aire. Клетки II типа (K14+K8-) имеют уплощенную форму, вытянутое ядро, выполняют преимущественно опорную функцию.

В центральной части телец обнаруживаются апоптотические тельца и клеточный дебрис, что указывает на их активное участие в элиминации погибших тимоцитов. Особый интерес представляет наличие секреторных гранул в цитоплазме эпителиальных клеток, что подтверждает их эндокринную функцию.

Ультроструктурный анализ выявил присутствие различных органелл, характерных для секреторно активных клеток: хорошо развитый комплекс Гольджи; многочисленные митохондрии; развитая эндоплазматическая сеть; секреторные везикулы различного размер.

Молекулярные механизмы функционирования

Исследования последних лет существенно расширили представления о молекулярных механизмах функционирования телец Гассала. Установлено, что эти структуры способны продуцировать широкий спектр биологически активных веществ [5]. Особое значение имеет экспрессия тимического стромального лимфопоэтина (TSLP), играющего ключевую роль в развитии Т-регуляторных клеток и формировании иммунной толерантности.

Согласно исследованиям Аблякимова Э.Т. и соавторов (2017), тельца Гассала синтезируют тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP) и хемокин Mig, которые играют различные роли: TSLP стимулирует дендритные клетки к участию в негативной селекции, тогда как Mig привлекает зрелые CD8-клетки и NK-клетки. Исследования показали, что максимальный количественный апоптоз происходит возле телец Гассала, что подтверждается скоплением около них CD68-положительных макрофагов [3].

Основные продуцируемые факторы включают:

1. Цитокины:
 - Интерлейкин-7 (IL-7)
 - Фактор стволовых клеток (SCF)
 - Интерлейкин-6 (IL-6)
 - Фактор некроза опухоли альфа (TNF- α)
2. Хемокины:
 - CCL21
 - CXCL12
 - CCL25
 - CCL19
3. Факторы роста:
 - EGF (эпидермальный фактор роста)
 - FGF (фактор роста фибробластов)
 - VEGF (фактор роста эндотелия сосудов)

Иммунологическое значение

Современные исследования демонстрируют ключевую роль телец Гассалья в формировании и поддержании иммунного гомеостаза [6]. Они активно участвуют в процессах позитивной и негативной селекции Т-лимфоцитов, обеспечивая элиминацию аутореактивных клонов и развитие функционально полноценных Т-клеток.

Выявлена тесная пространственная и функциональная связь телец Гассалья с различными популяциями иммунокомпетентных клеток:

- Дендритными клетками
- Макрофагами
- Регуляторными Т-клетками
- Тучными клетками

Особое значение имеет взаимодействие телец Гассалья с дендритными клетками, что обеспечивает эффективную презентацию антигенов и формирование центральной иммунной толерантности. Установлено, что тельца Гассалья создают специализированное микроокружение, необходимое для правильного развития и функционирования иммунокомпетентных клеток.

Патологические состояния

Нарушения структуры и функции телец Гассалья ассоциированы с различными патологическими состояниями. По данным исследований Волковой Л.В. и соавторов (2014), при аутопсиях детей с иммунологической недостаточностью выявлены характерные изменения телец Гассалья. В значительной доле случаев обнаруживались группы телец с признаками кистозной трансформации и формированием кальцификатов. Количественный анализ показал увеличение числа телец на поздних стадиях развития, что коррелировало с выраженностью иммунодефицитного состояния [7].

Особое значение имеют:

1. Аутоиммунные заболевания:
 - Миастения гравис
 - Системная красная волчанка
 - Ревматоидный артрит
 - Рассеянный склероз
2. Иммунодефицитные состояния:

- Первичные иммунодефициты
- DiGeorge синдром
- APESCED синдром
- 3. Неопластические процессы:
 - Тимомы
 - Лимфомы тимуса
 - Карциномы тимуса

При тимомах наблюдаются существенные изменения структуры и количества телец Гассалья, что может служить важным диагностическим критерием. Исследования показывают, что характер этих изменений коррелирует с типом опухоли и прогнозом заболевания.

Возрастные изменения

Особый интерес представляют возрастные изменения телец Гассалья. В процессе онтогенеза наблюдаются следующие характерные изменения:

1. Пренатальный период:
 - Первые тельца Гассалья появляются на 16-й неделе внутриутробного развития
 - К моменту рождения их количество значительно увеличивается
 - Наблюдается постепенное усложнение их структурной организации
2. Постнатальный период:
 - Максимальное развитие достигается к пубертатному периоду
 - Наблюдается пик секреторной активности
 - Формируется оптимальное соотношение с другими структурами тимуса
3. Период инволюции:
 - Постепенное уменьшение количества телец
 - Изменение их морфологических характеристик
 - Снижение функциональной активности

Современные методы исследования

Развитие технологий позволило существенно расширить методологический арсенал изучения телец Гассалья. Современные подходы включают:

1. Визуализационные методы:

- Конфокальная микроскопия
- Атомно-силовая микроскопия
- 3D-реконструкция
- 2. Молекулярные методы:
 - Одноклеточное РНК-секвенирование
 - Протеомный анализ
 - Метаболомные исследования
- 3. Функциональные тесты:
 - Анализ секреторной активности
 - Исследование межклеточных взаимодействий
 - Оценка пролиферативной активности

Перспективы исследования и терапевтические возможности

Современные исследования открывают новые перспективы для понимания роли телец Гассалья и их терапевтического потенциала. Основные направления включают:

1. Фундаментальные исследования:
 - Изучение молекулярных механизмов развития
 - Исследование регуляторных сетей
 - Анализ эпигенетических модификаций
2. Клинические приложения:
 - Разработка новых методов диагностики
 - Создание таргетных терапевтических подходов
 - Использование в регенеративной медицине
3. Биотехнологические аспекты:
 - Создание искусственных аналогов
 - Разработка клеточных технологий
 - Тканевая инженерия

Заключение

Анализ современных научных данных существенно расширил представления о биологическом значении телец Гассалья. Установлено, что эти структуры являются не просто дегенеративными образованиями, а высокоспециализированными компонентами тимуса, играющими ключевую роль в развитии и функционировании иммунной

системы. Их способность продуцировать широкий спектр биологически активных веществ, участвовать в процессах селекции Т-лимфоцитов и формировании иммунной толерантности указывает на их фундаментальное значение в поддержании иммунного гомеостаза.

Исследование патологических состояний, связанных с нарушением функции телец Гассалья, открывает новые перспективы для понимания патогенеза различных иммунологических расстройств и разработки таргетных терапевтических подходов. Особый интерес представляет их потенциальное использование в регенеративной медицине и тканевой инженерии.

Дальнейшие исследования в этой области, включающие применение современных молекулярно-биологических и биотехнологических методов, позволят не только углубить понимание функциональной роли телец Гассалья, но и разработать новые терапевтические стратегии для лечения различных иммунологических заболеваний.

Список использованной литературы

1. Парамзин Ф.Н. Морфологическая характеристика телец Гассалья в случаях уменьшения массы тимуса / Ф.Н. Парамзин // Новые задачи современной медицины. — СПб.: Заневская площадь, 2014. — С. 54-55.
2. Бреусенко Д.В. Современные представления о морфологии тимуса / Д.В. Бреусенко, И.Д. Димов // Педиатр. — 2017. — Т. 8, № 4. — С. 91-95.
3. Аблякимов Э.Т. Функции телец Гассалья и их связь с микроокружением / Э.Т. Аблякимов, М.А. Кривенцов, А.В. Кубышкин // Концепт. — 2017. — Т. 42. — С. 112-115.
4. Husakova N. Иммунопатологические процессы / N. Husakova // Медицинская иммунология. — 2019. — Т. 21, № 3. — С. 567-574.
5. Мудрак Д.А. Морфология телец Гассалья и их микроокружение у новорожденных с увеличенной массой тимуса / Д.А. Мудрак [и др.] // Архив патологии. — 2024. — Т. 86, № 1. — С. 13-20.
6. Омельчук Н.Н. Циклические изменения тимических телец при гиперплазии тимуса / Н.Н. Омельчук, Л.В. Волкова, В.П. Бондарев // Успехи современного естествознания. — 2014. — № 10. — С. 15-15.
7. Волкова Л.В. Состояние стромального компонента тимуса и телец Гассалья при аутопсиях у детей / Л.В. Волкова [и др.] // Морфология. — 2014. — Т. 145, № 3. — С. 51-54.

Сведения об авторах статьи:

Алибекова Хадижат Шамилевна - студентка лечебного факультета, ФГБОУ ВО "Дагестанский государственный медицинский университет" Минздрава России
Магомедова Фарида Магомедгаджиевна – студентка лечебного факультета, ФГБОУ ВО "Дагестанский государственный медицинский университет" Минздрава России

Эседова Анжела Эседовна - доцент кафедры анатомии человека, ФГБОУ ВО "Дагестанский государственный медицинский университет" Минздрава России
Гусейнова Сабина Тагировна - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой анатомии человека, ФГБОУ ВО "Дагестанский государственный медицинский университет" Минздрава России

УДК 547.541.2.

Аюбов И.Г., Гасанов А.Г., Абдуллаева Л.Э., Салманова Ч.К.
**МЕДИЦИНСКИЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ
БИЦИКЛОГЕПТАНОВОГО РЯДА**

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

Бициклогептановый каркас лежит в основе целого ряда медицинских препаратов, в связи с чем существует мнение о наличии высокой фармакологической активности этого фрагмента. В представленной статье нами рассмотрены основные результаты исследований в области получения и изучения фармакофорных свойств соединений бициклогептанового ряда, а также показаны перспективы их применения в качестве медицинских препаратов

Ключевые слова: бициклогептановый фрагмент, фармакофорная активность, медицинские препараты, антимикробные свойства

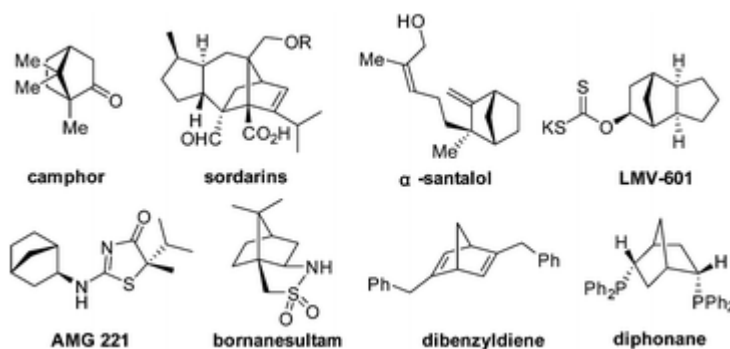
Ayyubov I.H., Gasanov A.G., Abdullayeva L.E., Salmanova Ch.K.
**MEDICINAL PREPARATIONS BASED ON BICYCLOHEPTANE
DERIVATIVES**

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

The bicycloheptane framework is the basis of a number of medical preparations, in connection with which there is an opinion about the presence of high pharmacological activity of this fragment. In the presented article, we review the main results of research in the field of obtaining and studying the pharmacophoric properties of bicycloheptane compounds, and also show the prospects for their use as medical preparations

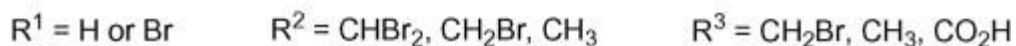
Keywords: bicycloheptane fragment, pharmacophoric activity, medicinal preparations, antimicrobial properties

Бицикло[2.2.1]гептановый каркас является привилегированной молекулярной структурой, встроенной в многочисленные соединения с различными функциями [1]. Камфора, сордарины, α -санталол и β -санталол являются биоактивными натуральными продуктами, которые содержат этот структурный фрагмент. Кроме того, бицикло[2.2.1]гептан представлен в таких лекарственных препаратах, как LMV-6015 и AMG 221.6 Более того, бицикло[2.2.1]гептановый остов обеспечивает основу для асимметричного синтеза и катализа. Борнансультам является хорошо известным хиральным вспомогательным веществом, в то время как дибензилдиен и дифонан являются эффективными хиральными лигандами для катализа переходными металлами. Разработка энантиоселективных подходов к функционализированным бицикло[2.2.1]гептанам имеет решающее значение для целевого и многообразного синтеза родственных биологически значимых молекул, и поэтому она крайне желательна для открытия соответствующих лекарственных препаратов.



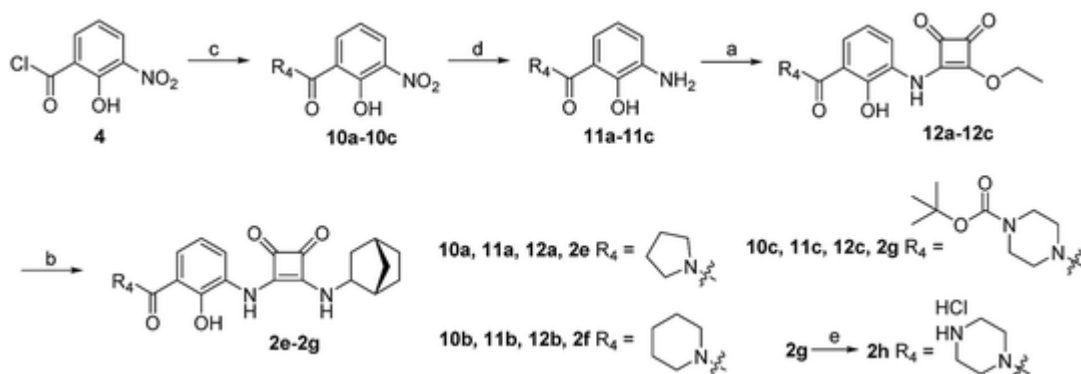
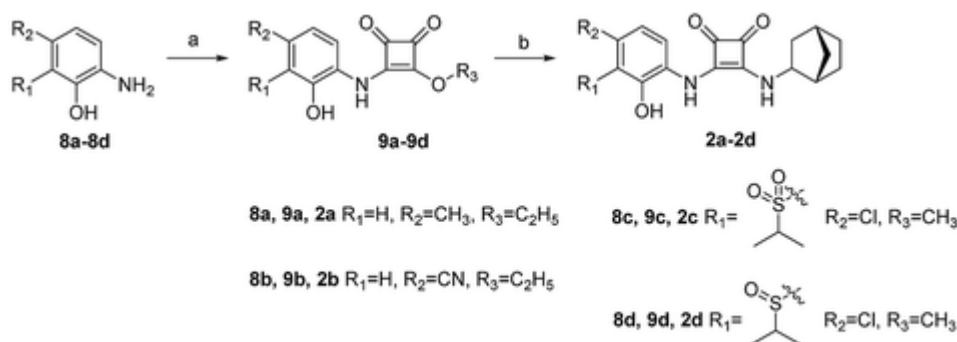
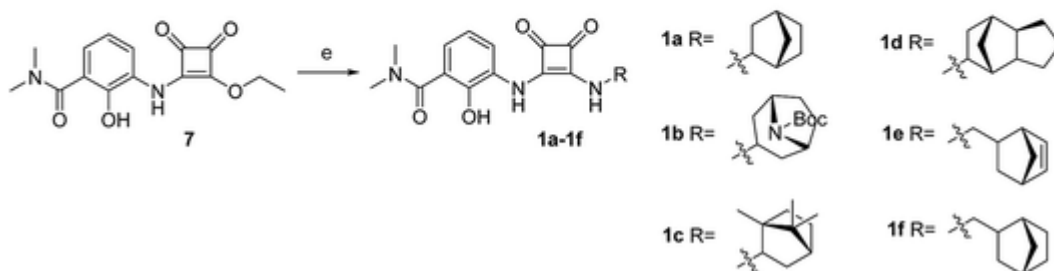
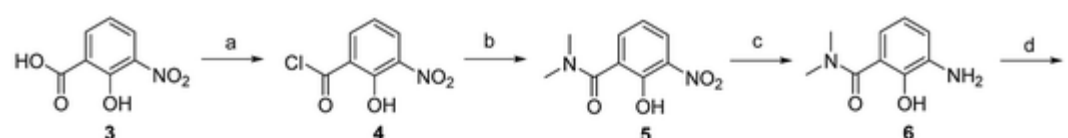
В патенте [2] описан синтез новых производных 2-азабицикло[2.2.1]гептана и показана возможность применения таких соединений или фармацевтически приемлемых солей таких соединений в качестве лекарственных средств, в частности, в качестве антагонистов рецепторов орексина.

Исследованы региоспецифическое восстановление и перегруппировка Фаворского энантиочистого тетрабромэпифенхона, который можно легко получить бромированием камфоры. Было продемонстрировано селективное образование новых функционализированных хиральных производных бицикло[2.2.1]гептана и бицикло[2.1.1]гексана с хорошим выходом. Авторы отмечают, что предложенный ими подход обеспечивает простой путь для крупномасштабного синтеза широкого спектра новых функционализированных бициклических терпеноидов, начиная с легкодоступной камфоры [3].

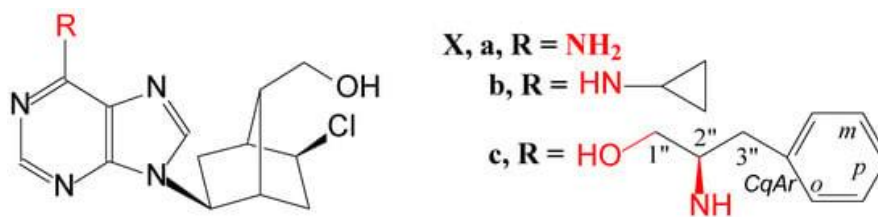


CXCR1 и CXCR2 являются рецепторами хемокинов CXС (CXCR), соответствующими цитокинам семейства хемокинов CXС. Было обнаружено, что CXCR2 на 77% гомологичен CXCR1 [4]. Антагонизм рецептора хемокинов CXCR2 был предложен в качестве новой стратегии лечения метастатического рака. Чтобы найти селективный антагонист CXCR2, был идентифицирован бицикло[2.2.1]гептан, содержащий N,N'-диарилскварамид (соединение 2e), путем введения мостиковой кольцевой системы в скелет N,N'-диарилскварамида, и он проявил хорошую антагонистическую активность CXCR2 (CXCR2 IC₅₀ = 48 нМ) и хорошую селективность

(CXCR1 IC₅₀/CXCR2 IC₅₀ = 60,4). Кроме того, *in vitro* биологический анализ соединения 2e также продемонстрировал его хороший противораковый метастатический эффект против линии клеток рака поджелудочной железы CFPAC1. Кроме того, соединение 2e показало чрезвычайно высокую стабильность в имитированной кишечной жидкости (SIF) и имитированной желудочной жидкости (SGF), а также в плазме крысы и человека, но не в микросомах печени крысы и человека. Фармакокинетические исследования *in vivo* на крысах показали, что 2e имеет превосходный профиль РК (10 мг/кг перорально, C_{max} = 2863 нг/мл, t_{1/2} = 2,58 ч). Более того, молекулярная стыковка была дополнительно реализована для предложения преобладающей конфигурации соединения 2e, что предоставило важные и полезные руководящие принципы для дальнейшей разработки.



В работе [5] синтезированы новые аналоги 1'-гомокарбануклеозидов с оптически активным замещенным бицикло[2.2.1]гептановым скелетом в качестве сахарного фрагмента. Аналоги пиримидина с урацилом, 5-фторурацилом, тиминном и цитозинном и ключевое промежуточное соединение с 6-хлорпурином в качестве нуклеиновых оснований были синтезированы селективной реакцией Мицунобу на первичной гидроксиметильной группе в присутствии 5-эндо-гидроксильной группы. Адениновые и 6-замещенные адениновые гомонуклеозиды были получены путем замещения 6-атома хлора ключевого промежуточного соединения 5 аммиаком и выбранными аминами, а 6-метокси- и 6-этоксизамещенные пуриновые гомонуклеозиды - путем реакции с соответствующими алкоксидами. Ни одно производное не оказалось активным против энтеровирусов, вирусов желтой лихорадки, чикунгуньи и аденовирусов типа 1. Два соединения имели более низкие значения IC_{50} (15 ± 2 и 21 ± 4 мкМ), а одно соединение имело идентичное значение IC_{50} (28 ± 4 мкМ) с ацикловиром, что позволяет предположить возможность дальнейшего изучения скелета бицикло[2.2.1]гептана с целью поиска кандидата на роль сахарной части нуклеозидов.



Серия (5-хлор-2-тиенил)(3-(замещенный фенил)бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ил)метанонов была синтезирована с помощью катализируемой летучей золой [4+2]-реакции циклоприсоединения Дильса-Альдера с участием циклопентадиена и 5-хлор-2-тиенилхалконов в условиях охлаждения [6]. Выходы метанонов составляют более 60%. Синтезированные (5-хлор-2-тиенил)(3-(замещенный фенил)бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ил)метаноны характеризуются их физическими константами и спектральными данными. Антимикробная, антиоксидантная и антифидантная активность синтезированных метанонов была изучена с использованием их соответствующих бактериальных, грибковых штаммов, активности по удалению радикалов DPPH и метода биоанализа листовых дисков Детлера.

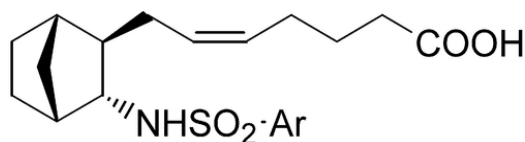
Целевые соединения производные бензотиазола были синтезированы, начиная с норборнена [7]. Антипролиферативная активность соединений была определена против линий клеток С6 (опухоль мозга крысы) и HeLa (клетки карциномы шейки матки человека) с использованием анализа пролиферации клеток BrdU ELISA с

использованием 5-фторурацила (5-FU) в качестве стандарта. В обеих сериях при сравнении с 5-FU ($IC_{50} \leq 5$ мкМ для С6 и 16,33 мкМ для HeLa) наиболее активными соединениями против клеток С6 были соединения со значениями IC_{50} 14,13 мкМ и 29,99 мкМ соответственно, в то время наиболее активными соединениями против клеток HeLa имели значения IC_{50} <5, <5, 19,33 и 1813 мкМ соответственно. Кроме того, для прогнозирования физико-химических и AMDE свойств тестируемых соединений использовался онлайн-инструмент SwissADME. Результаты показали, что все соединения обладают многообещающими прогнозируемыми физико-химическими и фармакокинетическими свойствами, и они соответствуют правилу Липински, что указывает на то, что они, как прогнозируется, будут перорально биодоступны, и обладают прогнозируемым показателем биодоступности 0,55.

Исходя из метиловых эфиров (1,7,7-триметил-бицикло[2.2.1]гепт-2-илиденамино)-уксусной кислоты, получают арильные эфиры *экзо*-2-[метил-(1,7,7-триметил-бицикло[2.2.1]гепт-2-ил)-амино]-этанола и *экзо*-2-[метил-(1,7,7-триметил-бицикло[2.2.1]гепт-2-ил)-амино-2-фенил-этанола] [8]. Также из реакции 1,7,7-триметил-бицикло[2.2.1]гептан нитрамина с 2-амино-1-(4-нитрофенил)-пропан-1,3-диолом или 1-аминометил-циклогексанолом синтезируются спирт *экзо*-1-[(1,7,7-триметил-бицикло[2.2.1]гепт-2-иламино)-метил]-циклогексанол, *экзо*-1-(4-аминофенил)-2-(1,7,7-триметил-бицикло[2.2.1]гепт-2-иламино)-пропан-1,3-диол и 1-(4-аминофенил)-2-[метил-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил]-амино]-пропан-1,3-диол. При уровне дозы 12,5 мг/кг полученные соединения демонстрируют значительную противосудорожную защиту от судорог, вызванных пентилентетразолом (100% и 83% защиты соответственно) по сравнению с дифенилгидантоином натрия (50 мг/кг, 100%) и дерамциклана фумаратом (25 мг/кг, 83%), использованными в качестве референтных препаратов. Соединение при уровне дозы 50 мг/кг проявило 41% гипогликемической активности по сравнению с гликлазидом (10 мг/кг, 23%) в качестве референтного препарата. Кроме того, полученные соединения проверяются на противовоспалительный потенциал при уровне дозы 50 мг/кг. Некоторые соединения продемонстрировали 92%, 90%, 88% и 80% ингибирования веса лапы крысы соответственно без признаков ульцерогенности по сравнению с индометечином (5 мг/кг, 81%).

Новые антагонисты рецептора простагландина D2 (PGD2) были синтезированы как потенциальный новый класс противоаллергических средств, имеющих

бицикло[2.2.1]гептановую кольцевую систему с сульфонамидными группами [9,10]. Некоторые из них проявляют чрезвычайно сильный антагонизм рецептора PGD2 в анализах связывания радиолиганда и образования цАМФ со значениями IC₅₀ ниже 50 нМ и гораздо меньший антагонизм рецепторов TXA2 и PGI2. Эти мощные антагонисты рецептора PGD2 при пероральном приеме резко подавляют различные аллергические воспалительные реакции, такие как повышенная проницаемость сосудов при аллергическом рините, конъюнктивите и моделях астмы. Превосходные фармакологические профили антагонистов рецептора PGD2, первоначально синтезированных в наших лабораториях, имеют потенциально большое клиническое значение. Это исследование также предоставляет экспериментальные доказательства, предполагающие, что PGD2 играет важную роль в патогенезе аллергических заболеваний.



В работе [11] сообщается, что кантаридин, экзо-4а,7а-диметил-4,7-эпоксигексагидроизобензофуран-1,3-дион, проявил значительную противоопухолевую активность *in vitro* и *in vivo*. Неблагоприятное воздействие на мочевыводящие пути и желудочно-кишечный тракт не позволяет принять его в клинике. Структурная модификация кантаридина была предложена с целью снижения его токсичности и поддержания или повышения его активности. Молекулы, содержащие органофосфорные соединения, используемые в фармацевтической промышленности, такие как дипептид α-аминофосфоновой кислоты, алафосфин, который ингибирует аланинрацемазу, становятся все более важными. Поэтому авторы работы разработали и синтезировали ряд производных фосфонодипептида с α-аминоалкилфосфонатом на N-конце экзо-(7-окса)бицикло[2.2.1]гептан или экзо-бицикло[2.2.1]гепт-5-ен)-2,3-дикарбонового ангидрида, которые могут быть интересны исследователям в области химии, биохимии и фармакологии.

Ряд новых 2-амино-6-(3,3-диметилспиро{бицикло[2.2.1]гептан-2,5'-изоксазолин-2}-3'-ил)-4-арилпиримидинов и 2-амино-6-(5-алкил-2-изоксазолин-3-ил)-4-арилпиримидинов, содержащих липофильную группу, были синтезированы путем конденсации Кляйзена-Шмидта и были проверены на их антибактериальную и противогрибковую активность [12].

Токсическое действие напряженного углеводорода 2,2'-бис(бицикло[2.2.1]гептана) (ВВН) изучалось с использованием цельноклеточных бактериальных lux-биосенсоров на основе клеток *Escherichia coli*, в которых гены люциферазы транскрипционно слиты со стресс-индуцируемыми промоторами [13]. Показано, что ВВН обладает генотоксическим эффектом, вызывая бактериальный SOS-ответ, однако алкилирующего эффекта не выявлено. Помимо повреждения ДНК, существует окислительный эффект, вызывающий ответ регулонов OxyR/S и SoxR/S. Наиболее чувствительным к ВВН lux-биосенсором оказался *E. coli* pSoxS-lux, реагирующий на появление в клетке супероксидных анион-радикалов. Предполагается, что окисление ВВН приводит к образованию активных форм кислорода, которые вносят основной вклад в генотоксичность этого вещества.

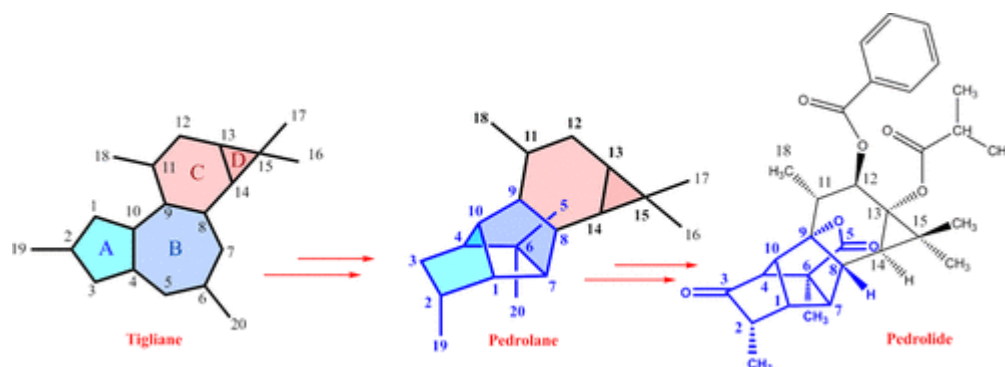
Некоторые (4-бром-1-нафтил)-(3-(замещенный фенил) бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ил)метилкетоны были синтезированы с помощью катализируемой летучей золой экологически безопасной реакции Дильса-Альдера [4+2]-циклоприсоединения 4-бром-1-нафтилхалконов и циклопентадиена в водной среде [14]. В этой реакции полученный выход составил более 60%. Синтезированные метаноны были охарактеризованы с помощью их физических констант, микроанализа, инфракрасного, ядерного магнитного резонанса и масс-спектроскопических данных. Антибактериальная и противогрибковая активность этих кетонов была оценена с помощью диско-диффузионной зоны ингибирования и двукратного серийного разбавления-минимальной ингибирующей концентрации их соответствующих бактериальных и грибковых штаммов с использованием метода Бауэра-Кирби. Антиоксидантную активность этих метанонов измеряли с использованием метода нейтрализации радикалов дифенилпикрилгидразилом (DPPH).

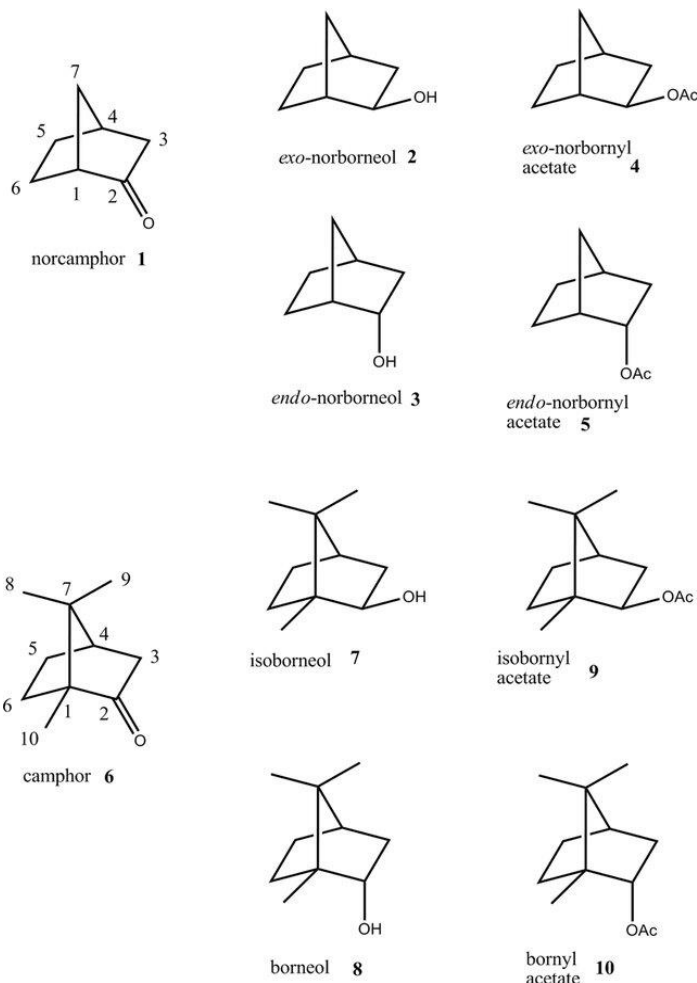
Авторы работы [15] описывают синтетический метод для получения скелета бицикло[2.2.1]гептана с двумя оксифункционализированными мостиковыми углеродами. Этот метод включает межмолекулярную реакцию Дильса-Альдера с использованием 5,5-дизамещенных 1,4-бис(силилокси)-1,3-циклопентадиенов, диеновая структура которых никогда не была синтезирована. Более того, внутримолекулярная реакция Дильса-Альдера с использованием диена, несущего диенофильный фрагмент в положении С-5, может обеспечить трициклический углеродный каркас, который включает скелет бицикло[2.2.1]гептана. Новые производные бицикло[2.2.1]гептана могут быть использованы в качестве

универсальных строительных блоков для органической синтетической химии и фармакологической промышленности.

В более ранней статье [16] авторы сообщили, что новые антагонисты рецептора простагландина D(2) (PGD(2)), имеющие бицикло[2.2.1]гептановую кольцевую систему в качестве простагландинового скелета, являются новым мощным классом противоаллергических средств и подавляют различные аллергические воспалительные реакции, такие как те, которые наблюдаются в моделях конъюнктивита и астмы. В настоящем исследовании [17] авторы синтезировали антагонисты рецептора PGD(2), имеющие 6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептановую кольцевую систему. Эти производные имеют амидный фрагмент, в отличие от производных с бицикло[2.2.1]гептановой кольцевой системой, которые имеют сульфонамидную группу. Производные, имеющие 6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептановое кольцо, также проявили сильную активность в анализах связывания рецептора PGD(2) и образования цАМФ. В анализах *in vivo*, таких как модели аллергического ринита, конъюнктивита и астмы, эти серии производных показали превосходные фармакологические профили. В частности, некоторые соединения также эффективно подавляли инфильтрацию эозинофилов в моделях аллергического ринита и астмы.

Сообщается [18] о педролиде, дитерпеноиде с беспрецедентным углеродным скелетом, педролане, содержащем бицикл[2.2.1]гептановую систему. Предполагается, что эта структурная особенность включает внутримолекулярную циклизацию посредством присоединения Михаэля и сокращение кольца посредством 1,2-алкильного сдвига или пинакольной перегруппировки колец А и В из 5/7/6/3-тетрациклического предшественника кольца типа тиглиана. Структура соединения была установлена с использованием спектроскопических методов, монокристаллической рентгеновской дифракции и расчетов *ab initio*. Педролид отменил множественную лекарственную устойчивость, опосредованную Р-гликопротеином.





Поведение ^{13}C ЯМР 10 кислородсодержащих соединений (кетоны, спирты, ацетаты), содержащих бицикло[2.2.1]гептановый скелет, было исследовано в присутствии хирального лантаноидного сдвигающего реагента ($\text{Yb}(\text{hfc})_3$). Для каждого соединения авторы измерили лантаноид-индуцированный сдвиг (LIS) на сигналах углеродов и расщепление сигналов, что позволило провести энантиомерную дифференциацию. Энантиомерное расщепление наблюдалось для большинства сигналов в спектре каждого соединения. Практически все соединения этого ряда, указанные в верхнем рисунке, проявили высокую биологическую активность [19].

Список использованной литературы

1. Jian-Guo F., Shan Y-F., Wang-Bin S., Qiang G. An asymmetric approach to bicyclo[2.2.1]heptane-1-carboxylates via a formal [4+2]-cycloaddition reaction enabled by organocatalysis // *Org. Biomol. Chem.* – 2016. – Vol. 14. – P. 2632-2639
2. Pat. 5817679A. US. 1994. 7-Azabicyclo[2.2.1]-heptane and -heptene derivatives as cholinergic receptor ligands / Shen Y., Harman D., Huang F., Gonzalez J./
3. Ryzhenko O.O., Gorichko M.V. Tetrabromoepifenchone: a convenient precursor for the synthesis of chiral bicyclo[2.2.1]heptane and bicyclo[2.1.1]hexane derivatives // *Tetrahedron Asymmetry.* – 2015. – Vol. 26. – N 15-16. – P. 810-814

4. Jin-Xin Ch., Wang Zh., Dong X., Hong Y. Bicyclo[2.2.1]heptane containing N,N'-diarylsquaramide CXCR2 selective antagonists as anti-cancer metastasis agents // *RSC Advances*. – 2018. – Vol. 8. – P. 11061-11069
5. Tanase C.I., Draghici A., Hanganu L., Pintille L. New HSV-1 Anti-Viral 1'-Homocarbocyclic Nucleoside Analogs with an Optically Active Substituted Bicyclo[2.2.1]Heptane Fragment as a Glycoside Moiety // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24. – N 13. – P. 2446-2451
6. Thirunarayanan G. Bio-potent (5-chloro-2-thienyl)-3-(substituted phenyl) bicyclo[2.2.1]heptane-2-yl methanone derivatives // *International Letters of Chemistry, Physics and Astronomy*. – 2015. – Vol. 42. – P. 1-12
7. Ceylan M., Sankaya M., Yagiroglu A., Yirtici U. Novel Tricyclo[4.2.1]nonane and Bicyclo[2.2.1]heptane Derivatives: Synthesis, in vitro Biological Activities and in Silico Studies // *Chemistry and Biodiversity*. – 2024. – N 2. – P. 1980-1987
8. Aboul-Enein M.N., El-Azzeuny A.A., Maklad Y.A., Sokeirik Y.S. Synthesis of certain 1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]-heptane derivatives with anticonvulsant, hypoglycemic and anti-inflammatory potential // *Journal of Iranian Chemical Society*. – 2006. – Vol. 3. – P. 191-208
9. Mitsumori S., Tsuru T., Honma T., Hiramatsu Y. Synthesis and Biological Activity of Various Derivatives of a Novel Class of Potent, Selective, and Orally Active Prostaglandin D₂ Receptor Antagonists. 1. Bicyclo[2.2.1]heptane Derivatives // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2003. – Vol. 46. – N 12. – P. 2436-2445
10. Tsuru T., Honma T., Hiramatsu Y., Okada T. Bicyclo[2.2.1]heptane and 6,6-Dimethylbicyclo[3.1.1]heptane Derivatives: Orally Active, Potent, and Selective Prostaglandin D₂ Receptor Antagonists. – 1997. – N 22. – P. 3504-3507
11. Zheng Zh., Chen R. Synthesis of Phosphonodipeptide Derivatives of Exo-(7-oxa)bicyclo[2.2.1]heptanes (or exo-Bicyclo[2.2.1]hept-5-ene)-2,3-dicarboxylic Anhydride // *Chemical Journal of Chinese Universities*. – 1998. – Vol. 19. – N 1. – P. 226-231
12. Saini Y., Khajuria R., Chadha Sh., Paula S. Synthesis of novel lipophilic derivatives of aminoisoxazolinepyrimidines and their antimicrobial activity // *Der Pharma Chemica*. – 2015. – Vol. 7. – N 5. – P. 257-262
13. Kessenikh A., Gnuchikh E., Bazhenov S., Bermeshev M. Genotoxic effect of 2,2'-bis(bicyclo[2.2.1] heptane) on bacterial cells // *PLOS One*. – 2020. – Vol. 15. – N 8. – P. 228525-228531
14. Thirunarayanan G. Green approach using water mediated Diels-Alder reaction for the synthesis of some 2-(4-bromo-1-naphthyl)-3-(aryl)bicyclo[2.2.1]hept-5-ene methanones and evaluation of their antimicrobial and antioxidant activities // *Makedonian Journal of Chemistry and Chemical Engineering*. – 2017. – Vol. 36. – N 1. – P. 918-926
15. Ikeuchi K., Sasage T., Yamada G., Suzuki T. Synthesis of a Bicyclo[2.2.1]heptane Skeleton with Two Oxy-Functionalized Bridgehead Carbons via the Diels–Alder Reaction // *Organic Letters*. – 2021. – Vol. 23. – N 23. – P. 9123-9127
16. Tsuru T., Honma T., Hiramatsu Y., Okada T. Bicyclo[2.2.1]heptane and 6,6-Dimethylbicyclo[3.1.1]heptane Derivatives: Orally Active, Potent, and Selective Prostaglandin D₂ Receptor Antagonists // *J. Med. Chem*. – 1997. – Vol. 40- P. 3504-3507

17. Mitsumori S., Tsuru T., Honma T., Hiramatsu Y. Synthesis and biological activity of various derivatives of a novel class of potent, selective, and orally active prostaglandin D2 receptor antagonists. 2. 6,6-Dimethylbicyclo[3.1.1]heptane derivatives // J. Med. Chem. – 2003. – Vol. 46. – N 12. – P. 2446-2455

18. Ferreira R., Spengler G., Orthaber A., Santos D. Pedrolane, a Polycyclic Diterpene Scaffold Containing a Bicyclo[2.2.1]heptane System, from Euphorbia pedroi // Organic Letters. – 2023. – Vol. 23. – N 2. – P. 274-278

19. Lanfranchi D.A., Vellutini M., Blanc M.-C., Bradesi P. Enantiomeric Differentiation of Oxygenated Bicyclo[2.2.1]heptane Derivatives by ¹³C NMR Spectroscopy Using Yb(hfc)₃ // Spectroscopy Letters. – 2010. – Vol. 43. – N 1. – P. 36-43

Сведения об авторах статьи:

Аюбов Ильгар Гаджи оглу - доктор х.н., глав. н.с. лаборатории «Циклоолефины» Института Нефтехимических процессов Министерства Науки и Образования Азербайджана, ilgar.ayubov@mail.ru

Гасанов Ариф Гасан оглу - доктор х.н., зав. лаборатории «Циклоолефины» Института Нефтехимических процессов Министерства Науки и Образования Азербайджана, aqasnov@mail.ru

Абдуллаева Ляман Эмин гызы - докторант, н.с. лаборатории «Циклоолефины» Института Нефтехимических процессов Министерства Науки и Образования Азербайджана, lemanabdullayeva2701@gmail.com

Салманова Чимназ Кафар гызы - доктор х.н., глав. н.с. лаборатории «Спектроскопический анализ» Института Нефтехимических процессов Министерства Науки и Образования Азербайджана, chimnaz_46@mail.ru

Байдимирова А.Д. ¹, Тупиев И.Д. ²

ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ТУБЕРКУЛЁЗОМ В РЕГИОНАХ, ГРАНИЧАЩИХ С РЕСПУБЛИКОЙ БАШКОРТОСТАН, С 2018 ПО 2023 ГОДЫ

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа, Россия

² ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», г. Уфа, Россия

Статья посвящена анализу заболеваемости туберкулёзом за последние пять лет в Республиках Башкортостан и Татарстан, Удмуртской Республике, Свердловской, Челябинской, Оренбургской областях и Пермском крае. Данные о случаях заражения, населения регионов анализировались с официальных источников. Было выявлено, что регионом с наименьшей частотой заболеваемости является Республика Татарстан, а с наибольшим – Свердловская область.

Ключевые слова: туберкулез, заболеваемость, Республика Башкортостан, Республика Татарстан, смертность, инфекционное заболевание.

Baidimirova A.D. ¹, Tupiev I.D. ²

THE DYNAMICS OF TUBERCULOSIS INCIDENCE IN THE REGIONS BORDERING THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN FROM 2018 TO 2023

¹ Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Ufa, Russia

² Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia

The article is devoted to the analysis of the incidence of tuberculosis over the past five years in the Republics of Bashkortostan and Tatarstan, the Udmurt Republic, Sverdlovsk, Chelyabinsk, Orenburg regions and Perm Krai. Data on cases of infection and the population of the regions were analyzed from official sources. It was revealed that the region with the lowest incidence is the Republic of Tatarstan, and the Sverdlovsk region with the highest.

Keywords: tuberculosis, morbidity, Republic of Bashkortostan, Republic of Tatarstan, mortality, infectious disease.

Актуальность

Туберкулез – инфекционное заболевание, которое обычно поражает лёгкие, реже затрагивая другие органы и системы, возбудителем является *Mycobacterium tuberculosis*. Туберкулез остается важной национальной и международной проблемой, сохраняющей высокую актуальность и в настоящее время, несмотря на прогресс в лечении и профилактике. Ежегодно более 10 миллионов человек во всём мире заражаются туберкулезом, 1,6 млн из которых умирают. Туберкулез стоит на тринадцатом месте по смертности от заболеваний в мире, а Россия находится на 11 месте в мире по количеству заболевших туберкулезом. Факторы, делающие туберкулёз актуальным: высокая заболеваемость, высокий уровень лекарственной устойчивости, поскольку более 10% случаев в России относятся к лекарственно-устойчивым формам, социальные факторы и недостаточная осведомленность. На сегодняшний день туберкулезом болеют около трети населения Земли. Туберкулез занимает второе место среди инфекционных

заболеваний по смертности. Каждый день в России в среднем появляется 123 новых случая и 14 связанных с ним случаев смерти. [3]

В связи с вышеизложенным, целью нашего исследования было проанализировать динамику заболеваемости туберкулезом в Республике Башкортостан (РБ) и граничащих с ней регионах: Республика Татарстан (РТ), Свердловская область (СО), Удмуртская Республика (УР), Пермский край (ПК), Челябинская область (ЧО), Оренбургская область (ОО).

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

1. Определить соотношение частоты заболеваний туберкулезом в РБ и соседних регионах по годам.

2. Оценить динамику заболеваемости туберкулезом в РБ, РТ, СО, УР, ПК, ЧО, ОО с 2018 по 2023 годы.

Материалы и методы: проводился анализ данных с официальных сайтов Росстат РФ [1], Минздрав [2], Роспотребнадзор [3].

Результаты

Абсолютное значение числа заболеваний туберкулезом в рассматриваемых регионах приведена в таблице 1. Как видно из абсолютных значений, большинство заболеваний наблюдается в Свердловской области, меньше всего в Удмуртской Республике.

Таблица 1

Число заболевших туберкулезом в РБ, РТ, СО, РУ, ПК, ЧО, ОО в 2018-2023 годы

	2018	2019	2020	2021	2022	2023
РБ	1612	1769	1501	1331	1470	1268
РТ	1179	1151	935	936	860	881
СО	3123	2878	2228	2102	2217	1916
РУ	632	560	397	439	420	423
ПК	1807	1666	1289	1202	1191	1088
ЧО	1783	1664	1260	1195	1175	1131
ОО	1227	1117	938	835	818	710

Для того чтобы можно было сравнивать регионы между собой, мы, исходя из численности населения в регионах, рассчитали относительные величины частоты заболеваемости на 100 тыс. человек, результаты представлены на рисунках 1 и 2.

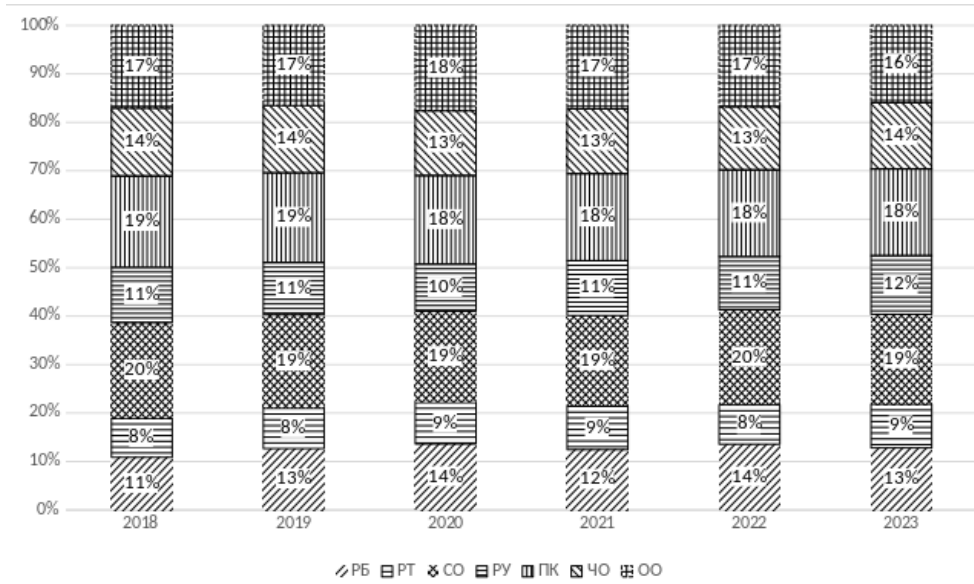


Рис. 1 — Соотношение заболеваемости туберкулезом

Как видно на рисунке 1, в рассматриваемых семи регионах, средняя ожидаемая частота встречаемости заболеваний должна составлять 14%. В 2018 году вместо ожидаемых 14% Пермский край и Свердловская область занимают 20% и 19% соответственно, а Республика Башкортостан и Удмуртская Республика занимают по 11%, только в Оренбургской и Челябинской областях значения похожи на ожидаемые 14%, Республика Татарстан заняла 8%. В 2019 году, на первом месте по частоте заболеваний, среди семи регионов, сохранили за собой также Пермский край и Свердловская область, занимающие по 19%, последнее место у Республики Татарстан (8%), Оренбургская область и Удмуртская Республика сохранили свои значения (17% и 11%), Челябинская область и Республика Башкортостан занимают 14% и 13% соответственно. В 2020 году самое высокое значение имела Свердловская область 19%, после нее 18% занимали Оренбургская область и Пермский край, самое малое значение имели Республика Татарстан и Удмуртская Республика, занимающие по 9% и 10% соответственно, а похожее на ожидаемое значение 14% было у Республики Башкортостан, и приближенные к нему 13% у Челябинской области. В 2021 году Свердловская область снова стала лидером по частоте заболеваемости (19%), Пермский

край и Оренбургская область заняли не меньше – 18% и 17% соответственно, близко к ожидаемому значению была Челябинская область (13%), на последнем месте снова Республика Татарстан – 9%, перед ней Удмуртская Республика и занимаемые ею 11%. В 2022 году 20% заняла Свердловская область, 18% – Пермский край, 17% – Оренбургская область, 13% у Челябинской области, что близко к ожидаемому среднему значению, 11% у Удмуртской Республики, а 8% – Республика Татарстан. В 2023 году результаты были такими же: Свердловская область 19%, 18% занял Пермский край, а 16% Оренбургская область, среднее значение имели Челябинская область 14% и Республика Башкортостан 13%, далее таким же малым значением обладали Удмуртская Республика 12% и Республика Татарстан 9%. Исходя из результатов относительной частоты встречаемости, самое большое значение имеет Свердловская область, а самое маленькое – Республика Татарстан. А при абсолютных случаях заболеваемости самое маленькое значение имеет Удмуртская Республика. Возможно, в Свердловской области такие результаты связаны с устойчивостью возбудителя и большой плотностью следственных изоляторов и тюрем.

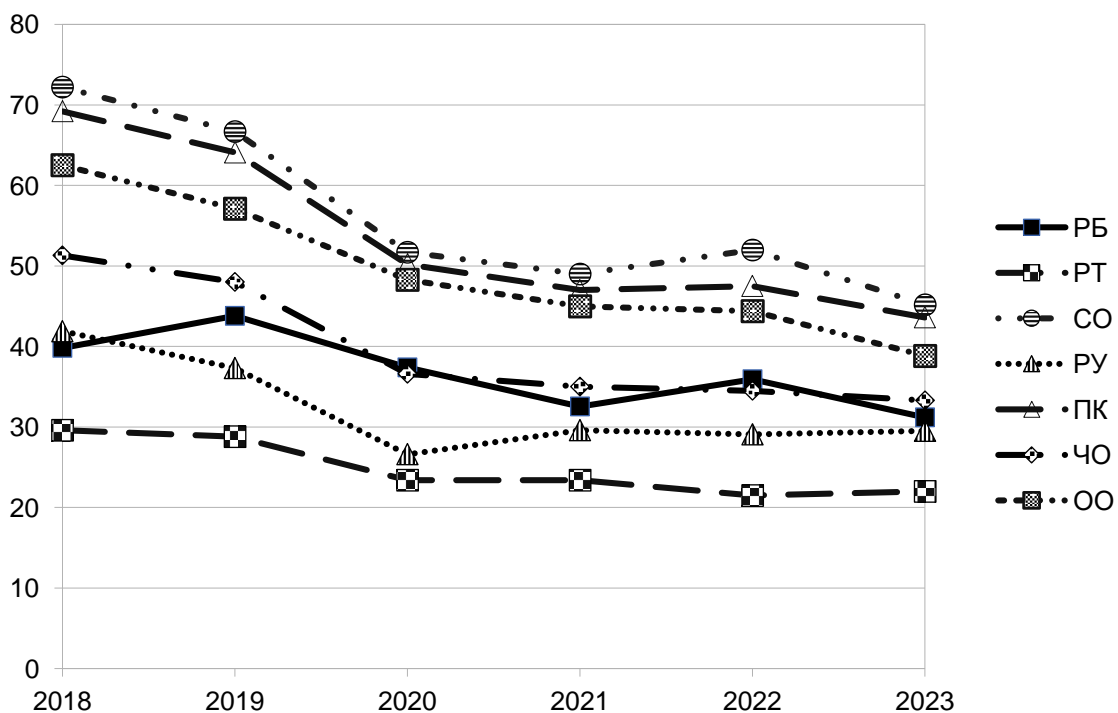


Рис. 2 — Относительная частота заболеваний на 100 тыс. человек

На рисунке 2 видно, что в среднем, в семи рассматриваемых регионах, уровень заболеваемости в 2018 году варьировал от 30 до 72 случаев на 100 тыс. В РБ вместе с РУ ниже среднего – 40 случаев, ниже этих двух регионов находится РТ с 30 случаями, а

выше ЧО – 50 случаев, ОО – 63 случая, ПК – 69 случаев и СО – 72 случая на 100 тыс. населения. К 2019 году только в РБ произошло небольшое увеличение уровня заболеваемости – на 4%, в остальных же регионах произошло снижение, в среднем на 0,8-5,5%. К 2020 году видно резкое снижение частоты заболеваемости в четырех регионах, в среднем 8,8-15%, в РБ и РТ небольшое снижение в среднем 5,4-6,4%, также, несмотря на резкое снижение частоты заболеваемости на 15%, Свердловская область все равно осталась самым большим регионом среди рассматриваемых по частоте заболеваемости. К 2021 году в шести регионах произошло небольшое снижение и только в УР произошло небольшое увеличение на 3%. В 2022 году у пяти регионов наблюдается снижение частоты заболеваемости в среднем 0,5-1,9%, а в СО и РБ повышение на 3% и 3,4% соответственно. К 2023 году продолжилась тенденция к снижению во всех регионах, а в трех – РТ, РУ, ЧО сохранилась на том же месте. Таким образом, во всех регионах произошло существенное снижение заболеваемости, в 2023 году частота заболеваемости варьирует от 22 до 45 случаев на 100 тыс. человек.

Список используемой литературы

1. Федеральная служба государственной статистики/ Здравоохранение <https://rosstat.gov.ru> .
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации <https://minzdrav.gov.ru/> .
3. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и защиты прав человека <https://www.rospotrebnadzor.ru/> .

УДК: 61(091)

Бикметов К.А., Джураев У.Л.

ИСТОРИЧЕСКИЕ ФАКТЫ КУРСАХ ПО ПОДГОТОВКЕ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ В УФИМСКОЙ ГУБЕРНИИ И БАССР В ПЕРВОЙ ТРЕТИ XX ВЕКА

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Первые курсы по подготовке сестер милосердия были организованы в годы Первой мировой войны преподавателями Уфимской акушерско-фельдшерской школы. После гражданской войны из-за недостатка медицинских работников Наркомздравом были открыты курсы медицинских сестер, санитарных дружинниц, санитарных работниц в 1919 году (78 сестер милосердия), с 1926 по 1929 года 120 медицинских сестёр, 120 санитарных дружинниц. Эти меры помогли восполнить кадровый дефицит системы здравоохранения БАССР после Первой мировой и гражданской войны.

Ключевые слова: история медицины, медицинское образование, БАССР, Уфимская губерния, медицинские курсы.

Bikmetov K.A., Juraev U.L.

HISTORICAL FACTS OF COURSES FOR THE TRAINING OF MEDICAL WORKERS IN UFA PROVINCE AND BASSR IN THE FIRST THIRD OF THE XX CENTURY

Bashkir State Medical University, Ufa

The first training courses for nurses were organized during the First World War by teachers of the Ufa Obstetric and paramedic school. After the Civil War, due to the lack of medical workers, the People's Commissariat of Health opened courses for nurses, sanitary guards, sanitary workers in 1919 (78 nurses), from 1926 to 1929 120 nurses, 120 sanitary guards. These measures helped to fill the personnel shortage of the BASSR healthcare system after the First World War and the Civil War.

Keywords: history of medicine, medical education, BASSR, Ufa province, medical courses.

Актуальность

Новые данные по истории медицинского образования используются для составления лекций по истории медицины, образования, профориентационной работы в медицинских и педагогических университетах. Исторические статьи в газетах могут быть использованы для увеличения интереса к сельскому здравоохранению среди поступающих в Башкирский государственный медицинский университет (БГМУ) абитуриентов. Исторические сведения о подготовке медицинских работников могут быть использоваться для составления музейных экспозиций в музее БГМУ и медицинских колледжей Республики Башкортостан [1, 8, 9, 10].

Цель исследования

Изучить историю создания курсов по подготовке медицинских работников в БАССР в первой трети XX века.

Материалы и методы: библиографический, анализ, синтез. В качестве источника данных использовался Сборник приказов Революционного Военного Совета 1919 года.

Результаты

Для подготовки средних медицинских работников в Российской империи существовали фельдшерские, акушерские и акушерско-фельдшерские школы (последние превалировали по количеству и финансированию к 1914 году) [4, 5]. При открытии новых школ с начала XX века приоритет отдавался фельдшерско-акушерским школам, так как они позволяли готовить фельдшеров (они часто заменяли врачей на участках), которые выполняли функции акушерок. В Уфимской губернии был недостаток медицинского персонала, а акушерскую помощь оказывали преимущественно повивальные бабки. Поэтому в 1908 году была создана именно Уфимская земская акушерско-фельдшерская школа, которая готовила акушерок фельдшериц. Директором был выбран доктор медицины А.И. Подбельский [3]. Школа имела 3 выпуска до начала Первой мировой войны (в 1912, 1913, 1914 годах), а затем была закрыта, так как здание было отдано под лазарет [2, 11, 12]. В 1914-1915 годах преподаватели школы дважды организовывали 6 недельные курсы по подготовке сестер милосердия. Выпускники курсов работали в лазаретах Всероссийского земского союза, Всероссийского союза городов, Российского общества Красного Креста (РОКК). Благодаря им получили медицинскую помощь тысячи раненных, эвакуированных в Уфимскую губернию. Так как врачей было недостаточно, то фельдшера и сестры милосердия оказывали наибольший объем медицинской помощи. Так как в основном солдаты страдали от инфекционных заболеваний, а лекарственных препаратов для борьбы с ними было недостаточно, именно правильный уход способствовал выздоровлению. После Первой мировой и гражданской войны на территории Уфимской губернии свирепствовали эпидемии, поэтому кадровый голод усиливался [2, 6, 11, 12].

23 марта 1919 года была образована БАССР (документ об образовании подписал председатель делегации башкирского правительства врач башкир М.А. Кулаев) [7, 11]. В 1919 Народным комиссариатом здравоохранения БАССР были открыты медицинские курсы для подготовки сестер милосердия, которые окончили 78 слушателей в 1920 году. Для борьбы с эпидемическими заболеваниями было организовано множество госпиталей, которым требовались сестры милосердия, поэтому первые курсы по подготовке медицинских работников были критически важны для нового правительства.

Большое значение в восполнении медицинских кадров сыграло решение

Революционного Военного Совета от 27 декабря 1919 года. Благодаря нему звание медицинской сестры смогли получить выпускницы курсов сестре милосердия, с опытом работы более двух лет. Учитывая, что их обучение проводилось неоднократно, можно предположить, что в Уфимской губернии было много опытных сестер милосердия. Данное решение Революционного Военного совета помогло многим из них обрести статус медицинского работника.

В 1922 году сестринские школы и курсы перешли в подчинение Народного комиссариата просвещения (Главпрофобр). Это способствовало улучшению общеобразовательной подготовки медицинских сестер, большинство из которых не имело качественного образовательного уровня. С 1926 по 1929 год курсы РОКК окончили 120 медицинских сестёр, 120 санитарных дружинниц. Производилось обучение по оказанию первой медицинской помощи (участвовали более 5900 человек). Если учитывать, что всего в БАССР на 1937 года состояло около 580 врачей, 617 фельдшеров и 400 акушерок, данные курсы помогли значительно восполнить кадровый дефицит. Благодаря этому было подготовлено множество передвижных отрядов для борьбы с инфекционными заболеваниями в БАССР.

Вывод

С 1917 по 1929 год было подготовлено множество курсов по подготовке сестер милосердия, медицинских сестер, санитарных работников, которые помогли восполнить дефицит медицинских работников в БАССР после Первой мировой и гражданской войны.

Список использованной литературы

1. Аксенов С.Г. Значение внутривузовской газеты для подготовки молодых журналистов / С.Г. Аксенов, А.У. Киньябулатов, А.Д. Лифанова [и др.] // Казанская наука. – 2019. – № 6. – С. 22-24.
2. Аминов Т.М. История профессионального образования в Башкирии. Начало XVII века - 1917 год. Изд-е 2-е, доп. и перераб. Уфа: Изд-во БГПУ, 2012. 296 с
3. Даутбаев, Д.Г. Биография Александра Ипполитовича Подбельского - директора Уфимской акушерско-фельдшерской школы / Д.Г. Даутбаев, Н.Р. Ергизова, А.А. Хасанов [и др.] // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2022. – № 6. – С. 23-27.
4. Даутбаев, Д.Г. Динамика изменения численности фельдшеров, фельдшеро-акушерок и повивальных бабок в Уфимской губернии с 1904 по 1914 гг. / Д.Г. Даутбаев // X международный молодёжный научный медицинский форум "белые цветы", посвященный 150-летию С.С. Зимницкого: Сборник тезисов, Казань, 12–14 апреля 2023 года. – Казань: Казанский государственный медицинский университет, 2023. – С. 999.
5. Даутбаев, Д.Г. Законодательство в области получения медицинского образования

и практической работы фельдшеров в период конца XIX — начала XX века / Д.Г. Даутбаев, А.И. Гимазиева // VIII Всероссийская олимпиада по истории медицины, Москва, 14–15 октября 2021 года. – Москва: ФГБОУ КубГМУ МЗ РФ, 2021. – С. 36-40.

6. Даутбаев, Д.Г. Значение индивидуального подхода в подготовке средних медицинских кадров в земской Уфимской акушерско-фельдшерской школе с 1908 по 1915 гг. / Д.Г. Даутбаев // X международный молодежный научный медицинский форум "белые цветы", посвященный 150-летию С.С. Зимницкого : Сборник тезисов, Казань, 12–14 апреля 2023 года. – Казань: Казанский государственный медицинский университет, 2023. – С. 998-999.

7. Зыятдинов К.Ш. М.С. Кулаев - организатор здравоохранения Татарской и Башкирской АССР / К.Ш. Зыятдинов, А.У. Киньябулатов, Ш.З. Загидуллин [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, № 3. – С. 554-555.

8. Киньябулатов, А.У. Деятельность врачей в Уфимской губернской земской больнице в годы Первой мировой войны / А.У. Киньябулатов, Ш.З. Загидуллин, Н.Х. Шарафутдинова [и др.] // Дневник казанской медицинской школы. – 2015. – № 2(8). – С. 62-63.

9. Киньябулатов А.У. Использование психологических и театральных приёмов на лекциях и занятиях по истории медицины / А.У. Киньябулатов, Н.Х. Шарафутдинова, Р. Ш. Азаматов [и др.] // Казанская наука. – 2016. – № 11. – С. 148-150.

10. Киньябулатов А.У. Преподавание истории медицины в музеях Башкортостана / А.У. Киньябулатов, Н.Х. Шарафутдинова, Р.Ш. Азаматов [и др.] // Казанская наука. – 2016. – № 11. – С. 154-156.

11. Становление и развитие здравоохранения в первые годы Советской власти. 1917-1924 гг. Сборник документов и материалов

12. Шуляк, Е.В. Подготовка земского фельдшерско-акушерского персонала в Уфимской губернии в начале XX века / Е.В. Шуляк // Вестник Челябинского государственного университета. – 2009. – № 4(142). – С. 60-62.

Сведения об авторах статьи:

Бикметов Камиль Альбертович - студент 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3, e-mail: kamil.bikmetov@mail.ru

Джураев Усмонджон Лухмонджонович - студент 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3, e-mail: usmonjon870@gmail.com

УДК 547.541.2.

Джафарова Н.А.

**БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ КОМПЛЕКСЫ МОЛИБДЕНА И ИХ
ПРИМЕНЕНИЕ В ФАРМАКОЛОГИИ**

Азербайджанский Государственный Университет Нефти
и Промышленности, г. Баку

Комплексы молибдена играют очень важную роль в жизнедеятельности организмов. Кроме того, молибденовые комплексы проявляют различного рода биологическую активность, в частности антимикробные, антифунгальные, антираковые и другие свойства. Целью этой работы было рассмотрение наиболее важных функций молибденовых комплексов для живых организмов

Ключевые слова: молибден, комплексы молибдена, кофактор, биологическая активность, противораковые свойства

Jafarova N.A.

**BIOLOGICALLY ACTIVE COMPLEXES OF MOLYBDENUM AND THEIR
APPLICATION IN PHARMAOLOGY**

Azerbaijan State University of Oil and Industry, Baku

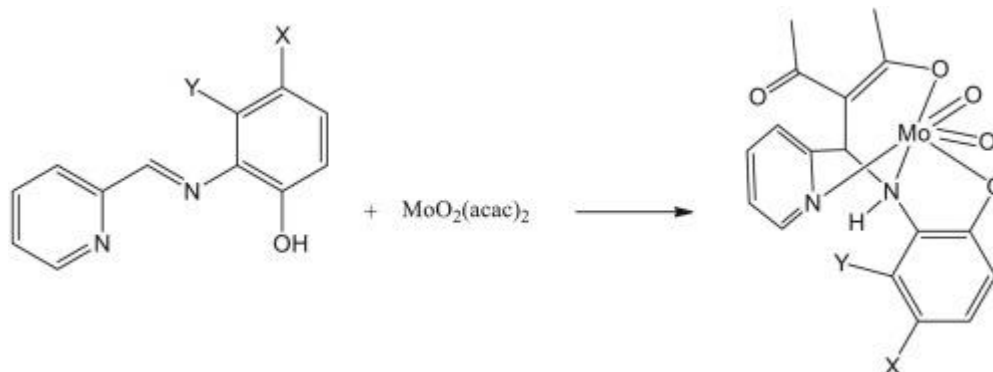
Molybdenum complexes play a very important role in the vital activity of organisms. In addition, molybdenum complexes exhibit various types of biological activity, in particular antimicrobial, antifungal, anticancer and other properties. The purpose of this work was to consider the most important functions of molybdenum complexes for living organisms

Keywords: molybdenum, molybdenum complexes, cofactor, biological activity, anticancer properties

Молибден является необходимым элементом для большинства организмов; считается, что дефицит молибдена в ранних океанах Земли мог оказать сильное влияние на эволюцию эукариотической жизни (включая все растения и животных). Было идентифицировано не менее 50 ферментов, содержащих молибден, в основном в бактериях. Эти ферменты включают альдегидоксидазу, сульфитоксидазу и ксантинооксидазу. С точки зрения функции, молибдоэнзимы катализируют окисление и иногда восстановление определенных малых молекул в процессе регулирования азота, серы и углерода. У некоторых животных и у людей окисление ксантина до мочевой кислоты, процесс катаболизма пуринов, катализируется ксантинооксидазой, ферментом, содержащим молибден. Активность ксантинооксидазы прямо пропорциональна количеству молибдена в организме. Чрезвычайно высокая концентрация молибдена меняет тенденцию и может ингибировать катаболизм пуринов и другие процессы. Концентрация молибдена также влияет на синтез белка, метаболизм и рост. В этой связи изучение биологически активных свойств комплексов молибдена и возможность их применения в фармацевтике представляет важный научный интерес. Нами рассмотрены

результаты исследований в области исследования фармакофорных свойств комплексов молибдена. Так, сообщается, что синтез комплексов *цис*-дихлор/дибромдиоксидобис(2-амино-6-замещенныйбензотиазол) молибдена(VI) был осуществлен реакцией эфирного экстракта MoO_2X_2 (где $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$) с этанольным раствором 2- NH_2 -6- R бензотиазола (где $\text{R} = \text{NO}_2, \text{CH}_3, \text{OCH}_3, \text{OC}_2\text{H}_5$) в молярном соотношении 1:2 [1]. Новые синтезированные соединения были охарактеризованы их элементным анализом и спектральными исследованиями, такими как ИК, ^1H и $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР-спектроскопия, показывающими монодентатную природу бензотиазольных лигандов. Наблюдалась искаженная октаэдрическая геометрия вокруг центрального атома молибдена в этих комплексах *цис*-дихлор/дибромдиоксидобис(2-амино-6-замещенныйбензотиазол) молибдена(VI). Синтезированные комплексы также были проверены на антибактериальное, противогрибковое, противовоспалительное, противоязвенное и противовоспалительное действие, а также противоопухолевые свойства стандартными методами.

Реакция бис(ацетилацетонато)диоксомолибдена(VI) с 4-фтор-2-((пиридин-2-илметил)амино)фенолом и 3-метил-2-((пиридин-2-илметил)амино)фенолом соответственно в метаноле дала два новых комплекса молибдена $[\text{MoO}_2\text{L1}]$ и $[\text{MoO}_2\text{L2}]$, где L1 и L2 представляют собой дианионную форму 3-(((5-фтор-2-гидроксифенил)амино)(пиридин-2-ил)метил)пентан-2,4-диона (H2L1) и 3-(((2-гидрокси-6-метилфенил)амино)(пиридин-2-ил)метил)пентан-2,4-диона (H2L2) [2]. Оба комплекса были охарактеризованы с помощью элементного анализа, ИК, УФ-видимого, ^1H и ^{13}C ЯМР спектров. Молекулярные структуры комплексов были определены с помощью рентгеновской кристаллографии. В комплексах лиганды координировались с атомами Mo через пиридиновый азот, аминоазот, фенолятный кислород и енолятный кислород. Октаэдрическая координация атомов Mo обеспечивается двумя оксидокислородными атомами. Комплексы были оценены на предмет их антибактериальной активности в отношении *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Pseudomonas fluorescens*, а также противогрибковой активности в отношении *Candida albicans* и *Aspergillus niger*, и дали интересные результаты.



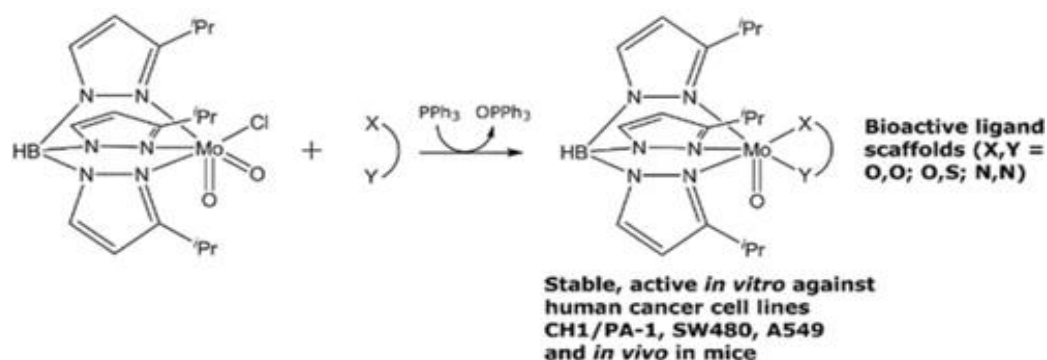
Показано [3], что внутри клетки микроэлемент молибден (Mo) биологически активен только в комплексе либо со специфичным для нитрогеназы кофактором FeMo, либо с кофактором молибдена (Moco). Moco состоит из органической части, называемой молибдоптерином (MPT), и неорганической части, то есть Mo-центра. Фермент, катализирующий образование Mo-центра, — это инсертаза молибдена (Mo-инсертаза). Mo-инсертазы состоят из двух функциональных доменов, называемых G- и E-доменом. G-домен катализирует образование аденилированного MPT (MPT-AMP), который является субстратом для E-домена, катализирующего фактическую реакцию вставки молибдата. Хотя функции E- и G-доменов были выяснены до мельчайших структурных и механистических подробностей, их объединенная функция плохо охарактеризована. В этой работе мы описываем структурную модель эукариотического комплекса Mo-инсертазы Spx1, которая была создана на основе сшивающей масс-спектрометрии в сочетании с компьютерным моделированием. Авторы работы выявили, что Spx1 образует асимметричный гексамерный комплекс, который позволяет активным центрам E- и G-доменов выстраиваться в каталитически продуктивную ориентацию друг к другу.

Молибден и вольфрам доступны всем организмам, причем молибден имеет гораздо большее распространение и доступность [4]. Молибден встречается в широком спектре металлоферментов в бактериях, грибах, водорослях, растениях и животных, в то время как вольфрам оказался необходимым только для ограниченного спектра бактерий. Для того чтобы получить биологическую активность, молибден должен быть связан с соединением птерина, образуя таким образом кофактор молибдена. В этой статье рассмотрен путь, который проходит молибден от поглощения клеткой, через образование кофактора молибдена и его хранение, до окончательной модификации кофактора молибдена и его вставки в апо-металлоферменты.

Комплекс молибдена с органическим лигандом представляет собой соединение, представляющее большой теоретический и практический интерес, особенно ценное в

качестве модельных систем для биохимических процессов [5]. Кроме того, известно, что дитиокарбаматный лиганд образует стабильный комплекс со многими переходными металлами. Интерес к комплексу возникает из-за его универсальной структуры и биологической активности. Комплекс Мо (V) был оптимизирован, и дано описание структурных параметров. Наконец, комплекс был исследован как потенциальный антимикробный агент.

Описаны синтез, характеристика и биологическая активность комплексов молибдена(IV), содержащих скорпионатолиганд Трофименко, гидротрис(3-изопропилпиразолил)борат (TriPr), в дополнение к различным биологически активным, а также другим обычным лигандам [6]. Используемые лиганды включают доноры (O,O-) (S,O-) (N,N-), которые были успешно скоординированы с молибденовым центром посредством реакций переноса атома кислорода (OAT) из известного исходного материала Мо(VI), TriPrMoO₂Cl. Синтезированные комплексы были охарактеризованы стандартными аналитическими методами и, где это возможно, с помощью рентгеноструктурного анализа. Водная стабильность соединений была изучена с помощью спектроскопии УФ/видимого диапазона, а влияние прикрепленных лигандных структур на окислительные потенциалы (Мо-IV к Мо-V) было изучено с помощью циклической вольтамперометрии. Используя поливинилпирролидон (ПВП) в качестве солюбилизирующего агента, была получена адекватная растворимость в воде для биологических испытаний. Тесты противораковой активности и предварительные исследования способа действия были проведены *in vitro* и *in vivo*.



Переходный элемент молибден (Mo) является важным микроэлементом для растений, где он необходим как каталитически активный металл во время катализа ферментов [7]. Четыре растительных фермента зависят от молибдена: нитратредуктаза, сульфитоксидаза, ксантиндегидрогеназа и альдегидоксидаза. Однако для того, чтобы получить биологическую активность и выполнить свою функцию в ферментах,

молибден должен быть связан соединением птерина, таким образом образуя кофактор молибдена. В этой статье рассмотрен путь молибдена от его поглощения клеткой, через образование кофактора молибдена и его хранение, до окончательной модификации кофактора молибдена и его вставки в апометаллоферменты.

Во всех доменах жизни биосинтез кофактора молибдена на основе птерина (Мосо) имеет решающее значение [8]. Молибден (Mo) становится биологически активным, интегрируясь в уникальный пираноптериновый каркас, образуя Мосо. Последние два этапа биосинтеза Мосо катализируются двухдоменным ферментом инсертазой Mo, связанным слиянием генов в высших организмах. Несмотря на хорошо изученный биосинтез Мосо, эволюционное значение слияния инсертазы Mo остается неясным. В этой работе авторы представляют результаты исследований *Neurospora crassa*, которые проливают свет на критическую роль слияния инсертазы Mo у эукариот. Замена области связи последовательностями из других видов привела к дефициту Мосо, а раздельная экспрессия доменов, как это наблюдается у низших организмов, не смогла спасти дефицитные штаммы. Поэтапное усечение и структурное моделирование выявили важную последовательность из 20 аминокислот в области связи, необходимую для роста грибов. Полученные результаты подчеркивают эволюционную важность слияния генов и специфического состава последовательностей в эукариотических инсертазах Mo.

Сообщается [9], что молибдоэнзимы — это ферменты, которые содержат либо FeМосо, либо Мосо в качестве каталитически активного центра. Это разнообразная группа ферментов, которые участвуют в метаболизме соединений азота, серы и углерода. Молибден играет непосредственную роль в метаболизме животных и людей.

Молибден, как жизненно важный и необходимый микроэлемент, напрямую участвует в метаболизме других элементов, включая углерод, серу и азот [10]. Молибден сам по себе не является биологически активным, если он не связывается со специфическими кофакторами. За исключением бактериальной нитрогеназы, которая содержит комплекс молибдена и железа, кофактор молибдена (Мосо) считается биоактивным компонентом, размещенным в активных участках ферментов, содержащих молибден. Целью этого обзора было обсуждение биологических механизмов, участвующих в метаболизме молибдена, с акцентом на дефицит кофактора молибдена. Мосо, как кофактор сульфитоксидазы, ксантиндегидрогеназы, альдегидоксидазы и нитритредуктазы, играет существенную роль в поддержании нормального гомеостаза организма и выработке активных форм кислорода (ROS). Недостаток Мосо, как

обнаружено, связан со многими врожденными генетическими нарушениями, такими как умственная отсталость, незрелость мозга, нервные потрясения и нейродегенеративные заболевания. Недостаток Мосо нарушает нормальный метаболизм человеческого организма, поскольку, как сообщается, он регулирует метаболические пути других элементов. Хотя в последние годы были введены заместительная и генная терапия для восстановления метаболических путей пациентов с МоCD типа А и В, окончательное лечение этого типа врожденного заболевания все еще остается плохо определенным. Необходимы дополнительные исследования, чтобы полностью понять основную патофизиологию заболеваний, связанных с молибденом.

Переходный элемент молибден (Мо) является важным микроэлементом для растений, животных и микроорганизмов, где он входит в состав активного центра ферментов Мо. Чтобы получить биологическую активность в клетке, Мо должен быть связан птериновым каркасом с образованием молибденового кофактора (Мосо). Ферменты Мо и Мосо встречаются во всех царствах жизни, где они выполняют жизненно важные преобразования в метаболизме соединений азота, серы и углерода. В этом обзоре показана история Мосо с личной точки зрения, начиная с генетики Мосо в 1960-х и 1970-х годах, за которой следует биохимия Мосо и описание его химической структуры в 1980-х годах [11].

Переходный элемент молибден (Мо) необходим (почти) всем организмам и встречается в более чем 40 ферментах, катализирующих различные окислительно-восстановительные реакции, однако только четыре из них были обнаружены в растениях [12]. Нитратредуктаза катализирует ключевой этап в усвоении неорганического азота; было показано, что альдегидоксидаза(ы) катализируют последний этап в биосинтезе фитогормона абсцизовой кислоты, ксантиндегидрогеназа участвует в катаболизме пуринов и реакциях на стресс, и сульфитоксидаза, вероятно, участвует в детоксикации избытка сульфита. Среди Мо-ферментов выравнивание аминокислотных последовательностей позволяет определить домены, которые хорошо сохраняются. За исключением бактериальной нитрогеназы, Мо-ферменты имеют схожее птериновое соединение в своих каталитических центрах, молибденовый кофактор. Сам Мо, по-видимому, биологически неактивен, если он не комплексуется с кофактором. Этот молибденовый кофактор объединяется с различными апопротеинами, где он отвечает за правильное закрепление и позиционирование Мо-центра внутри холофермента, так что Мо-центр может взаимодействовать с другими компонентами цепи переноса электронов

фермента. Будет описана модель трехэтапного биосинтеза Мосо, включающая сложное взаимодействие шести белков. Будет обсужден предполагаемый Мосо-хранительный белок, распределяющий Мосо по апопротеинам Мо-ферментов. После вставки ксантиндегидрогеназа и альдегидоксидаза, но не нитратредуктаза и сульфитоксидаза, требуют добавления терминального серного лиганда к их Мо-сайту, что катализируется серной трансферазой АВА3.

Отмечается [13], что активные центры семейств ферментов ксантинооксидазы и сульфитоксидазы содержат один лиганд кофактора птерина-дитиолена, связанный с атомом молибдена. Следовательно, комплексы монодитиолена молибдена были найдены с помощью разведывательного синтеза для структурных и реакционных исследований. Реакция $[\text{MoO}(\text{S}_2\text{C}_2\text{Me}_2)_2]^{1-}$ или $[\text{MoO}(\text{bdt})_2]^{1-}$ с PhSeCl приводит к удалению одного дитиолатного лиганда и образованию $[\text{MoOCl}_2(\text{S}_2\text{C}_2\text{Me}_2)]^{1-}$ (1) или $[\text{MoOCl}_2(\text{bdt})]^{1-}$ (2), который подвергается реакциям замещения лиганда с образованием других монодитиоленовых комплексов $[\text{MoO}(2\text{-AdS})_2(\text{S}_2\text{C}_2\text{Me}_2)]^{1-}$ (3), $[\text{MoO}(\text{SR})_2(\text{bdt})]^{1-}$ ($\text{R} = 2\text{-Ad}$ (4), $2,4,6\text{-Pri}_3\text{C}_6\text{H}_2$ (5)) и $[\text{MoOCl}(\text{SC}_6\text{H}_2\text{-}2,4,6\text{-Pri}_3)(\text{bdt})]^{1-}$ (6) ($\text{Ad} = 2\text{-адамантил}$, $\text{bdt} = \text{бензол-1,2-дитиолат}$). Эти комплексы имеют квадратно-пирамидальные структуры с апикальными оксолигандами, демонстрируют ромбические спектры ЭПР, а 3–5 электрохимически восстанавливаются до видов MoIVO . Комплексы 1–6 представляют собой первые примеры пятикоординированных монодитиоленовых комплексов MoVO ; 6 приближается к предложенной структуре высокорН-формы сульфитоксидазы. Обработка $[\text{MoO}_2(\text{OSiPh}_3)_2]$ с $\text{Li}_2(\text{bdt})$ в ТГФ дает $[\text{MoO}_2(\text{OSiPh}_3)(\text{bdt})]^{1-}$ (8). Реакция 8 с $2,4,6\text{-Pri}_3\text{C}_6\text{H}_2\text{SH}$ в ацетонитриле дает $[\text{MoO}_2(\text{SC}_6\text{H}_2\text{-}2,4,6\text{-Pri}_3)(\text{bdt})]^{1-}$ (9, 55%). Комплексы 8 и 9 являются квадратно-пирамидальными с апикальными и базальными оксолигандами. С одним дитиолоном и одним тиолатным лигандом квадратной пирамидальной координационной единицы MoVIO_2S_3 , 9 очень напоминает окисленные сайты в сульфитоксидазе и ассимиляционной нитратредуктазе, как выведено из кристаллографии (сульфитоксидаза) и Mo EXAFS . Комплекс является первым структурным аналогом активных сайтов в полностью окисленных членах семейства сульфитоксидаз. Эта работа дает отправную точку для разработки как структурных, так и реакционноспособных аналогов членов этого семейства.

В настоящее время молибден хорошо известен как необходимый кофактор для различных ферментов, которые катализируют ряд важных биологических реакций, включая окисление пуринов, альдегидов и сульфитов, а также восстановление

молекулярного азота, нитрата и углекислого газа [14]. За возможным исключением нитрогеназы, предполагается присутствие Mo(VI) в окисленной форме молибдоферментов. Все ферменты, за исключением нитрогеназы, дают сигналы ESR, приписываемые мономерному Mo(V) во время катализа. Хотя прямые доказательства получить трудно, похоже, что Mo(IV) находится в восстановленном состоянии этих ферментов, опять же за возможным исключением нитрогеназы. Недавние результаты EXAFS по ксантинооксидазе указывают на присутствие оксогрупп, а также тиоловых лигандов в сайте Mo(VI); на основе данных ESR для этого фермента также была предложена терминальная группа Mo(VI)=S. Ввиду этих результатов и хорошо известного факта, что оксо-виды доминируют в координационной химии состояний окисления +6, +5 и +4 молибдена, оксокомплексы этих состояний окисления являются многообещающими моделями для молибденовых сайтов ферментов, особенно тех, которые содержат лиганды серы.

Таким образом, переходный элемент молибден (Mo) имеет важное значение для (почти) всех биологических систем, поскольку он необходим ферментам, катализирующим различные ключевые реакции в глобальном метаболизме углерода, серы и азота [15]. Сам металл биологически неактивен, если он не комплексуется специальным кофактором. За исключением бактериальной нитрогеназы, где Mo является составной частью FeMo-кофактора, Mo связан с птеринном, таким образом, образуя молибденовый кофактор (Moco), который является активным соединением в каталитическом центре всех других Mo-ферментов. У эукариот наиболее выдающимися Mo-ферментами являются сульфитоксидаза, которая катализирует конечный этап деградации серосодержащих аминокислот и участвует в детоксикации избытка сульфита, ксантиндегидрогеназа, которая участвует в катаболизме пуринов и образовании реактивного кислорода, альдегидоксидаза, которая окисляет различные альдегиды и необходима для биосинтеза фитогормона абсцизовой кислоты, а у автотрофных организмов также нитратредуктаза, которая катализирует ключевой этап усвоения неорганического азота. Все Mo-ферменты, за исключением растительной сульфитоксидазы, нуждаются по крайней мере в одном дополнительном окислительно-восстановительном активном центре, многие из которых вовлекают железо в перенос электронов. Биосинтез Moco включает сложное взаимодействие шести белков и представляет собой процесс из четырех этапов, который также включает железо, а также медь в обязательном порядке. Moco, высвобождаемый после синтеза, вероятно,

распределяется по апопротеинам Мо-ферментов предполагаемыми Мосо-переносчиками. Ксантиндегидрогеназа и альдегид оксидаза, но не сульфитоксидаза и нитратредуктаза, требуют посттрансляционного сульфирования их Мо-сайта для того, чтобы стать активными. Этот финальный этап созревания катализируется ферментом Мосо-сульфуразой, который мобилизует серу из L-цистеина в зависимости от пиридоксальфосфата, как типично для цистеиндесульфураз.

Список использованной литературы

1. Saraswati K., Kant R. Synthesis, characterization and biological activity of some molybdenum(VI) complexes // *Der Pharma Chemica*. – 2013. – Vol. 5. – N 4. – P. 347-356
2. Jiahui W., Miao L., Yang M., Ang L. Synthesis, characterization, crystal structures and biological activity of molybdenum complexes derived from bis(acetylacetonato)dioxomolybdenum(VI) and Schiff bases // *Inorganica Chimica Acta*. – 2023. – Vol. 555. – N 5. – P. 121573-121581
3. Hassan A.H., Ihling C., Iacobucci C., Kastritis P. The structural principles underlying molybdenum insertase complex assembly // *Protein Sci*. – 2023. – Vol. 32. – N 9. – P. 4753
4. Mendel R. Molybdenum: Biological activity and metabolism // *Dalton Transactions*. – 2005. – Vol. 21. – N 21. – P. 3404-3409
5. Srivastava V.K. Synthesis and Pharmacological Evaluation of Molybdenum Complex with Biologically active Ligand // *J. Chem. Mat. Sci*. – 2021. – Vol. 4. – N 11. – P. 326-329
6. Berasaluce I., Cseh K., Roller A., Hejl M. The First Anticancer Tris(pyrazolyl)borate Molybdenum(IV) Complexes: Tested in Vitro and in Vivo—A Comparison of *O,O*-, *S,O*-, and *N,N*-Chelate Effects // *Chemistry. A European Journal*. – 2020. – Vol. 26. – N 10. – P. 2211-2221
7. Mendel R. Biology of the molybdenum cofactor // *Journal of Experimental Botany*. – 2007. – Vol. 58. – N 9. – P. 2289-2296
8. Rabenow M., Haar E., Schmidt K., Hansch R. Convergent evolution links molybdenum insertase domains with organism-specific sequences // *Communications Biology*. – 2024. – Vol. 7. – P. 1352-1358
9. Leimkuhler S. Molybdenum and Ions in Living Systems // Chapter in book *Encyclopedia of Metalloproteins*. – 2023. – P. 1420-1429
10. Ghasemzadeh N., Karimi-Nazari E., Yaghoubi F., Zarei S. Molybdenum Cofactor Biology and Disorders Related to Its Deficiency; A Review Study // *Journal of Nutrition and Food Security*. – 2019. – Vol. 4. – N 3. – P. 12-19
11. Mendel R. The History of the Molybdenum Cofactor—A Personal View // *Molecules*. – 2022. – Vol. 27. – N 15. – P. 4934-4952
12. Mendel R., Hansch R. Molybdoenzymes and molybdenum cofactor in plants // *Journal of Experimental Botany*. – 2002. – Vol. 53. – N 375. – P. 1689-1698
13. Lim B., Willer M., Miao M., Holm R.H. Monodithiolene Molybdenum(V,VI) Complexes: A Structural Analogue of the Oxidized Active Site of the Sulfite Oxidase Enzyme Family // *Journal of American Chemical Society*. – 2001. – Vol. 123. – N 34. – P. 8343-8349

14. Spence J.T., Minelli M., Rice C.A. Model Studies for Molybdenum Enzymes: Structures, Spectra, Electrochemistry and Reactions of Oxo Mo(VI), (V), and (IV) Complexes // Chapter in book Molybdenum Chemistry of Biological Significance. – 2022. – P. 263-278

15. Mendel R., Bittner F. Cell biology of molybdenum // Biochimica et Biophysica Acta. – 2006. – Vol. 1763. – P. 621-635

Сведения об авторе статьи:

Джафарова Нахида Али гызы – кандидат химических наук, доцент кафедры «Технология неорганических веществ» Азербайджанского Государственного Университета Нефти и Промышленности, Баку, Азербайджан, jafarova-naxida@rambler.ru

УДК:796.081

Зарипова Р. Р., Файзельхаков И. А.
**ВЛИЯНИЕ ЛЕГКОЙ АТЛЕТИКИ НА ЗОРОВЬЕ И СИСТЕМУ
ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА**

Башкирский государственный медицинский Университет, г.Уфа

Статья посвящена теме, как легкая атлетика влияет на организм человека, а также на психоэмоциональное состояние; важности повторных тренировок и нагрузок. Для анализа рассмотрели дыхательную систему профессионально занимающихся людей и людей, которые не занимаются.

Ключевые слова: легкая атлетика, бег, спорт, здоровье человека, состояние организма.

Zaripova R.R., Fayzelkhakov I.A.
**THE IMPACT OF ATHLETICSON THE HEALTHANDSYSTEM OF THE
HUMANBODY**

Bashkir State Medical University, Ufa

The article is devoted to the topic of how athletics affects the human body, as well as the psycho-emotional state; the importance of repeated training and exercise. For analysis, we examined the respiratory system of professionally engaged people and people who are not engaged.

Keywords: athletics, running, sports, human health, body condition.

Слово “атлетика” исходит от слова “Атлет”, что означает человека совершенного телосложения. Легкая атлетика представляет собой категорию спорта, в которую собраны дисциплины бега, прыжков и метаний. Этот вид деятельности способствует улучшению физической формы и активностью, а также оказывает благоприятное воздействие на здоровье и деятельность различных систем человеческого организма.

Считается, что истоки этого вида спорта идут из Древней Греции, где с 776 года до нашей эры начались первые Олимпийские игры в беге. Существование современных подобных Вам форм легкой атлетики находит свое происхождение в попытках разных стран организовывать состязания в бегах, прыжках, метаниях. Это явление получило значительное развитие в Англии в XVII-XVIII веках, где освоены бег и спортивная ходьба. С тех пор этот вид спорта постиг долгий и увлекательный путь, став одним из самых известных в мире.

Цель исследования

Заключается в изучении литературных источников, прохождении тестирования и анализа влияния легкой атлетики на жизнь профессиональных и не профессиональных людей.

Материалы и методы

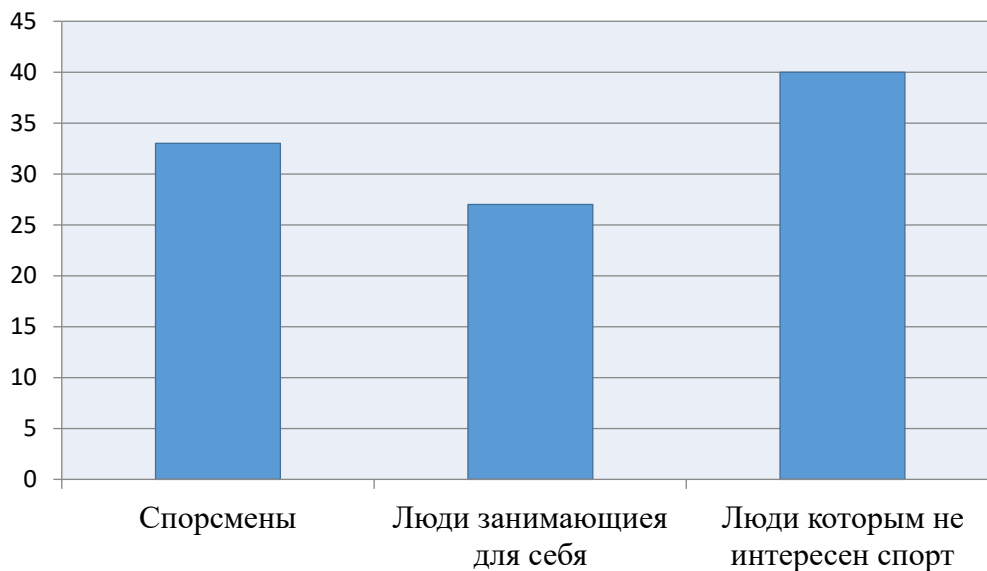
Исследование проводилось на базе физической культуры Башкирского Государственного Медицинского Университета с участием 10 тренирующихся спортсменов и 10 человек без спортивного опыта.

Результаты и обсуждение

Как видим по результатам (таблице №1), профессионально занимающихся людей незначительное количество и составляет 33%.27% респондентов, которые занимаются для себя и своего здоровья, этот процент с каждым годом растет. И 40% респондентов, которым не интересен спорт.

Таблица 1

Число людей, занимающихся физической активностью



Бег можно использовать в разных целях, как для сбрасывания веса, так и для занятия спорта. Во время бега активизируется дыхание, тем самым поглощая свободные электроны из атмосферного воздуха. Во время бега происходит процесс кроветворения, тем самым обогащая кровь кислородом. Для эксперимента действия лёгкой атлетики на здоровье человека было выявлено, что у спортсменов частота дыхательных движений, циклы акт вдоха и выдоха восстанавливается за 10-12 раз в минуту, нежели, чем у людей, которые не занимаются, и их результат составил 16-18 раз в минуту. По результатам исследования можно сказать, что разница между занимающимся и не занимающимся человеком большая, у спортсменов количество дыхательных движений оказалось на

более высоком уровне, и работа мышц привела к увеличению дыхательной глубины, тем самым улучшая газообмен в легких.

1) При беге укрепляется мышечная и костная ткань человека. Чтобы нагрузки было меньше, клетки адаптируются к более большим нагрузкам, и при этом костная ткань становится сильнее.

2) Лёгкая атлетика оказывает положительное влияние на сердечно-сосудистую систему человека. Помогает увеличить силу сердечной мышцы, чтобы перекачивало больше крови, тем самым снижая риск сердечных болезней инфаркта миокарда, сердечная недостаточность, атеросклероз. Для тех, у кого есть проблемы с давлением, бег также оказывает положительное влияние, например, снижает уровень кровяного давления.

3) Один из самых главных факторов является - нехватка витамина D, в наших регионах он поступает лишь с пищей или с какими-нибудь добавками, именно поэтому необходимо заниматься на свежем воздухе утром или днем для того, чтобы вырабатывалось достаточное количество дневной нормы витамина D.

4) Было приведено огромное количество опытов и написано статей, о том, что бег хорошо помогает психологически. Во время бега человек ни о чем не думает и концентрируется на своём дыхании и скорости. Выходят негативные эмоции такие, как гнев, злость и раздражение. Во время бега вырабатываются гормоны, которые отвечают в организме за улучшение настроения и благополучия человека. И для того, чтобы снижался уровень стресса, остаётся лишь то, что необходимо сконцентрироваться, собрать мысли в порядок.

5) Улучшение обмена веществ и контроль веса – занятия повышают расход энергии и калорий.

Легкая атлетика — это не тот вид спорта, который стоит начинать резко, именно поэтому тут описаны несколько видов рекомендации:

Самое важное – необходимо начинать в медленном темпе и постепенно ускоряться после адаптации организма к нагрузкам.

Тренировки проводить также регулярно, в определённое время, и не оставлять на потом.

Во время бега концентрироваться на лишь на одном и не отвлекаться на посторонние вещи, чтобы дыхательные движение не сбивались.

Заключение и выводы

По результатам проведенного эксперимента, можно сказать, что спорт оказывает положительное влияние на человека. Ведь он влияет не только на физическое состояние, но и психоэмоциональное. Спорт способствует улучшению дыхательной, сердечнососудистой и другим системам. С уверенностью можно сказать, что легкая атлетика поддерживает здоровье и способствует профилактике предупреждений развития болезней.

Кроме того, физическая активность улучшает обмен веществ. Организм эффективнее расходует энергию, что приводит к снижению веса и улучшению общего состояния здоровья. Регулярные занятия спортом способствуют укреплению опорно-двигательного аппарата, что особенно важно для профилактики остеопороза и других возрастных заболеваний.

Список использованной литературы

1. Морозов, В. О. Легкая атлетика: техника и методика тренировки: учебное пособие / В.О. Морозов; науч. ред. А. В. Кирьякова. - 2-е изд., стер. - Москва: ФЛИНТА, 2020. - 119 с. - ISBN 978-5-9765-4425-3. Текст: электронный. URL: <https://znanium.com/catalog/product/1839538> (дата обращения: 10.10.2024). - Режим доступа: по подписке.
2. Смирнов В.М. Физиология человека [Текст] / В.М. Смирнов. — Москва: Медицина, 2002. — 608 с.
3. Кобяков Ю. П. Физическая культура: основы здорового образа жизни: учеб. пособие / Ю. П. Кобяков. - Ростов-н/Д., 2012. - 253с.
4. Лялин Д. И. Спорт и физическое воспитание как элемент культуры здорового образа жизни и гармоничного развития личности / Д. И. Лялин, Н. М. Романенко // Молодежь и общество: сб. науч. ст. Рос. гос. социал. ун-та, Фак-та социал. работы, педагогики и ювенологии, Каф. семейн., гендерн. политики и ювенологии. - М., 2015. - Вып. 7. - С. 205-209.

Сведения об авторах статьи:

Зарипова Розалина Рустамовна- студент МПФ-301Б группы медико-профилактического факультета с отделением биологии очной формы обучения ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г.Уфа ул. Ленина, 3. E-mail: zaripova.rozalina10@gmail.com

Файзельхаков Ильфар Альфисович- преподаватель кафедры физической культуры ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г.Уфа, ул. Ленина 3. E-mail:i.f.90@inbox.ru

УДК: 611.842.1

Кучерова Д.А., Гриненко О.В., Путалова И.Н., Десятириков Д.А.
ТИПОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ РАДУЖКИ ГЛАЗА
Омский государственный медицинский университет, г. Омск

Радужка глаза имеет достаточно сложное строение, вместе с этим, иридодиагностика имеет большое практическое применение. В этой связи нами была поставлена цель – оценить строение радужки у лиц юношеского возраста для формирования представления о распространённости типологических особенностей в данной возрастной группе. Объектами исследования служили фотографии радужек, полученные от 62 студентов в возрасте 18-20 лет без учёта пола. Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 6.0. Результаты исследования показали, что среди обследованных доминировали признаки: радиально-волнистый (27%) и радиально-гомогенный (27%) типы радужки, 1 степень плотности (48%) с зубчатой формой автономного кольца (48%). Разделение студентов по цвету радужки на светлоглазых и темноглазых не привело к существенному изменению в распределении по типу, плотности и форме автономного кольца. Кроме того, установлена умеренная обратная связь между плотностью и цветом, а также между плотностью и типом радужки. Таким образом, была выявлена доминирующая типология радужки у лиц юношеского возраста.

Ключевые слова: юношеский возраст, радужка, фотометрия.

Kucherova D.A., Grinenko O.V., Putalova I.N., Devyatirikov D.A.
TYOLOGICAL FEATURES OF THE STRUCTURE OF THE IRIS OF THE EYE
Omsk state medical university, Omsk

Since iridodiagnosics is of great practical importance, but at the same time the iris of the eye has a rather complex variant structure, we set the goal to evaluate the structure of the iris in young people in order to form an idea of the prevalence of typological features in this age group. The objects of the study were photographs of irises received from 62 students aged 18-20 years, without regard to gender. The statistical processing of the data was carried out in the Statistica 6.0 program. The results of the study showed that radially wavy (27%) and radially homogeneous (27%) types of iris of the 1st degree of density (48%) with a toothed autonomous ring shape (48%) dominated among the examined. The division of students by iris color into light-eyed and dark-eyed did not lead to a significant change in the distribution by type, density and shape of the autonomous ring. In addition, there is a moderate feedback between density and color, as well as between density and type of iris. Thus, the dominant typology of the iris was revealed in young people.

Keywords: adolescence, iris, photometry.

Актуальность

Научная литература располагает многочисленными данными о строении радужки человеческого глаза. Так, например, в одних исследованиях установлена связь между цветом глаз и особенностями строения радужки [4]. В других работах показано наличие связи между цветом радужной оболочки и нейрофизиологическими показателями [3].

Ряд авторов отметили эффективность иридодиагностики в практической медицине [1, 8]. Помимо большой роли в медицине, высокую практическую значимость изучения радужки подчёркивают и специалисты, предлагающие использовать данные о строении радужки для идентификации личности [9, 10]. В то же время, антропологический подход для изучения структуры радужки на современном этапе практически не был использован [5].

Цель исследования

Оценить строение радужки у лиц юношеского возраста для формирования представления о распространённости типологических особенностей в данной возрастной группе.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России с учётом принципов информированности и добровольности. Обследовано 62 студента в возрасте от 18 до 20 лет без учёта половой принадлежности. Оценку радужки проводили посредством фотометрического метода: фотографии были выполнены при помощи камеры iPhone 11 на удалении объектива от радужки на дистанцию 30 сантиметров. Оценку изображения проводили в программе ImageJ. В работе оценивали такие параметры как: тип радужки (радиальный, радиально-волнистый, радиально-гомогенный, радиально-лакунарный и лакунарный); форма автономного кольца (ровная, зубчатая, втянутая, вытянутая), а также плотность радужки, которая включает в себя 6 степеней [2].

Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 6.0. Нормальность распределения исследуемых параметров определяли при помощи критерия Шапиро-Уилка. Поскольку исследуемые параметры имели распределение, отличное от нормального, для установления наличия связи между исследуемыми параметрами использовали непараметрический критерий ранговой корреляции Спирмена. Для оценки уровня значимости использовали шкалу Чеддока. Связь считали значимой при p -value меньше 0,05.

Результаты исследования

По результатам фотометрического исследования было установлено, что 38 человек имели светлый цвет глаз (серо-голубой, серо-зелёный, светлый голубой, голубо-зелёный), 24 человека – тёмный (светло-карий, янтарный, тёмно-карий, серо-каре-зелёный). Распределение по типу радужек, без учёта цвета, отображено на диаграмме 1:

15 человек имели радиальный тип (25%); у 17 обнаружили радиально-волнистый тип (27%); радиально-гомогенный тип выявлен у 17 человек (27%); у 21% обследованных выявлены разрывы стромы радужной оболочки – радиально-лакунарный (9 человек - 15%) и лакунарный (4 человека – 6%) типы.

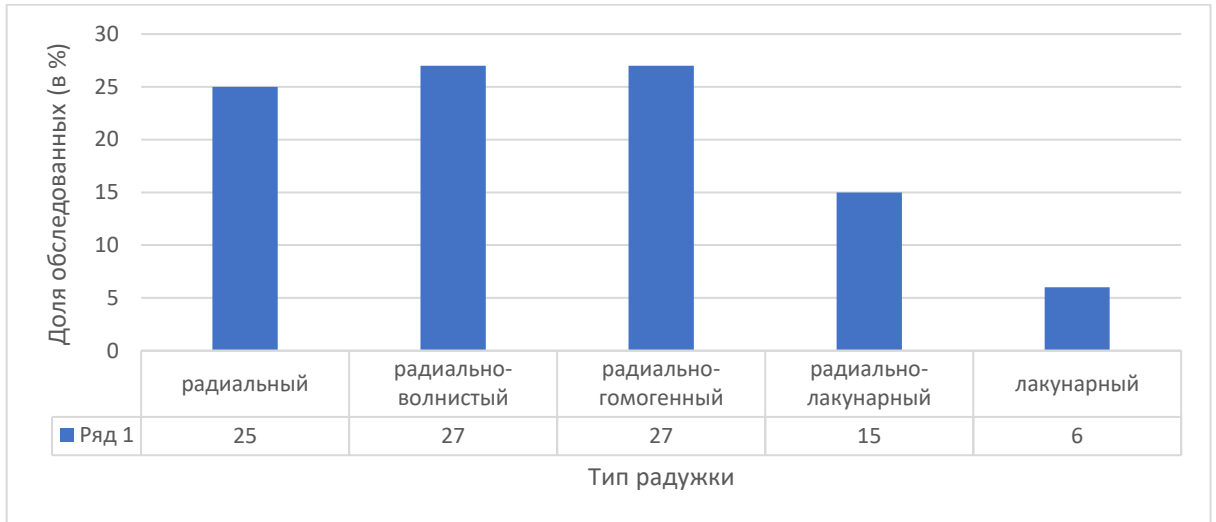


Диаграмма 1. Распределение обследованных лиц по типу радужки в процентах

Как видно из диаграммы 1, доминирующими типами радужки являются: радиальный (25%), радиально-волнистый тип (27%) и радиально-гомогенный (27%) типы.

Распределение по плотности радужек представлено на диаграмме 2.

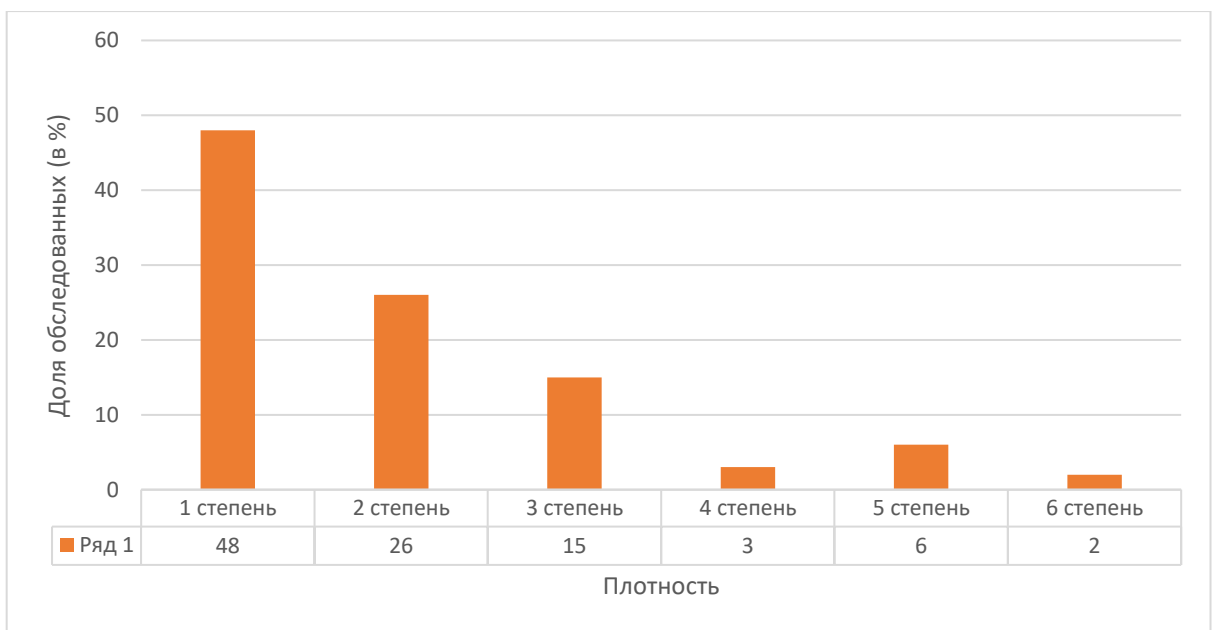


Диаграмма 2. Распределение обследованных лиц по плотности радужки в процентах

Как видно из диаграммы 2, в процентном соотношении преобладала 1 степень плотности (48%), реже всего отмечали 4 и 6 степени плотности (в 3 и 2 процентах соответственно).

Распределение по форме автономного кольца радужки представлено на диаграмме 3.

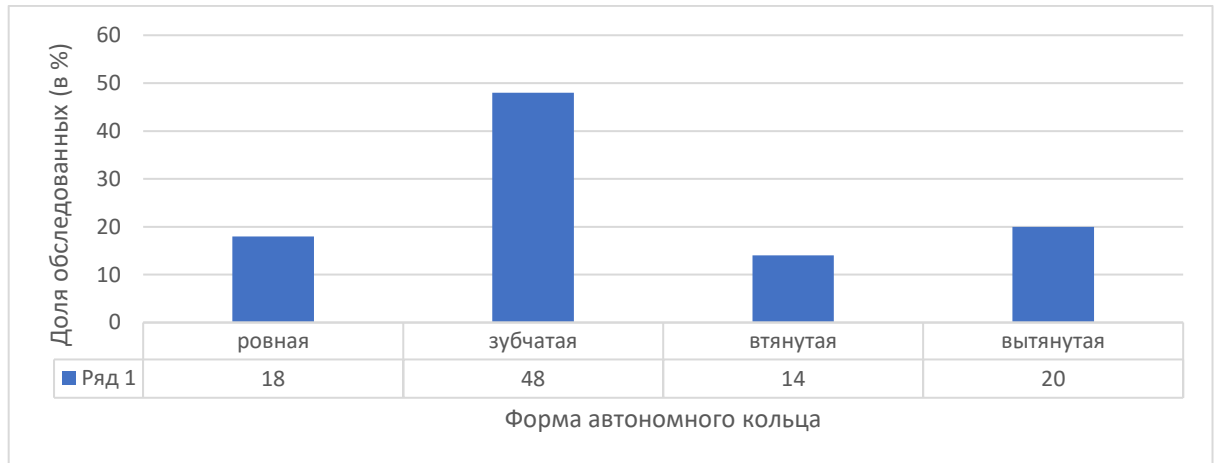


Диаграмма 3. Распределение обследованных лиц по форме автономного кольца в процентах

При оценке автономного кольца радужки получены следующие результаты: у 48% обследованных преобладала зубчатая форма; наиболее редко определяли ровную (18%) и втянутая (14%) формы.

При сопоставлении полученных нами данных с данными научной литературы было установлено, что распределение видов радужки в исследуемой группе людей соответствует закономерностям её строения в данной возрастной группе: чем меньше возраст человека, тем целостней структура стромы радужной оболочки глаза [2].

Затем была проведена оценка типа радужки и плотности радужки у обладателей «светлых» и «темных» глаз. В результате получены следующие результаты. Среди светлоглазых (38 человек) наиболее часто встречаются: радиально-волнистый (15 человек – 39%) и радиальный (13 человек – 34%) типы радужки. Остальные 3 типа в общей сложности составили 27 % обследованных (10 человек): радиально-гомогенный тип – 3%, радиально-лакунарный тип – 18%, лакунарный тип – 6%. Среди темноглазых 16 человек имели радиально-гомогенный тип радужки (67%), и всего 3 человека имели радиальный тип (13%), у 2 человек определили радиально-лакунарный тип (8%) и у 2-х человек - радиально волнистый (8%), 1 человек обладал лакунарным типом радужки. Таким образом, цвет радужки не повлиял на распределение типов радужки в группе:

доминировали радиальные типы. В научной литературе отмечена зависимость цвета глаз от типов радужки: голубоглазые – это преимущественно радиальный и радиально – волнистый, а темноглазые – радиально – гомогенный [7], что согласуется с нашими данными.

При оценке плотности радужки в группе светлоглазых у 12 человек выявлена радужка 1 степени плотности (32%) и у 13 человек – 2 степени плотности (34%), они как раз соответствуют радиальному и радиально-волнистому типам радужек; 8 человек имели 3 степень плотности (21%), 2 человека обладают 4 степенью плотности (5%), 3 человека имели 5 степень (8%), и ни у одного человека не выявлена 6 степень плотности радужки. В группе темноглазых преобладала (71%) радужка 1 степени плотности (у 17 человек); а у остальных 29% обследованных определили 2, 3, 5 и 6 степени плотности: 3 человека имели 2 степень плотности (13%), 2 человека – 3 степень плотности (8%), 1 человек – 5 степень плотности и 1 человек имел 6 степень плотности; 4 степень плотности радужки не выявлена ни у одного человека. Следовательно, доминирующей степенью плотности радужки у темноглазых является первая, в то время как у светлоглазых – первая и вторая степени.

По форме автономного кольца в группе светлоглазых распределение выглядело следующим образом: ровную форму определяли у 10%, зубчатую – у 50%, втянутую – у 16%, вытянутую – у 24%. В группе темноглазых распределение выглядело схожим образом: ровная форма была установлена – у 34% обследованных, зубчатая – у 42%, втянутая – у 12%, вытянутая – у 12%. В обеих группах доминировала зубчатая форма автономного кольца.

Далее был проведён корреляционный анализ, в ходе которого было установлена обратная умеренная связь между плотностью радужки и её цветом ($r_s = -0,33$, $p = 0,009221$), а также между типом радужки и её плотностью ($r_s = -0,47$, $p = 0,000128$). Остальные корреляции не имели статистически значимой достоверности ($p > 0,05$).

Заключение

Таким образом, по результатам проведенного исследования определена типологическая характеристика радужек у лиц юношеского возраста: радиальный, радиально-волнистый, радиально-гомогенный тип, 1 или 2 степень плотности, зубчатая форма автономного кольца. Выбранная возрастная категория обладает достаточно хорошим здоровьем, в то время как с возрастом структура радужки, предположительно, может меняться под действием факторов, оказывающих влияние на организм [6].

Наличие корреляционной связи между плотностью и цветом, а также между плотностью и типом (связь умеренной силы) позволяет предполагать о достоверности установленных преобладающих форм. В связи с чем, представляет интерес изучение особенностей изменения радужки при заболеваниях различных органов и систем, а также в возрастном аспекте. Однако, необходимо принимать в расчёт присущий данному методу оценки субъективизм, нивелировать который позволят современные цифровые способы анализа.

Список использованной литературы

1. Абдумаликова И.А. Результаты иридодиагностики больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких до и после высокогорной спелеотерапии / И.А. Абдумаликова, Т.М. Тулекеев // Вестник медицины и образования. 2023. №1. С. 17-20.
2. Вельховер Е.С. Клиническая иридология / Е. С. Вельховер. М.: Орбита, 1992. 431 с.
3. Гришечкина С.С. Особенности характера взаимосвязи показателей силы и работоспособности нервной системы в зависимости от цвета радужной оболочки глаз / С.С. Гришечкина, А.А. Кузьмин, Т.В. Чельшкова // Вестник АГУ. 2018. №4. С. 83-88.
4. Дидиченко М.П. зависимость цвета глаз от морфологических особенностей радужки человека / М.П. Дидиченко, И.И. Ягужинская // Colloquium-journal. 2019. №3-2 (27). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/zavisimost-tsveta-glaz-ot-morfologicheskikh-osobennostey-raduzhki-cheloveka>
5. Дорофеева А.А. История развития методов изучения цвета глаз (ретроспектива шкал для определения пигментации и структуры РАДУЖКИ) / А.А. Дорофеева, Ю.В. Лоскутова, М.А. Негашева // Вестник Московского университета. Серия XXIII. Антропология. 2012. №2. С. 111–122.
6. Захаров Ю.А. Практическая иридодиагностика: метод топической неспецифической диагностики заболеваний по радужной оболочке глаза / Ю. А. Захаров. М.: Колос, 2006. 115 с.
7. Иридодиагностика / Е. С. Вельховер, Н. Б. Шульпина, З. А. Алиева, Ф. Н. Ромашов. М.: Медицина, 1988. 236 с.
8. Лугова А.М. Возможности и перспективы иридодиагностики как метода интегративной оценки состояния здоровья / А.М. Лугова // Рефлексотерапия и комплементарная медицина. 2018. №3. С. 30-35.
9. Минакова Н. Н. Распознавание личности по радужной оболочке глаза с учетом физиологических изменений / Н. Н. Минакова, И. Н. Третьяков // Известия АлтГУ. 2009. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/raspoznvanie-lichnosti-po-raduzhnoy-obolochke-glaza-s-uchetom-fiziologicheskikh-izmeneniy>
10. Симонова С.В. Научные основы криминалистической идентификации человека по радужке глаза / С.В. Симонова // Пробелы в российском законодательстве. 2022. №5. С. 424-429.

Сведения об авторах статьи:

Кучерова Дарья Александровна – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет, г. Омск, ул. Партизанская, д. 20. E-mail: darya.kucherova.2003@mail.ru

Гриненко Ольга Викторовна – к.м.н., доцент кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет, г. Омск, ул. Партизанская, д. 20. E-mail: anatom2010nov@mail.ru

Путалова Ирина Николаевна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анатомии человека ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет, г. Омск, ул. Партизанская, д. 20. E-mail: inputalova@mail.ru

Девятириков Дмитрий Алексеевич – к.м.н., доцент кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет, г. Омск, ул. Партизанская, д. 20. E-mail: devjtirikov@mail.ru

УДК 547.541.2.

Мовсумова А.Х., Расулов Ч.К., Гасанова Г.Д., Гейдарли Г.З.
**БИОЛОГИЧЕСКИЕ АКТИВНЫЕ ФЕНОЛЯТЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В
БИОМЕДИЦИНЕ**

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

Феноляты металлов, а также металлические соли других замещенных фенолов в последние годы зарекомендовали себя в качестве эффективных биологически активных компонентов, в связи с чем они находят широкое применение в биомедицине. Нами рассмотрены результаты исследований в области применения фенолятов металлов в качестве биологически активных препаратов, а также синтонов для получения медицинских препаратов

Ключевые слова: феноляты, металлические соли фенолов и их производных, биологическая активность, антиканцерная и антибактериальная активность

Movsumova A.X., Rasulov Ch.Q., Gasanova G.D., Heydarli G.Z.
**BIOLOGICALLY ACTIVE PHENOLATES AND THEIR APPLICATION IN
BIOMEDICINE**

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

Metal phenolates, as well as metal salts of other substituted phenols, have proven themselves in recent years as effective biologically active components, and therefore they are widely used in biomedicine. We reviewed the results of studies in the field of using metal phenolates as biologically active drugs, as well as synthons for obtaining medical drugs

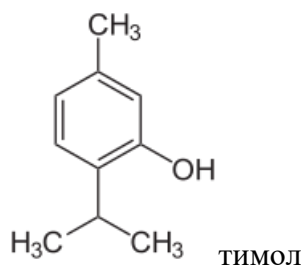
Keywords: phenolates, metal salts of phenols and their derivatives, biological activity, anticancer and antibacterial activity

Фенольная функциональность участвует в различных биологических процессах и функциях, выступая в качестве донора протонов и лиганда, связывающего металлы [1]. Она обычно встречается во многих биохимических веществах (таких как сидерофоры и аминокислоты тирозин и триптофан), фармацевтических препаратах (включая антибиотики, хелатирующие металлы агенты и диагностические агенты) и натуральных продуктах (таких как полифенолы, флавоноиды и салициловая кислота). В сочетании с другими функциональными группами фенольная часть образует различные типы участков связывания металлов с различными структурами и функциями, например, для связывания и транспорта железа, в ферментах для оксигенации субстратов и для биотрансформации ароматических соединений. Многие экологически опасные ароматические соединения, такие как бисфенол А, ПХБ и ДДТ, могут быть разложены металлоферментами, содержащими тирозинат (фенолят), из микроорганизмов, что дает ключ к биоремедиации этих токсичных веществ. Более того, содержащие фенол

влажные адгезивные биссусные белки из некоторых моллюсков и мидий стимулировали дальнейшую разработку адгезивных материалов для медицинских и других применений; а изучение связывания трансферрина с наночастицами позволяет лучше понять взаимодействия на границе раздела белок-минерал. Помимо этих природных металл-фенолятных центров, существует множество металлических комплексов фенола и производных, которые проявляют различную каталитическую активность и служат структурными и/или функциональными модельными системами для содержащих тирозинат металлопротеинов.

Химия фенолятов металлов предоставляет синтетические пути к фенолам и полифенолам (включая каликсарены), которые являются важными классами соединений в биологических процессах, таких как старение, передача сигналов и восстановление клеток. Они также все чаще используются в качестве каркасов для фармацевтических препаратов и в качестве катализаторов [2].

Феноляты биологически активных агентов были описаны лишь скудно [3]. Это первый отчет об образовании и характеристике фенолятных солей тимола как представителей фенолсодержащих биологически активных молекул.



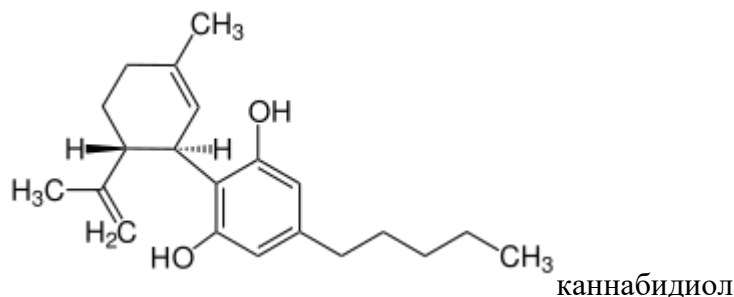
Тимол использовался в медицине и сельском хозяйстве в течение десятилетий благодаря своим превосходным терапевтическим свойствам. Однако, ввиду его плохой растворимости в воде, термической нестабильности и особенно его высокой химической летучести, полезность тимола затруднена. Настоящая работа сосредоточена на настройке физико-химических свойств тимола путем изменения его химической структуры посредством образования соли. В этом контексте был синтезирован ряд металлических (Na, K, Li, Cu и Zn) и аммониевых (тетрабутиламмоний и холин) солей тимола, которые были охарактеризованы с помощью ИК, ЯМР, элементного анализа CHN и анализа ДСК. Молекулярные формулы солей тимола были определены на основе анализа CHN и исследований количественной оценки тимола с помощью спектрометрического анализа UV-Vis. В большинстве случаев фенолят тимола был приготовлен в молярном соотношении 1:1 с ионом металла/аммония. Только соль Cu

тимола была выделена в соотношении два фенолятных звена на ион меди. Было обнаружено, что большинство синтезированных солей тимола имеют повышенную термическую стабильность по сравнению с тимолом. Физико-химические свойства, такие как растворимость, термическая стабильность и скорость испарения солей тимола, были тщательно изучены по сравнению с тимолом. Исследования высвобождения Cu *in vitro* из медной соли тимола зависят от pH: быстрое высвобождение меди наблюдалось в среде высвобождения с более низким pH (100% высвобождение при pH 1 в течение 12 дней), а скорости высвобождения были медленнее при более высоких значениях pH (5% высвобождение при pH 2 и <1% высвобождение при pH 4, 6, 8 и 10) в течение периода около трех недель.

В патенте [4] описана фенолятная форма по меньшей мере одного фенолсодержащего активного материала, где изолированный материал содержит один или несколько видов фенолята и противоион (катион) в форме соли металла, фосфония или аммония. Показана возможность применения предложенных соединений в биомедицине.

Еще один патент [5] относится к фармацевтическим композициям, содержащим полифункциональные феноляты металлов, которые имеют биологическое применение в качестве противоракового адъюванта, цитопротекторных антиметастатических агентов и антимуtagenных агентов в сочетании с химиотерапевтическими препаратами. Настоящее изобретение также относится к использованию указанных полифункциональных фенолятов металлов при изготовлении лекарственных средств для лечения, профилактики или предотвращения опухолевых заболеваний у людей и животных.

Биоактивные фенольные соединения обычно встречаются в лекарствах, например, апоморфин, эстрон, тимол, эстрадиол, пропофол, о-фенилфенол, L-Дора, доксорубицин, тетрагидроканнабинол (ТГК) и каннабидиол (КБД) [6]



Это исследование является первым, в котором изучается создание и оценка солей фенолятов металлов и аммония на примере КБД. КБД используется в медицине для

лечения тревожности, бессонницы, хронической боли и воспаления, но его биодоступность ограничена из-за плохой растворимости в воде. В этом исследовании используется синтетический путь для преобразования КБД в анионные соли КБД для повышения растворимости в воде. Были синтезированы и охарактеризованы различные соли КБД с противоионами металлов и аммония, такими как литий (Li^+), натрий (Na^+), калий (K^+), гидроксид холина ($[(\text{CH}_3)_3\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}]^+$) и тетрабутиламмоний ($[\text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_4]^+$). Эти соли получаются с высоким выходом, в диапазоне от 74% до 88%, посредством прямой реакции дегидратации между КБД и гидроксидами щелочных металлов (LiOH , NaOH , KOH) или гидроксидами аммония (гидроксид холина, гидроксид тетрабутиламмония). Эти реакции проводятся либо в этаноле, либо в метаноле, либо в смеси метанол:вода, поддерживая молярное соотношение между реагентами 1:1. Комплексная характеристика с использованием инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье (FT-IR), спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и элементного (СНН) анализа подтверждает образование солей КБД, о чем свидетельствует отсутствие ароматических гидроксильных резонансов или частот растяжения. Молекулярные формулы солей КБД были определены на основе анализа СНН и количественной оценки КБД из экспериментов по регенерации кислоты. Данные характеристики подтверждают, что каждый фенолят КБД в определенной соли КБД был электростатически стабилизирован одним из ионов щелочного металла или аммония. Соли КБД очень восприимчивы к кислотным условиям, легко возвращаясь к исходному КБД. Процент и чистота КБД в солях КБД-металл/аммоний были изучены с помощью анализа высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Исследования растворимости показывают, что преобразование КБД в соли КБД значительно увеличивает его растворимость в воде, в диапазоне от 110 до 1606 раз больше, чем у чистого КБД. Кроме того, фармакокинетическая оценка перорального введения солей КБД по сравнению с КБД была определена на крысах.

Сообщается [7], что соединения оснований Шиффа являются потенциальными лекарственными средствами. Основание Шиффа, полученное путем конденсации 2,4-дигидроксибензальдегида и изобутиламина, было охарактеризовано по структуре, термическим, физико-химическим и биологическим свойствам. Кето-енольная таутомерия и азометиновая функциональность усиливают делокализацию электронов и биологическую активность. Соединение показало хорошую антибактериальную и противогрибковую активность при 40 мкг/мл против бактерий, таких как *Escherichia coli*

и *Staphylococcus aureus*, и грибов, таких как *Candida albicans* и *Candida tropicalis*. Исследование стыковки показывает умеренное сродство связывания с белком GyrB в *E. coli* с энергией связи $-4,26$ ккал/моль. Соединение проявляет повышенную биологическую активность и подавляет рост клеток при концентрациях всего 30 мкг/мл. Было обнаружено, что IC_{50} для этого соединения составляет $41,5$ мкг/мл.

Обзорная работа [8] содержит отчеты и критические комментарии к статьям, в основном опубликованным в период 2012–2015 гг., касающимся комплексов металлов, содержащих феноляты, в следующих областях: (i) антиоксиданты и активация O_2 (раздел III; комплексы меди как модели для аминоксидазы и фенолоподобных антиоксидантов из семейства нестероидных противовоспалительных терапевтических средств ОХИСАМ), и (ii) эффективный гидролиз фосфатных диэфирных связей (раздел IV). Примечательно, что обзор включает несколько других задач, сгруппированных в разделе V, о фенольных хелаторах железа, моделях для систем поглотителей галофенолов, фенолах и их металлических комплексах, предназначенных для расщепления ДНК, и синтезе комплексов фенолятов с металлами посредством радикальных реакций. Комментарии сосредоточены на синтезе комплексов и их структурных аспектах, на спектроскопии, на механизмах реакций, на вычислительном анализе и на биологических последствиях соединений.

В работе [9] сообщается о недавних исследованиях комплексов металлов, имеющих фенолятную группу в качестве лиганда. Рассматривается и комментируется синтез и характеристика многих низкомолекулярных комплексов. Особое внимание уделяется биомиметическим моделям для более глубокого понимания структур и функций металлопротеинов. Глава разделена на две части, связанные с окислительной и антиоксидантной активностью и гидролизом фосфатидэфиров соответственно. Активность фенолов как антиоксидантов и комплексов $VIVO^{2+}$, $MnII$, $MnIII$, $MnIV$, $CoII$, $CoIII$, $NiII$, CuI , $CuII$ и $ZnII$ с фенолятными основаниями Шиффа в качестве биомиметиков для биологических систем, является фокусом первой части. Раздел посвящен выбранным комплексам $CuII$ и $PtII$, имеющим фармацевтически активные молекулы в качестве лигандов, из семейства нестероидных противовоспалительных препаратов ОХИСАМ. Во второй части сообщается о комплексах металл–фенолят как моделях для ферментов фосфодиэстеразы. Рассмотрены и прокомментированы двуйдерные комплексы на основе металлических центров $ZnII$, $FeIII/ZnII$, $ZnII/MgII$.

Два новых водорастворимых моноядерных комплекса Cu(II) и VO(II) (CuSL и VOSL соответственно) были синтезированы из легкодоступного 2-((нафталин-1-илимино)метил)фенолята сульфоната натрия в качестве лиганда основания Шиффа (HSL). HSL, CuSL и VOSL были охарактеризованы различными спектральными инструментами [10]. Их каталитический потенциал был исследован и сравнен в эпоксирировании 1,2-циклогексена с использованием H₂O₂ или *t*-BuOOH в качестве окислителя, а также в протоколах кросс-сочетания C—C, включая реакции Сузуки-Мияуры и Соногаширы, в гомогенных условиях реакции. Оба комплекса продемонстрировали хороший каталитический потенциал в реакции эпоксирирования. Комплекс VOSL с ионом металла с высокой степенью окисления (VIV) показал немного лучшую производительность в реакции эпоксирирования, обеспечив выход 93, 77 и 89% в ацетонитриле, воде и в условиях отсутствия растворителя. Напротив, комплекс CuSL обеспечил выход 89, 71 и 79% при тех же условиях реакции. В то время как в реакциях Сузуки-Мияуры и Соногаширы C—C с использованием фенилбороновой кислоты или фенилацетилена с арилгалогенидами, CuSL обеспечил лучший каталитический потенциал (выход 89% для продуктов Сузуки-Мияуры и 77% для продуктов Соногаширы C—C), чем катализатор VOSL (выход 73% и 51% соответственно). Исследования DFT также были проведены для понимания каталитического поведения катализаторов CuSL и VOSL в их каталитических процессах. Кроме того, HSL, CuSL и VOSL также были исследованы на предмет их биологического потенциала против некоторых штаммов патогенов в качестве антимикробных, антиоксидантных и противораковых агентов. Оба комплекса (CuSL и VOSL) показали лучший ингибирующий потенциал, чем их свободный лиганд. Комплексное взаимодействие ctDNA было исследовано с помощью УФ-видимой спектрофотометрии, измерений вязкости и гель-электрофореза для определения природы связывания. Кроме того, для лучшего понимания также была проведена молекулярная стыковка.

[(μ 4- η 2)-(Проп-2-инил)-2-ацетоксибензоат]дикообальтгексакарбонил (Co-ASS), производное аспирина (ASS), продемонстрировал высокий потенциал ингибирования роста против различных опухолевых клеток с вмешательством в каскад арахидоновой кислоты как вероятным способом действия [11]. Значимость типа металла и кластера была проверена в этом исследовании структуры-активности: Co₂(CO)₆ был соответственно заменен тетрамерным кобальтовым, тримерным рутениевым или тримерным железокarbонильным кластером. Кроме того, мотив связывания металла

был изменен с алкина на 1,3-бутадиен. Соединения были оценены на предмет ингибирования роста, антипролиферативного действия и индукции апоптоза в линиях клеток рака молочной железы (MCF-7, MDA-MB 231) и толстой кишки (HT-29), а также на ингибирующее действие COX-1/2 на изолированных изоферментах. Кроме того, основной метаболит ЦОГ простагландин E2 (PGE2) был количественно определен в стимулированных арахидоновой кислотой клетках опухоли молочной железы MDA-MB 231. Было показано, что металлический кластер имел второстепенное значение для воздействия на клеточную активность, если в качестве лиганда использовался алкин. Как правило, не наблюдалось корреляции между ингибированием роста и активностью ЦОГ. Ингибирование клеточного роста и антипролиферативная активность при более высоких концентрациях наиболее активных соединений Prop-ASS-Co4 и Prop-ASS-Ru3 хорошо коррелировали с индукцией апоптоза.

[VO(acac)₂] использовался в качестве предшественника металла для синтеза серии смешанных лигандных оксидованадиевых(IV) комплексов [VIVO(L1–4)(LNN)] (1–5) с тридентатными ONO донорными арилазолигандами (H2L1–4) (где H2L1 = 1-(2-гидроксифенил)дiazенил)нафта-2-ол, H2L2 = 1-(2-гидрокси-4-метилфенил)дiazенил)нафта-2-ол, H2L3 = 1-(2-гидрокси-4-нитрофенил)дiazенил)нафта-2-ол и H2L4 = 1-(2-гидрокси-4-бромфенил)дiazенил)нафта-2-ол) вместе со вспомогательным лигандом (LNN), а именно 2,2'-бипиридином (bipy) или 1,10-фенантролин (phen) в качестве солиганда [12]. Все комплексы были охарактеризованы с помощью спектроскопических, ESI-MS и рентгеновских кристаллографических методов, которые показывают их искаженную октаэдрическую геометрию. Молекулярная структура показывает наличие ванадильной группы в шестикоординированной геометрии VIVN₃O₃. Виды демонстрируют квазиобратимый одноэлектронный перенос значения E_{s1/2} между –1,29 и –1,37 В, в то время как необратимые пики одноэлектронного окисления лежат в диапазоне 0,37–0,67 В относительно SCE в растворе ацетонитрила. Все комплексы демонстрируют активность связывания ДНК с CT-DNA, имеющей значения констант связывания в диапазоне 7,1 × 10³–2,03 × 10⁴ М⁻¹. Взаимодействие синтезированных смешанных лигандных видов оксидованадия(IV) с бычьим сывороточным альбумином (БСА) также изучалось экспериментально, что выявило умеренное сродство связывания. Кроме того, антипролиферативная активность 1–5 была исследована против линий раковых клеток A549 (рак легких) с помощью анализа МТТ. Цитотоксичность комплексов зависит от

различных функциональных групп, присоединенных к производному арилазо, а также от наличия двух различных колигандов, и 2 показал значительную антипролиферативную активность по сравнению с другими химиотерапевтическими препаратами.

Молекулярные нанокластеры, включающие гетерометаллическую 3d-4f стехиометрию, являются интересным классом соединений [13]. В этой статье хлорсодержащее основание Шиффа 4-хлор-2-(2-гидрокси-3-этоксипбензилиденамино)фенол (H2L) было получено путем реакции конденсации 3-этоксисалицилальдегида с 2-амино-4-хлорфенолом в метаноле. Основание Шиффа предрасположено к хелатированию в ядре кластера как 3d, так и 4f ионов металлов. Реакция H2L с солями никеля дала тетраядерный комплекс NiII $[\text{Ni}_4\text{L}_4(\text{MeOH})_4]$ (1), тогда как с солями никеля и нитратом лантанида(III) были получены три тетраядерных комплекса NiII-LnIII $[\text{Ni}_2\text{Eu}_2\text{L}_4(\text{NO}_3)_2(\text{DMF})_2]$ (2), $[\text{Ni}_2\text{Er}_2\text{L}_4(\text{NO}_3)_2(\text{DMF})_2]$ (3), $[\text{Ni}_2\text{Tb}_2\text{L}_4(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{DMF})_2] \cdot 4\text{DMF}$ (4). H2L и комплексы были охарактеризованы с помощью элементного анализа, ИК-, УФ-видимых спектров. H2L также был охарактеризован с помощью спектров ЯМР ^1H и ^{13}C . Молекулярные структуры соединений были определены с помощью рентгеноструктурного анализа монокристаллов. В комплексах лиганды оснований Шиффа координируются с атомами металла через эфирный кислород, имино-азот и два атома кислорода фенолята. Все атомы Ni в комплексах находятся в октаэдрической координации. Атомы редкоземельных металлов координируются восемью атомами кислорода фенолята и эфира лигандов основания Шиффа, а также атомами кислорода анионов и растворителя, образуя квадратную антипризматическую координацию. Соединения были оценены на предмет их антибактериальной активности в отношении *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Pseudomonas fluorescens*, а также противогрибковой активности в отношении *Candida albicans* и *Aspergillus niger*, и дали интересные результаты.

Показано [14], что адаптивные стратегии растений формировались в ходе эволюционного развития в постоянном взаимодействии с множеством факторов окружающей среды, включая присутствие металлов/металлоидов в окружающей среде. Среди адаптивных реакций как против избытка микроэлементов, так и против токсических доз неэссенциальных элементов все большее внимание уделяется их комплексообразованию с молекулярными эндогенными лигандами, включая фенолы. В настоящее время комплексообразование фенолов с металл(лоидами) является

предметом интенсивных исследований в различных научных областях. Несмотря на многочисленные исследования их хелатирующей способности, системный анализ фенолов как растительных лигандов до сих пор не проводился. Такая систематизация может быть выполнена на основе современного подхода металломики как интегральной науки о биометаллах, которая, в свою очередь, была дифференцирована на подгруппы в соответствии с природой биолигандов. В связи с этим в настоящем обзоре обобщены взаимодействия фенолов и металл(лоид)ов с использованием металлomного подхода. Систематизированы экспериментальные результаты по хелатирующей активности представительных соединений из различных фенольных подгрупп *in vitro* и *in vivo*. Выявлены общие свойства фенольных лигандов и специфические свойства антоцианов. Предложена новая концепция металлофеноломики как лиганд-ориентированной подгруппы металломики, которая представляет собой комплексный подход к изучению комплексообразования фенолов с металл(лоидами). Предметы исследований металлофеноломики изложены в соответствии с методологией металлomных исследований, включая ориентированные на выполнение задач биометаллические науки (экологические науки, пищевые науки и нутрициология, медицина, косметология, технологии окраски, химические науки, материаловедение, науки о солнечных батареях). Металлофеноломика открывает новые перспективы для объединения междисциплинарных исследований фенольно-металл(лоидных) взаимодействий.

Применение фенолятов в фармакологии также рассматривалось в работах [15,16].

Таким образом, можно сделать вывод о том, что феноляты металлов находят все большее и большее применение в фармакохимии и диапазон исследований в этой области медицины непрерывно развивается.

Список использованной литературы

1. Ming L-J. Biological and Biomedical Aspects of Metal Phenolates // Chapter in book Patai's Chemistry of functional groups. – 2013. – 187 p.
2. Zabixky J. The Chemistry of Metal Phenolates, Volume 2 (Patai's Chemistry of Functional Groups) // 1st Edition. – 2014. – 265 P.
3. Reddy P.G., Domb A. Bioactive Phenolate Salts: Thymol Salts // ChemMedChem. – 2023. – Vol. 17. – N 12. – P. 45-57
4. Pat. 2021214762A1. WO. 2021. Bioactive phenolate ionic complexes
5. Pat. 9381169B2. US. 2009. Pharmaceutical composition and use of the pharmaceutical composition for the treatment, prophylaxis or prevention of neoplastic diseases in humans and animals

6. Reddy P.G., Bar-Hai A., Hoffman A., Feldmann S-M. Novel phenolate salts of bioactive agents: Cannabidiol phenolate salts // *Bioorganic Chemistry*. – 2023. – Vol. 141. – P. 106914-106923
7. Ayyappan A., Arockiasamy S. Synthesis, crystal structure, biological and docking studies of 5-hydroxy-2-[[2-(2-methylpropyl)iminio]methyl]phenolate // *Futyrе Medicinal Chemistry*. – 2024. – Vol. 16. – N 19. – P. 1983-1997
8. Tamasi G., Cini R. Recent Advances in Biomimetic Metal Phenolates // Chapter in book *PATAIS Chemistry of Functional Groups*. – 2017. – 852 p.
9. Tamasi G., Cini R. Biomimetic Metal Phenolates // Chapter in book *PATAIS Chemistry of Functional Groups*. – 2013. – 260 p.
10. Shaker M., Makhlof M., Ullah F., Desoky A. Catalytic and biological reactivities of mononuclear copper (II) and vanadyl (II) complexes of naphthalenylimino-phenolate sodium sulfonate // *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*. – 2021. – Vol. 118. – P. 12-28
11. Rubner G., Bendsdorf K., Wellner A., Kircher B. Synthesis and Biological Activities of Transition Metal Complexes Based on Acetylsalicylic Acid as Neo-Anticancer Agents // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2010. – Vol. 53. – N 19. – P. 6889-6898
12. Lima S., Banerjee A., Mohanty M., Sahu G. Synthesis, structure and biological evaluation of mixed ligand oxidovanadium(IV) complexes incorporating 2-(aryloxy)phenolates // *New Journal of Chemistry*. – 2019. – Vol. 43. – N 45. – P. 17711-17725
13. Zhengwei W., Bao J., Zhang H., Wanlin W. Synthesis, characterization, crystal structures and biological activity of 4-chloro-2-(2-hydroxy-3-ethoxybenzylideneamino)phenol and complexes // *Inorganica Chimica Acta*. – 2024. – Vol. 568. – P. 122114-122118
14. Fedenko V.S., Landi M., Shemet S.A. Metallophenomics: A Novel Integrated Approach to Study Complexation of Plant Phenolics with Metal/Metalloid Ions // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23. – N 19. – P. 11370-11379
15. Mahdp J., Al-Musayeib N., Pepper C. Pharmacological importance of simple phenolic compounds on inflammation, cell proliferation and apoptosis with a special reference to p-D-salicylic acid and hydroxybenzoic acid // *European Journal of Inflammation*. – 2013. – Vol. 11. – N 2. – P. 327-336
16. Al-Salmi I., Shoongwe S. Ternary phenolate-based thiosemicarbazone complexes of copper (II). Magnetostructural properties, spectroscopic features and marked selective antiproliferative activity against cancer cells. // *Chemistry and Materials Science*. – 2023. – N 4. – P. 240-248

Сведения об авторах статьи:

Мовсумова Айтакин Х. гызы – докторант лаборатории «Химия и технология циклоалкилфенолов» Института Нефтехимических процессов имени академика Ю.Г. Мамедалиева МНО АР, Баку, Азербайджан

Расулов Чингиз Князь оглу - доктор х.н., зав. лаборатории «Химия и технология циклоалкилфенолов» Института Нефтехимических процессов имени академика Ю.Г. Мамедалиева МНО АР, Баку, Азербайджан

Гасанова Гюльшан Джаббар гызы – к.х.н., вед. н.с. лаборатории «Химия и технология циклоалкилфенолов» Института Нефтехимических процессов имени академика Ю.Г. Мамедалиева МНО АР, Баку, Азербайджан

Гейдарли Гюнай Заман гызы - докторант., стар. н.с. лаборатории «Химия и технология циклоалкилфенолов» Института Нефтехимических процессов имени академика Ю.Г. Мамедалиева МНО АР, Баку, Азербайджан

УДК 547.541.2.

Мустафаева А.Дж¹., Ширинова Г.Т.²

**РОЛЬ КОМПЛЕКСОВ МОЛИБДЕНА В БИОЛОГИЧЕСКИХ
ПРОЦЕССАХ И ФАРМАЦЕВТИКЕ**

¹Азербайджанский Государственный Университет Нефти
и Промышленности, г. Баку

²Сумгаитский Государственный Технический Колледж

Соединения молибдена играют важную роль в физиологических и биологических процессах. Они являются важными компонентами в развивающейся недавно отрасли фармацевтики - металлофармацевтике, т.е. получение новых медицинских препаратов на основе комплексов различных металлов, в частности молибдена. Показана возможность применения комплексов молибдена в качестве препаратов для лечения рака, диабета, воспалительных процессов и др.

Ключевые слова: молибденовые соединения, антиканцерные препараты, физиологическая активность, патогенные бактерии

Miustafayeva A. Dj¹., Shirinova G.T.²

**THE ROLE OF MOLYBDENUM COMPLEXES IN BIOLOGICAL
PROCESSES AND PHARMACEUTICS**

¹Azerbaijan State University of Oil and Industry, Baku

²Sumgayit State Technical College

Molybdenum compounds play an important role in physiological and biological processes. They are important components in the recently developing branch of pharmaceuticals - metallopharmaceuticals, i.e. obtaining new medical preparations based on complexes of various metals, in particular molybdenum. The possibility of using molybdenum complexes as preparations for the treatment of cancer, diabetes, inflammatory processes, etc. is shown.

Keywords: molybdenum compounds, anticancer drugs, physiological activity, pathogenic bacteria

Лекарственные препараты на основе металлов, также называемые «металлофармацевтиками» или «металлопрепаратами», являются примерами сложных соединений, которые долгое время использовались в неорганической медицинской химии в качестве терапевтических средств [1]. Немногие из них показали существенно многообещающие результаты, и многие из них использовались на разных этапах клинических испытаний. Металлопрепараты на основе Мо успешно применялись в прошлом для лечения таких состояний, как анемия или болезнь Вильсона. Более того, предполагается, что комплексы Мо оказывают свое действие путем интеркаляции/расщепления ДНК/РНК, остановки клеточного цикла и изменения функций клеточной мембраны. Однако в современной литературе нет надежных и глубоких обзоров о гипотетических терапевтических применениях всех известных комплексов молибдена в качестве металлофармацевтиков/металлопрепаратов.

Основной акцент был сделан на углубленном обзоре потенциальных применений комплексов на основе Мо в медицинской химии в качестве металлофармацевтических препаратов для лечения таких заболеваний, как рак и опухоли, болезнь Вильсона, сахарный диабет, болезнь Хантингтона, атеросклероз и анемия. Следует подчеркнуть, что сегодня разработка инновационных и новых металлофармацевтических препаратов на основе Мо не является быстрой, и поэтому целью данной статьи также было вдохновить коллег, работающих в области соединений Мо, которые пытаются найти «указатель» для исследований.

Молибден повсеместно распространен и играет сложную роль в окружающей среде. Он является кофактором ферментов, которые необходимы для растений и животных, таких как нитрогеназа, нитратредуктаза, сульфитоксидаза и ксантиноксидаза [2]. Взаимодействие молибдена с органическими соединениями было предметом многих исследований. Получение и характеристика комплексов молибдена на основе различных носителей с соответствующими функциональными группами является одним из перспективных и интересных направлений исследований в области полимерной химии, которое значительно расширяет возможности практического применения этих материалов. Реакции координации полимерных лигандов с ионами молибдена и образование новых структур полученных комплексов в основном изучались с использованием спектральных методов. Введение металла в полимерные макромолекулы приводит к изменению поведения полимера и морфологии его поверхности.

Несколько комплексов молибдена, $[Mo(\eta^3-C_3H_5)X(CO)_2(N-N)]$ ($N-N = 1,10$ -фенантролин, phen: $X = CF_3SO_3$ T1, $X=Br$ B1, $X= Cl$ C1; $N-N = 2,2'$ -бипиридил, $X = CF_3SO_3$ T2, $X=Br$ B2) и $[W(\eta^3-C_3H_5)Br(CO)_2(phen)]$ (W1) были синтезированы и охарактеризованы [3]. Их противоопухолевые свойства были протестированы *in vitro* против линий клеток рака шейки матки (HeLa) и молочной железы (MCF-7) с использованием теста на метаболическую активность (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолий бромид, МТТ), что привело к значениям IC_{50} в диапазоне от 3 до 45 мкМ, приблизительно. Большинство комплексов проявили значительную противоопухолевую активность. Комплексы B1 и T2 были выбраны для последующих исследований, направленных на понимание механизма их действия. Анализы клеточного поглощения молибдена и распределения октанол/вода показали, что как B1, так и T2 демонстрируют избирательное поглощение клетками и промежуточные

коэффициенты распределения. Константы связывания V_1 и T_2 с ст ДНК, определенные методом титрования поглощения, составляют $2,08 (\pm 0,98) \times 10^5$ и $3,68 (\pm 2,01) \times 10^5$ М соответственно. Эти результаты свидетельствуют о том, что они взаимодействуют с ДНК, изменяя ее конформацию и, возможно, вызывая гибель клеток, и поэтому могут стать ценным инструментом в химиотерапии рака.

Целью мини-обзора [4] было сообщить о вмешательстве соединения молибдена для контроля над раковыми заболеваниями. Вмешательство объясняет его роль и прогресс от неорганических соединений молибдена через органомолибденовые комплексы к его наночастицам для контроля над раком пищевода и раком молочной железы в качестве тематических исследований. Основной вклад соединений молибдена в качестве противораковых агентов можно наблюдать в их нановолокнистой поддержке с подходящими физико-химическими свойствами, комбинированной терапии и биосенсорах (биомаркерах). Также были рассмотрены и предложены недавние направления в разработке противораковых препаратов, которые подразумевают использование выбранных мишеней.

В работе [5] описаны основные свойства молибдена и, следовательно, методы получения металлического молибдена. Представлены избранные классы важных неорганических соединений (галогениды молибдена, оксиды молибдена, изо- и гетерополиоксомолибдаты), а также гексакарбонил молибдена и гибридные неорганико-органические материалы. После этого основное внимание уделяется различным применениям металлического молибдена, его сплавов и соединений, таких как катализаторы, смазочные материалы и огнеупорная керамика. В заключение обсуждается медицинская роль молибдена и антимикробная активность MoO_3 и твердых растворов $Mo_nW_{1-n}O_3$.

Металлофармацевтика рассматривается как предмет, в котором лекарственные препараты образуют комплексы с металлами, такими как платина, цинк, железо и т. д [6]. Это становится областью интересов в медицинских науках, включая онкологию и диабет. В этом исследовании молибден и кобальт используются для приготовления комплексов металлов с использованием глюкоманнана в качестве лиганда. Исследования до разработки препарата, проведенные для препарата, показали оптимальные результаты, которые включали угол естественного откоса и индекс набухания. Исследования стабильности проводились в течение трех месяцев. Исследования после разработки препарата, включая УФ-анализ и исследования

растворения с использованием яичной мембраны, были выполнены. Препарат имел отчетливый, но слабый пик при 267 нм. Партия препарата F5 имела наилучшую скорость растворения с точки зрения устойчивости. Исследования кинетики высвобождения показали, что F5 (глюкоманнан 500 мг + кобальт 1000 мг) имел линейность 0,997 на графике диффузии Хигучи. Это означает, что растительные экстракты, обладающие низкой, но значимой терапевтической активностью, могут быть улучшены путем использования металлов.

Разработка новых наноплатформ, объединяющих несколько компонентов визуализации и терапии для прецизионной наномедицины рака, остается сложной задачей [7]. В этой работе сообщается о простой стратегии подготовки покрытых полидофамином (PDA) нанохлопьев дисульфида молибдена (MoS_2) в качестве наноносителя для загрузки двойного препарата цисплатина (Pt) и 1-метилтриптофана (1-MT) для прецизионной тераностики опухолей. Предварительно сформированные нанохлопья MoS_2 покрыты PDA, модифицированы метокси-полиэтиленгликолем (PEG)-амином и загружены 1-MT и Pt. Образованные функциональные комплексы 1-MT-Pt-PPDA@ MoS_2 (вторая буква P обозначает PEG) демонстрируют хорошую коллоидную стабильность и эффективность фототермического преобразования (47,9%), двойной pH- и фототермически-чувствительный профиль высвобождения препарата, а также возможность мультимодальной термической, компьютерной томографии и фотоакустической визуализации. Благодаря соответствующим компонентам Pt, MoS_2 и 1-MT, которые могут блокировать иммунную контрольную точку, связанную с опухолевым индоламин-2,3-диоксигеназным метаболизмом триптофана, может быть реализована трехрежимная химио-фототермо-иммунотерапия опухолей. В частности, под ближним инфракрасным лазерным облучением может быть облегчено быстрое высвобождение обоих препаратов для достижения кооперативного эффекта терапии опухолей, а комбинированная иммуногенная гибель клеток, вызванная двухрежимной химио-фототермотерапией и блокадой иммунной контрольной точки, индуцированной 1-MT, может усилить усиленный противоопухолевый иммунный ответ для генерации значительных цитотоксических T-клеток для уничтожения опухоли. Разработанные комплексы 1-MT-Pt-PPDA@ MoS_2 могут быть использованы в качестве интеллектуальной наноплатформы для кооперативной прецизионной комбинированной терапии опухолей под контролем визуализации.

Ряд комплексов молибдена(VI) с арилфункционализированными алкилдигидразами был получен реакцией $[\text{MoO}_2(\text{acac})_2]$ и соответствующего дигидраза в метаноле [8]. Их твердотельные структуры были выяснены с помощью монокристаллической рентгеновской дифракции (SC-XRD) и инфракрасной Фурье-спектроскопии (FTIR), в то время как термическая стабильность соединений была проверена с помощью комбинированных экспериментов термогравиметрического анализа (TGA) и дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC). Поведение комплексов в растворе DMSO-d₆ было исследовано с помощью ядерного магнитного резонанса (ЯМР). Соответствующие данные показывают, что все комплексы являются биядерными, причем дигидразы действуют как дитопные гексадентатные лиганды. Цитотоксическая активность *in vitro* полученных комплексов молибдена(VI) была оценена на клеточных линиях THP-1 и HepG2, а их антибактериальная активность была протестирована против бактерий *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* и *Moraxella catarrhalis*. Большинство соединений оказались нецитотоксичными, а некоторые продемонстрировали превосходящую антибактериальную активность по сравнению с дигидразоновыми лигандами.

Два новых октаэдрических кластерных комплекса молибдена действуют как эффективный поставщик синглетного кислорода в контексте фотодинамической терапии раковых клеток при облучении синим светом [9]. Эти комплексы объединяют ядро $\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}^{4+}$ с 4'-карбоксибензо-15-краун-5 или холатными апикальными лигандами и были охарактеризованы с помощью ¹H ЯМР, HR ESI-MS и элементного анализа CHN. Оба комплекса демонстрируют высокие квантовые выходы люминесценции и образования синглетного кислорода в водных средах, связанных с подходящей устойчивостью к гидролизу. Они интернализуются в лизосомы клеток HeLa без темновой токсичности при фармакологически значимых концентрациях и оказывают сильный фототоксический эффект при облучении синим светом, даже в присутствии фетальной бычьей сыворотки. Последняя особенность имеет важное значение для дальнейшего перевода в эксперименты *in vivo*. В целом, эти комплексы являются привлекательными молекулярными фотосенсибилизаторами для фотодинамических приложений.

Разработка металлических протезов суставов продолжается уже более века наряду с достижениями в области эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов [10]. Среди используемых материалов сплавы кобальта, хрома и молибдена (Co-Cr-Mo)

и титана, алюминия и ванадия (Ti-Al-V) преобладают в конструкции протезов суставов, в основном из-за их похвальной биосовместимости, механической прочности и коррозионной стойкости. Тем не менее, со временем физический износ, электрохимическая коррозия и воспаление, вызванные этими сплавами, которые возникают после имплантации, могут привести к высвобождению различных металлических компонентов. Высвобождаемые металлы затем могут течь и метаболизироваться *in vivo*, впоследствии вызывая потенциальный локальный или системный вред. В этом обзоре сначала подробно описывается разработка протезов суставов и признается высвобождение протезных металлов. Во-вторых, авторы описывают концентрацию металлов, биораспределение и пути выведения высвобождаемых протезных металлов. Наконец, авторы обсуждают возможные токсичные эффекты для органов, клеток, критических биомолекул и важных сигнальных путей, а также неблагоприятные эффекты, возникающие при воздействии этих металлов.

Работа [11] дает новые идеи в исследованиях относительно достижений в нацеливании канонических и неканонических структур нуклеиновых кислот. Этот метод лечения используется как форма молекулярной медицины, специально против роста раковых клеток. Тем не менее, из-за растущей обеспокоенности по поводу бактериальной резистентности к антибиотикам, эта медицинская стратегия также изучается в этой области. До трех стратегий использования ДНК в качестве мишени были изучены в наших исследовательских линиях за последние несколько лет: интеркаляция производных фенантролина с дуплексной ДНК; взаимодействие комплексов металлов, содержащих фенантролин, с G-квадруплексами; и активность полиоксометаллатов молибдена Mo и других видов Mo-оксо в качестве искусственных фосфоэстераз для катализа гидролиза фосфоэфирных связей в ДНК. Авторы демонстрируют некоторые многообещающие вычислительные результаты, касающиеся благоприятного взаимодействия этих малых молекул с ДНК, которые могут соответствовать цитотоксическим эффектам против опухолевых клеток и микроорганизмов. Таким образом, полученные результаты открывают двери для фармацевтического и медицинского применения предлагаемых авторами соединений.

В настоящее время нанокompозиты синтезируются и используются в различных областях [12,13]. Одним из применений этих наноструктур является медицинская сфера. Поэтому синтез новых композитов с биологическими свойствами является важным. В этом исследовании в условиях микроволн был синтезирован новый нанокompозит,

содержащий молибден и [2,2'-бипиридин]-4,4'-дикарбоновую кислоту (Mo/BPDA). Синтезированный композит Mo/BPDA был подвергнут биологическим оценкам, таким как антибактериальные и противогрибковые свойства по клиническим и лабораторным стандартам института, а также противораковые свойства по методу МТТ. Характеристика и структурные характеристики нанокompозита Mo/BPDA были оценены с помощью XRD (рентгеновская дифракционная картина), FT-IR (инфракрасный Фурье-преобразование), EDAX (энергодисперсионный рентгеновский спектр), EA (элементный анализ), TGA/DTG (термогравиметрический анализ/дифференциальная термогравиметрия), SEM (сканирующая электронная микроскопия) и BET (метод Брунауэра–Эммета–Теллера). Результаты показали относительно высокую термическую стабильность (300°C), высокую удельную площадь поверхности (35 см³/г) и однородную морфологию синтезированного нанокompозита Mo/BPDA. В антибактериальной и противогрибковой активности были протестированы и зарегистрированы минимальная ингибирующая концентрация (от 2 до 256 мкг/мл), минимальная бактерицидная концентрация (от 4 до 128 мкг/мл) и минимальная фунгицидная концентрация (от 64 до 256 мкг/мл). Результаты показали, что антибактериальная и противогрибковая активность нанокompозита Mo/BPDA выше, чем у антибиотиков, таких как ампициллин, цефазолин, кетоконазол и нистатин. При исследовании противораковой активности, которая была протестирована против клеток рака кости и клеток рака молочной железы в течение 24 и 48 часов, наблюдались пролиферация и жизнеспособность клеток (37,3648–82,0674 тап контроль) и IC₅₀ (33–43 мкг/мл). В качестве окончательного результата можно утверждать, что синтезированный нанокompозит Mo/BPDA после дополнительных биологических оценок, таких как исследования *in vivo*, может быть использован в качестве эффективного варианта для лечения клеток рака костей и рака молочной железы, а также в качестве сильного антибиотика при широком спектре инфекционных заболеваний.

Используя ди-2-фуранилэтандион и 5-бром-3-метилбензол-1,2-диамин, авторы работы [14] приготовили мономерный [MoO₂(SL)] с основанием Шиффа, а также 4 различных соединения с использованием формулы [MoO₂(MSL)]. Они исследуют, как [MoO₂(SL)] реагирует с 1,3-дикетонами. В этой статье обсуждаются несколько характеристик, включая измерение молярной проводимости, элементный анализ, УФ-видимый, ИК, ЯМР и термические измерения. Молибден имеет шестикоординационное число. Все пять соединений MoO₂(VI) имеют искаженные октаэдрические

расположения. Октаэдры молибдена имеют четыре атома азота и два окисленных атома кислорода. Против *S. aureus* и *S. typhi* все синтезированные соединения показали умеренную активность. Гипотеза хелатирования используется для определения прогрессирования антибактериальной задачи.

Получение одного мономерного $[\text{MoO}_2(\text{L})](\text{acac})_2$, имеющего основание Шиффа, произошло путем конденсации ди-2-фуранилэтандиона с 2,3-диаминотолуолом и 4 различных комплексов, имеющих формулу $[\text{MoO}_2(\text{ML})](\text{acac})_2$, из результата $[\text{MoO}_2(\text{L})](\text{acac})_2$ с 1,3-дикетонами, описано в статье [15]. Получение каждого из этих пяти комплексов MoO_2 (VI) было символизировано термическими исследованиями, УФ-видимым, ИК, элементным анализом, ЯМР и молярной проводимостью. Координационное число металлического молибдена будет равно шести. Все 5 комплексов $\text{MoO}_2(\text{VI})$ имеют геометрию искаженного октаэдрического расположения. Октаэдрическое расположение Мо-металла в полученных комплексах завершается 2 оксо-атомами О и 4 атомами N из синтезированного лиганда. Все синтезированные комплексы продемонстрировали умеренное действие против *S. aureus* и *S. typhi*. Прогрессирование внутри антибактериальной задачи определяется на основе предположения о хелатировании.

Список использованной литературы

1. Jurowska A., Szklarzewicz J., Buszewski B., Kalenik T. Molybdenum Metallopharmaceuticals Candidate Compounds - The "Renaissance" of Molybdenum Metallodrugs? // *Curr. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 23. – N 29. – P. 3322-3342
2. Turmanova S., Vaddilev K. Molybdenum complexes: Structure, properties and applications // *Analytical Methods.* – 2012. – N 2. – P. 31-38
3. Bandarra D., Lopes M., Almeida J., Saraiva S. Mo(II) complexes: A new family of cytotoxic agents? // *Journal of Inorganic Biochemistry.* – 2010. – Vol. 104. – N 11. – P. 1171-1177
4. Odularu A., Ajibade P., Mbese J.Z. Impact of Molybdenum Compounds as Anticancer Agents // *Bioinorg. Chem. Applied.* – 2019. – N 10. – P. 6416198-6416203
5. Lunk H-J., Hartl H. Discovery, properties and applications of molybdenum and its compounds // *Chem. Texts.* – 2017. – Vol. 3. – N 13. – P. 28-42
6. Chandira R.M., Pethappachty P., Kesavan H., Samy D.A. Formulation and Comparison of Cobalt and Molybdenum Glucomannan Metallocomplexes // *Asian Journal of Biological and Life Sciences.* – 2022. – Vol. 11. – N 2. – P. 410-415
7. Wei H., Xiao T., Li D., Fan Y., Xing L. Intelligent Molybdenum Disulfide Complexes as a Platform for Cooperative Imaging-Guided Tri-Mode Chemo-Photothermo-Immunotherapy // *Advanced Sciences.* – 2021. – Vol. 8. – N 14. – P. 2100165-2100169

8. Topic E., Damjanovic V., Piculjan K., Rubcic M. Dinuclear Molybdenum(VI) Complexes Based on Flexible Succinyl and Adipoyl Dihydrazones // Crystals. – 2024. – Vol. 14.- N 2. – P. 135-141
9. Kirakci K., Zelenka J., Krizova I., Rumi T. Octahedral Molybdenum Cluster Complexes with Optimized Properties for Photodynamic Applications // Inorg. Chemistry. – 2020. – Vol. 59. – N 13. – P. 9287-9293
10. Zhong X. Pan, Y. Chen, Q. Lian, J. Gao, Y. Xu, J. Wang, Z. Shi, H. Cheng, Prosthetic Metals: Release, Metabolism and Toxicity // Int. J. Nanomedicine. – 2024. – Vol. 19. – P. 5245-5267.
11. Adria G. New insights on the interaction of the molybdenum complexes polyoxometalates with duplex DNA and G-quadruplexes // XXXVIII Reunión Bienal de la Real Sociedad Española de Química. – 2022. – Spain. – P. 14-22
12. Saadh M., Nadhir J., Altaibawy F., Sahrma P. Microwave-assisted synthesis, characterization, and in vitro biological evaluation of a novel nanocomposite using molybdenum and [2,2'-bipyridine]-4,4'-dicarboxylic acid // RSC Advanced. – 2024. – Vol. 14. – P. 24473-24482
13. Abernethy R., Foreman M., Hill A., Thsabang N. Poly(methimazolyl)borato nitrosyl complexes of molybdenum and tungsten // Chapter in book Pharmacology, Toxicology and Pharmaceutical Sciences. – 2021. – P. 147-162
14. Katiyar Sh., Pratap D.R., Verma N.K., Gautani A.K. Dioxomolybdenum (VI) Compounds of Macrocyclic Schiff base Ligands: Preparation, Characterization and Antibacterial Activity // International Research Journal of Pure and Applied Chemistry. – 2022. – Vol. 40. – N 1. – P. 247-260
15. Gautam R., Singh Ch., Devebdra R. Cis-Dioxomolybdenum (VI) Complexes with N-donor Macrocyclic Ligands // Biointerface Research in Applied Chemistry. – 2022. – Vol. 12. – N 1. – P. 1352-1364

Сведения об авторах статьи:

Мустафаева Аиша Джума гызы – Азербайджанский Государственный Университет Нефти и Промышленности, Баку, Азербайджан, методист-титор
Ширинова Гюнель Теймур гызы - Сумгаитский Государственный Технический Колледж, Сумгаит. Азербайджан, педагог химии

УДК: 796.085

Нагаев Э. А. Файзельхаков И. А.

ВЛИЯНИЕ ТРЕНИРОВОК НА СКОРОСТЬ ХОККЕИСТА НА ЛЬДУ

Башкирский государственный медицинский университет, г.Уфа

В данной статье проводится анализ воздействия тренировочного процесса на скорость передвижения хоккеистов по льду. В качестве объектов исследования были выбраны как профессиональные спортсмены, так и любители.

Ключевые слова: хоккей с шайбой, командный спорт, скорость, выносливость.

Nagaev E.A, Faizelkhakov I.A.

THE INFLUENCE OF TRAINING ON THE SPEED OF AN ICE HOCKEY PLAYER

Bashkir state medical University, Ufa

This article analyzes the impact of the training process on the speed of hockey players on the ice. Both professional athletes and amateurs were chosen as objects of study.

Keywords: ice hockey, team sport, speed, endurance.

Неоспоримым лидером среди всех зимних видов спорта является хоккей. До определенного времени хоккей особо не отличался особой популярностью в нашей стране, но всё изменилось после 1945 года. В военное и послевоенное время физическая культура доказала свою необходимость и особое внимание было уделено Олимпийским играм, в которых был зарегистрирован хоккей с шайбой. До переломного момента практиковался лишь хоккей с мячом и только зимой, а играли в него футболисты московского «Динамо». Однако, после поездки в Англию, где канадцы продемонстрировали все прелести хоккея с шайбой советским спортсменам, спортивное руководство активно заинтересовалось этим вопросом. Основоположником хоккея с шайбой в Советском союзе был Сергей Александрович Савин, занимавший должность начальника отдела футбола спорткомитета. Вернувшись из прибалтийских республик, где он узнал всю необходимую информацию и получил книжку с правилами, были назначены организационные мероприятия. После тщательной подготовки было создано 12 команд и назначен первый чемпионат страны, победителем которого было московское «Динамо», что стало отправной точкой. ^[3]

Популяризация хоккея в Советском союзе росла на глазах и это же можно заметить сейчас. Основным аспектом является его доступность. В нашей стране почти в каждом дворе есть хоккейная коробка, которая ежегодно заполняется людьми разных возрастов, а с началом сезона, множество болельщиков следят за стремительным развитием

событий на льду.^[2] Стремительные они из-за множества факторов, но основным всё же является скорость. Скорость передвижения, принятие решений и маневренность возрастают через ежедневные и упорные тренировки.

Тренировки дают положительный результат не только в спорте, но и отлично сказываются на здоровье игроков.

Цель исследования

Проанализировать литературные источники по заданной теме и оценить влияние тренировок на скорость спортсменов профессионалов и любителей, и в конечном итоге сравнить результаты.

Материалы и методы

Исследование проводилось на основе анализа литературных и медиа источников и практических тренировок,

В практической работе принимало участие 4 человека, из которых 2 профессиональных игрока и 2 любителя. По окончании практической деятельности провели обработку результатов и сравнили полученные результаты.

Результаты и обсуждения

Для определения влияния тренировок на скорость, мы провели практическую работу. Суть заключается не только в наращивании мышечной массы на ногах, но и в увеличении их рабочей силы и выносливости, за счёт накопления в мышечных волокнах большего числа митохондрии путём проведения тренировок низкой интенсивности с продолжительной длительностью попеременно с кратковременными высокоинтенсивными. Для установления точных данных, проводим замеры до исследования и после. Выявляются изменения, путем измерения антропометрических данных бёдер и голени до исследования (Таблица 1.1) и после (Таблица 1.2), а также увеличения веса на приседе и основной цели исследования – времени прохождения целого круга на льду, в том же порядке – до (Таблица 2.1) и после (Таблица 2.2). Испытуемые, в свою очередь, стараются максимально проявить свои возможности. Оценка результата – наилучший результат.

Оценка результатов

Таблица 1.1

Антропометрические показатели (до)

Испытуемый	Исследование №1	Результат (см)	Исследование №2	Результат (см)
Профессионал №1	Обхват бёдер (П/Л)	50.5/50.5	Обхват голени (П/Л)	36.5/35.5
Профессионал №2		56.5/56		38/39.5
Любитель №1		62/62		42/42
Любитель №2		54/53.5		39/39

Таблица 1.2

Антропометрические показатели (после)

Испытуемый	Исследование №1	Результат (см)	Исследование №2	Результат (см)
Профессионал №1	Обхват бёдер (П/Л)	50.5/50.5	Обхват голени (П/Л)	36.5/35.5
Профессионал №2		57/56		39/39.5
Любитель №1		62/62		42/42
Любитель №2		55/54		40/39.5

Таблица 2.1

Оценка изменения силы и скорости испытуемых (до)

Испытуемый	Испытание №1	Результат (сек)	Испытание №2	Результат (кг)
Профессионал №1	Круг на скорость	20,2	Присед с макс. весом	140
Профессионал №2		25,1		110
Любитель №1		22,7		220
Любитель №2		26,4		100

Таблица 2.2

Оценка изменения силы и скорости испытуемых (после)

Испытуемый	Испытание №1	Результат (сек)	Испытание №2	Результат (кг)
Профессионал №1	Круг на скорость	20	Присед с макс. весом	140
Профессионал №2		24,3		110
Любитель №1		21.2		220
Любитель №2		25,2		105

В исследовании участвовали:

- Игрок – нападающий, в составе команды КХЛ
- Игрок – защитник, в составе команды МХЛ
- Сотрудник МЧС
- Студент Башкирского государственного медицинского университета

Практическая часть являлась обычным тренировочным процессом профессионалов. Каждый испытуемый регулярно выполнял необходимый перечень упражнений, входящих в состав тренировок уровня КХЛ и МХЛ. По итогам проведенного исследования, выявлены следующие результаты: среднее время прохождения у профессионалов – 22.15 сек, в то время как у любителей – 23.2 сек. Полученный результат подтверждает положительное влияние тренировок на показатели скорости, как у спортсменов с опытом, так и у любителей.

Можно заметить прогресс обеих сторон, но следует отметить, что у любителей он будет более значителен и явно выявлен, ведь профессиональные спортсмены, ввиду более значительного периода тренировок довольно рано достигают своего предела и скорость увеличения показателей снижается.

Следует понимать, что полученные результаты являются хорошими. Анализ медиа-ресурса «Матч всех звёзд КХЛ» представляет нам средний результат в 12.5 – 14.7 секунд и это отличный показатель, однако следует понимать, что на подготовку к данному мероприятию, спортсмены выделяют большое количество времени и сил. ^[4,5]

Касаясь научно-медицинской точки зрения, развитие скорости хоккеиста необходимо начать с функционального состояния ЦНС, а далее рассматривать другие физиологические аспекты. Игровые моменты требуют подвижности – скорость

переключения одного действия на другое; уравновешенности – точность и адекватность выбора в зависимости от ситуации и т.д. ^[1] Целостность нервной ткани, определяет скорость перехода двигательных нервных центров из состояния возбуждения в состояние торможения и обратно, а также лабильность нервных процессов.

Хоккей – это высокоинтенсивный спорт, который активно задействует мышцы не только ног и пояса нижних конечностей, но и мышцы всего тела. От спортсмена требуется безупречная техника катания, повышенная нагрузка на руки при обращении с шайбой, применение силовых приёмов в контактной борьбе и, конечно же, невероятная сила в ногах, что позволяет контролировать окружающую обстановку по всем фронтам. Естественно для этого нужна не только мышечная сила, но и развитые метаболические пути получения энергии.

Как уже было сказано, чтобы увеличить свою скорость, мы должны иметь сильные и выносливые мышцы ног. Однако, это дает нам не только то, к чему мы стремимся, например:

1. Сердечно-сосудистая система: примерно половина всех кровеносных сосудов нашего тела находится в ногах. Регулярные тренировки повышают эластичность сосудов, что ведёт к снижению АД, за счёт их способности к расширению.
2. Лёгкие: развитая мускулатура нижних конечностей нуждается в повышенном объёме кислорода, что активизирует дыхательный аппарат и оптимизирует газообмен в лёгочной ткани.
3. Метаболизм: больше количество мышц в теле, а в частности в ногах, способствует быстрому и качественному метаболизму.
4. Благодаря физической активности, выделяются гормоны, влияющие на эмоциональное, физическое и духовное состояние спортсмена. Основными из них являются – эндорфин, тестостерон, эстроген, соматотропин, адреналин.
5. Мышечный корсет: игровые моменты часто влекут за собой травмы, такие как переломы, вывихи, выпадение сустава, а сильные и крепкие мышцы компенсируют выпавшие участки или минимизируют неблагоприятные последствия.
6. Психологическое удовлетворение и эстетика: красивые и сильные ноги выглядят очень привлекательно, что положительно сказывается на эмоциональном состоянии их владельца.

Для осуществления прогрессивного роста и увеличение влияния тренировок, необходимо соблюдать режим сна, правильно питаться и тренировать не только мышцы,

но и нервную систему. Подготовленное тело будет бесполезно, если нервная система слабо функциональна, что скажется на снижении скорости реакции и может повлечь за собой травмы, при передвижениях на высокой скорости.

Для прогрессивного увеличения скорости передвижения, хоккеисты с ранних лет подвергаются тяжелейшим тренировкам. Тренировочный процесс разнообразен и вместо выхода на лёд, а иногда прямо на льду используются другие виды спорта. Многим может показаться это неуместным, но данные методики отлично развивают не только тело, но и когнитивные процессы.

Результаты тренировок дают свои преимущества и в повседневной жизни: пониженная утомляемость и повышенная выносливость позволяют выполнять задачи более эффективно и в течение длительного времени.

Заключение и выводы

Проанализировали литературные источники, а также интернет-медиа ресурсы по данной теме и оценили влияние тренировок на скорость хоккеистов и у людей, занимающихся хоккеем на любительском уровне, а также сравнили полученные результаты. Исходя из результатов исследования, можно сделать вывод, что тренировки являются обязательным аспектом для прогрессирования спортсменов. Занимаясь, спортсмены улучшают все системы организма, а также снижают риск и предотвращают развитие заболеваний сердца, легких и сосудов.

Список использованной литературы

1. Никонов, Ю.В. Подготовка квалифицированных хоккеистов / Ю.В. Никонов. – Минск: Полымя, 2000. – 305 с.
2. Хоккейные коробки во дворах – Напалков, К. С. Состояние массового хоккея в России и пути его дальнейшего развития / К. С. Напалков. — Текст: непосредственный // Молодой ученый. — 2018. — № 27 (213). — С. 179-182. — URL: <https://moluch.ru/archive/213/51940/> (дата обращения: 09.11.2024).
3. World hockey forum. Стратегии развития хоккея в глобальном мире / Авторы-составители С. Алтухов., Д. Наурайт – М.: ООО «Семейная книга», 2017. – 304 с.: ил.

Сведения об авторах статьи:

Нагаев Эмиль Аликович - студент МПФ-301Б группы медико-профилактического факультета очной формы обучения ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г.Уфа, ул.Ленина,3. E-mail: emil.nagaev07@mail.ru
Файзельхаков Ильфар Альфисович – преподаватель кафедры физической культуры ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г.Уфа, ул.Ленина,3. E-mail: i.f.90@inbox.ru

УДК 547.541.2.

Рустамов С.Т.¹, Багирова С.Б.².

ТИМОЛ И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ В ФАРМАКОЛОГИИ

¹Институт Нефтехимических процессов имени академика Ю.Г. Мамедалиева
Министерства Науки и Образования Азербайджанской Республики, г. Баку

²Дендрологический Сад, Баку, Азербайджан

Тимол находит широкое применение в фармакологии и используется в качестве консерванта в галотане, анестетика и антисептика в ополаскивателе для рта. При использовании для уменьшения зубного налета и гингивита тимол оказался более эффективным в сочетании с хлоргексидином, Тимол также является активным антисептическим ингредиентом в некоторых зубных пастах. Тимол успешно использовался для борьбы с клещами варроа и предотвращения ферментации и роста плесени в пчелиных колониях, также используется как быстроразлагающийся, нестойкий пестицид Тимол также может использоваться как медицинское дезинфицирующее средство и дезинфицирующее средство общего назначения

Ключевые слова: тимол, производные тимола, тимьян, тимоловое масло, пестициды, антибактериальные препараты, биоактивность

Rustamov S.T.¹, Bagirova S.B.²

BIOLOGICALLY ACTIVE PHENOLATES AND THEIR APPLICATION IN BIOMEDICINE

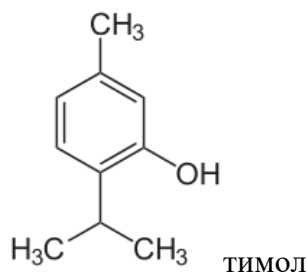
¹Institute of Petrochemical Processes of the Ministry of Science and Education of the Republic of Azerbaijan, Baku

²Dendrological Gardenm Baku, Azerbaijan

Thymol has a wide range of pharmacological applications and is used as a preservative in halothane, an anesthetic, and an antiseptic in mouthwash. When used to reduce plaque and gingivitis, thymol has been found to be more effective when combined with chlorhexidine. Thymol is also the active antiseptic ingredient in some toothpastes. Thymol has been used successfully to control varroa mites and prevent fermentation and mold growth in bee colonies, and is also used as a rapidly biodegradable, non-persistent pesticide. Thymol can also be used as a medical disinfectant and a general purpose disinfectant.

Keywords: thymol, thymol derivatives, thyme, thymol oil, pesticides, antibacterials, bioactivity

Тимол — это природный летучий монотерпеноидный фенол, который является основным действующим веществом масла, извлекаемого из вида *Thymus vulgaris L.*, широко известного как тимьян, и других растений, таких как *Ocimum gratissimum L.*, *Origanum L.*, *Carum copticum L.*, различных видов рода *Satureja L.*, *Oliveria decumbens Vent* и многих других [1].



Это универсальная молекула с широким спектром практических применений, таких как медицина, стоматология, ветеринария, продукты питания и агрохимикаты и т. д. Его фармакологическое применение было наиболее изучено и описано, с упором на его значительные антимикробные, антиоксидантные, противовоспалительные, заживляющие свойства. Кроме того, следует отметить, что исследования его сельскохозяйственного применения возросли, подчеркивая его использование в качестве натурального агрохимиката и консерванта для защиты пищевых продуктов от патогенных микроорганизмов как при посеве, так и при хранении, что может оказать благотворное влияние на здоровье человека и окружающую среду. Также сообщалось об исследованиях его активности в качестве инсектицида, акарицида и репеллента для животных.

Тимол (2-изопропил-5-метилфенол) является основным монотерпеновым фенолом, встречающимся в эфирных маслах, выделенных из растений, принадлежащих к семейству *Lamiaceae* (роды *Thymus*, *Ocimum*, *Origanum* и *Monarda*), и других растений, таких как принадлежащие к семействам *Verbenaceae*, *Scrophulariaceae*, *Ranunculaceae* и *Ariaceae*. Эти эфирные масла используются в пищевой промышленности из-за их ароматизирующих и консервирующих свойств, в коммерческих составах репеллентов от комаров из-за их естественного репеллентного эффекта, в ароматерапии и в традиционной медицине для лечения головных болей, кашля и диареи. Было показано множество различных видов активности тимола, таких как антиоксидантные, противовоспалительные, местные анестезирующие, антиноцицептивные, заживляющие, антисептические и особенно антибактериальные и противогрибковые свойства [2].

Отмечается [3], что тимол, химически известный как 2-изопропил-5-метилфенол, представляет собой бесцветный кристаллический монотерпеновый фенол. Это один из важнейших диетических компонентов в видах тимьяна. На протяжении столетий он использовался в традиционной медицине и, как было показано, обладает различными фармакологическими свойствами, включая антиоксидантное, нейтрализующее свободные радикалы, противовоспалительное, анальгезирующее, спазмолитическое,

антибактериальное, противогрибковое, антисептическое и противоопухолевое действие. В настоящей статье представлен подробный обзор научной литературы, раскрывающей фармакологические свойства тимола и его многочисленные терапевтические действия против различных сердечно-сосудистых, неврологических, ревматологических, желудочно-кишечных, метаболических и злокачественных заболеваний как на биохимическом, так и на молекулярном уровне. Заслуживающие внимания эффекты тимола в значительной степени объясняются его противовоспалительным (путем ингибирования набора цитокинов и хемокинов), антиоксидантным (путем удаления свободных радикалов, усиления эндогенных ферментативных и неферментативных антиоксидантов и хелатирования ионов металлов), антигиперлипидемическим (путем повышения уровня холестерина липопротеинов высокой плотности и снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и холестерина липопротеинов низкой плотности в кровотоке и стабилизации мембран) (путем поддержания ионного гомеостаза) эффектами. В этом обзоре представлен обзор текущих данных *in vitro* и *in vivo*, подтверждающих терапевтическую активность тимола, а также проблем, связанных с его использованием для профилактики и его терапевтической ценностью в качестве пищевой добавки или в качестве фармакологического средства, или в качестве адьюванта вместе с текущими терапевтическими средствами для лечения различных заболеваний. Это один из потенциальных кандидатов природного происхождения, показавший многообещающий терапевтический потенциал, фармакологические свойства и молекулярные механизмы, а также фармакокинетические свойства для фармацевтической разработки тимола.

Тимол является одним из важнейших фитохимических компонентов из-за его фармакологических и биоактивных потенциальных эффектов [4]. В этом обзоре особое внимание уделяется тимолу как альтернативному натуральному противопаразитарному средству с потенциальным использованием в фармацевтической промышленности. Это соответствует предпочтениям натуральных продуктов для лечения, которые являются более безопасными и не имеют побочных эффектов. Обсуждались пути биосинтеза тимола и карвакрола, а также механизм действия тимола на паразитов. Исследования тимола подтвердили активность тимола как противопаразитарного средства против антигельминтных *Trypanosoma ssp.*, *Toxoplasma gondii*, *Leishmania spp.*, *Plasmodium falciparum*, *Giardia duodenalis*, *Eimeria ssp.*, *Cryptosporidium baileyi* и *Cryptosporidium galli*.

Существует повышенный потребительский спрос на продукты, полученные из природных источников или содержащие природные соединения, используемые для сохранения или улучшения качества продуктов питания и/или здоровья человека [5]. Карвакрол и тимол, два фенольных монотерпеновых изомера, извлеченные из природных источников, таких как орегано и тимьян, показали антиоксидантные, противомикробные, антигипертензивные, иммуномодулирующие и противораковые свойства. Они также нашли применение в функциональных пищевых рецептурах, повлияли на качество продуктов питания и оказали положительное влияние на здоровье человека. Область применения и подход Целью настоящего обзора является освещение самых последних результатов, связанных с биологической активностью карвакрола и тимола, а также их способом воздействия на здоровье человека и пищевые системы. Он также охватывает недавнее применение карвакрола и тимола в пищевых продуктах и в качестве нутрицевтиков. Также рассматривается их возможное использование против вируса SARS-CoV-2 и для здоровья человека. В последнее время карвакрол и тимол успешно использовались в продуктах, что показало потенциал для продления срока годности различных продуктов. Более того, оба соединения показали положительное влияние на здоровье человека и считаются безопасными для потребления. Сообщалось также, что карвакрол обладает противовирусными свойствами, в то время как анализы *in silico* показали, что их можно использовать в качестве вспомогательных препаратов для борьбы с вирусом SARS-CoV-2.

Семена *Trachyspermum ammi* были собраны на стадии созревания из разных регионов Ирана и сгруппированы в 14 популяций (P1-P14) соответственно [6]. Выход эфирного масла (ЭМ) составил 3,16–5%. ЭМ были проанализированы методами газовой хроматографии с пламенно-ионизационным детектированием (ГХ-ПИД) и газовой хроматографии с масс-спектрометрией (ГХ-МС), и было идентифицировано 11 компонентов. Основными компонентами были тимол (59,92–96,4%), *n*-цимен (0,55–21,15%), γ -терпинен (0,23–17,78%) и карвакрол (0,41–2,77%). Самое высокое содержание тимола и карвакрола было обнаружено в популяции Ghayen (P2). Также P2 и P8 (Estahban) имели самое высокое значение общего фенола (TPC) 43,2 мг эквивалента галловой кислоты (GAE)/г DW и общего количества флавоноидов (TFC) 8,03 мг эквивалента кверцетина (QE)/г DW соответственно. P1 (Kalat) имел самое высокое значение общего кумарина (TCC) (0,26 мг эквивалента кумарина CE/г DW). На основе компонентов EO, главный компонентный анализ (PCA) и кластерный анализ

классифицировали популяции на два хемотипа тимол/*n*-цимен/ γ -терпинен и тимол/карвакрол. Самый высокий положительный коэффициент корреляции был между α -терпиненом и лимоненом (0,96), тогда как самая высокая отрицательная корреляция была между тимолом и *p*-цименом (-0,984). Антиоксидантную активность экстрактов и ЭМ оценивали с помощью анализов фосфомолибдена (общая антиоксидантная способность; ТАС), дифенилпикрилгидразила (DPPH IC50) и восстанавливающей антиоксидантную способность ионов железа (FRAP). Также изучали антимикробную активность ЭМ против *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*. Рекомендуется Р8 с высоким содержанием тимола, ЭМ (% об./мас.), ТФС и антибактериальной и антиоксидантной активностью, но необходимы дальнейшие исследования для подтверждения введения хемотипа.

Антибактериальная активность тимола хорошо известна и описана в научной литературе [7]. Продолжающееся подавление роста бактерий после ограниченного воздействия антимикробных соединений в различных концентрациях, больших или равных минимальному уровню ингибирующей концентрации (МИК) и в концентрациях меньше МИК, может использоваться в качестве индикатора биологической активности и соответственно именуется постантибактериальным эффектом (ПАЭ) и постантибиотическим суб-МИК эффектом (ПА-СМЕ). В этом исследовании были исследованы ПАЭ и ПА-СМЕ тимола против *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Bacillus cereus*. Для определения ПАЭ и ПА-СМЕ тимола против выбранных тестовых штаммов использовался спектрофотометрический метод. Тимол продемонстрировал значительную ПАЭ и ПА-СМЕ при концентрациях МИК и суб-МИК против тестовых штаммов. Наибольшая продолжительность как РАЕ, так и РА-СМЕ наблюдалась для тимола против *E. coli* и *P. aeruginosa*. Время РАЕ и РА-СМЕ для *E. coli* составило 12 и 8 ч соответственно, а для *P. aeruginosa* — 11 и 7,5 ч соответственно. Продолжительность РАЕ и РА-СМЕ, наблюдаемая для *S. aureus* и *B. cereus*, была короче, чем для грамотрицательных штаммов.

Биоматериал, политимол (ПТФ), был приготовлен с использованием тимола, монотерпена, полученного из эфирного масла *Thymus vulgaris* (*Lamiaceae*), в качестве исходного материала с целью усиления антимикробных свойств этого натурального продукта [8]. Первоначально были выполнены различные процессы для оптимизации условий реакции для получения макромолекулы с высокой чистотой и выходом. ПТФ был охарактеризован с использованием различных методов, таких как ЯМР,

инфракрасный, УФ-видимый и термогравиметрический анализы. Антимикробная активность как ПТФ, так и тимола была оценена против различных микроорганизмов, включая *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* и *C. albicans*. Полученные значения МИК показали более высокий потенциал для ПТФ, чем для мономера тимола, например, против *S. aureus* (500 и 31,5 мкг/мл для тимола и ПТФ соответственно). Таким образом, полученные результаты показывают, что полимеризация тимола дает более активный биоматериал, чем исходное мономерное антимикробное соединение (тимол), что позволяет предположить, что ПТФ является важным биоматериалом.

Показано [9], что тимол — это природное соединение, содержащееся в эфирных маслах тимьяна, орегано и других растений. Было установлено, что он обладает разнообразной фармакологической активностью, включая антимикробные, антиоксидантные и противовоспалительные свойства. В последние годы исследователи изучали потенциал тимола как противоракового средства. Однако тимол имеет ограниченную растворимость и плохую биодоступность, что ограничивает его использование в качестве терапевтического средства. Чтобы преодолеть эти ограничения, исследователи разработали различные наносистемы доставки лекарств (NDDS) для повышения эффективности тимола. В этой статье авторы рассмотрели текущее состояние исследований NDDS тимола с противоопухолевой активностью.

Четырнадцать эфиров тимола и карвакрола были синтезированы и охарактеризованы на основе спектральных данных [10]. Данные ЯМР для некоторых из них приводятся впервые. Скрининг антибактериальной активности тимола, карвакрола и их эфиров был проведен против четырех грамположительных (*Streptococcus mutans* MTCC 890, *Staphylococcus aureus* MTCC 96, *Bacillus subtilis* MTCC 121, *Staphylococcus epidermidis* MTCC 435) и одной грамтрицательной (*Escherichia coli* MTCC 723) бактерий. Повышение активности было отмечено в производных тимолового эфира 4аӀс (против *S. mutans*, *B. subtilis* и *S. epidermidis*) по сравнению с тимолом, тогда как производные карвакрола оказались гораздо менее активными, чем карвакрол.

В статье [11] авторы оценили взаимодействия лекарственного средства с рецептором, ответственные за антимикробную активность тимола, основного соединения, присутствующего в эфирном масле (ЭМ) *Lippia thymoides* (*L. Thymoides*). Ранее сообщалось, что это ЭМ проявляет антимикробную активность против *Candida albicans* (*C. albicans*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) и *Escherichia coli* (*E. coli*). Поэтому авторы использовали молекулярную стыковку, моделирование молекулярной

динамики и расчеты свободной энергии для исследования взаимодействия тимола с интересующими фармакологическими рецепторами для борьбы с этими патогенами. Они обнаружили, что тимол благоприятно взаимодействует с активными участками молекулярных мишеней микроорганизмов. Результаты MolDock Score для систем, сформированных с CYP51 (*C. albicans*), дигидрофолатредуктазой (*S. aureus*) и дигидроптероатсинтазой (*E. coli*), составили $-77,85$, $-67,53$ и $-60,88$ соответственно. На протяжении всего времени моделирования МД тимол продолжал взаимодействовать со связывающим карманом молекулярной мишени каждого микроорганизма. Энергии Ван-дер-Ваальса ($\Delta E_{vdW} = -24,88, -26,44, -21,71$ ккал/моль соответственно) и электростатического взаимодействия ($\Delta E_{ele} = -3,94, -11,07, -12,43$ ккал/моль соответственно), а также энергии неполярной сольватации ($\Delta G_{NP} = -3,37, -3,25, -2,93$ ккал/моль соответственно) в основном ответственны за образование комплексов с CYP51 (*C. albicans*), дигидрофолатредуктазой (*S. aureus*) и дигидроптероатсинтазой (*E. coli*).

Масло тимьяна было получено путем гидродистиляции, а тимол, как основной компонент, был приобретен у Prolabo Co., и они были испытаны против *Tetranychus urticae* Koch. Тимол оказался более эффективным, чем масло тимьяна, как сдерживающий фактор для снижения откладывания яиц клещом. Процент смертности достигал 100% при использовании обоих материалов, однако при низкой концентрации эффект был выражен тимолом, чем маслом тимьяна [12].

Тимол (2-изопропил-5-метилфенол) и карвакрол (5-изопропил-2-метилфенол) являются основными компонентами эфирных масел некоторых представителей семейств *Laminaceae*, *Verbenaceae* и *Ranunculaceae*, таких как орегано, тимьян, чабер и т. д. [13] Считается, что образование тимола и карвакрола включает гидроксирование предшественников γ -терпинена и *p*-цимена. Они вырабатываются растениями в качестве механизма химической защиты при воздействии патогенов, вредителей, травоядных животных или экологических стрессов. Соответственно, были продемонстрированы мощные антимикробные и токсичные для грибков свойства этих соединений против различных фитопатогенов. Они обладают антибактериальными, противогрибковыми, инсектицидными и антиоксидантными свойствами, которые являются основой для широкого использования этих соединений в косметической, пищевой и фармацевтической промышленности.

Coleus aromaticus Benth. (Семейство: *Lamiaceae*) — огромное многолетнее, ароматное и сочное растение, произрастающее на индийском субконтиненте [14]. Высушенные листья имеют текстуру, похожую на орегано, что делает их идеальной кулинарной пищевой добавкой для использования в качестве травяной приправы к мясу и другим продуктам питания. Настоящее исследование направлено на выявление биоактивных компонентов в эфирном масле, собранном из свежих надземных частей *Coleus aromaticus Benth.* С помощью анализа ГХ/МС было идентифицировано 12 терпеноидных компонентов, что составляет 97,5% от общего содержания масла. Тимол (69,6%), *n*-цимен (3,9%), (Е)-кариофиллен (3,7%), карвакрол (3,2%), α -туйен (3,2%), γ -терпинен (2,9%) и метиловый эфир карвакрола (2,3%) были идентифицированы как основные компоненты масла, в котором, как было определено, преобладают оксигенированные монотерпены (72,8%). Кроме того, в самой высокой дозе САЕО продемонстрировал значительную пестицидную активность, подавляя вылупляемость яиц *Meloidogyne incognita* на 96,9%, обездвиживая ее на 52,3%, инсектицидную активность на *Spodoptera litura* на 71,13% и фитотоксическую активность на семенах *Raphanus raphanistrum* на 97,75%. Для спекуляции потенциального метода действия компонентов САЕО были использованы белки/ферменты, а именно ацетилхолинэстераза (PDB ID: 6XYS), карбоксилэстераза (PDB ID: 5IVH) и синтаза ацетогидроксикислот (PDB ID: 1YHZ). Новым аспектом этого исследования было то, что травяной материал специй был собран во время его вегетативной стадии из региона Тараи в Пантнагаре (Индия) с целью биологической оценки его нематодцидной, гербицидной и инсектицидной эффективности. Было обнаружено, что САЕО является эффективным альтернативным источником природных пестицидов и открывает путь для дополнительных исследований его механистических методов и полевых испытаний для определения его пестицидных исследований.

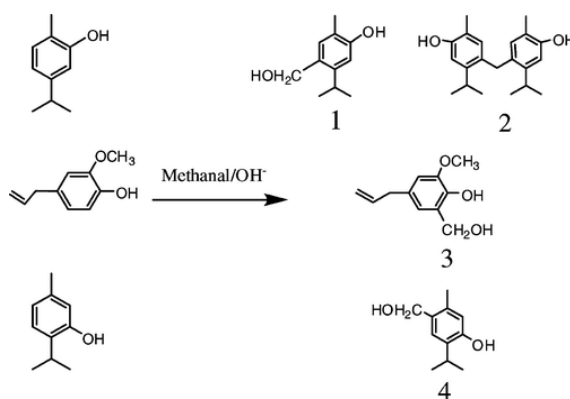
Количественный анализ тимола в лекарственных формах с использованием нанотехнологий и антимикробной активности в некоторых патогенных бактериальных изолятах. *Nusantara* [15]. Это исследование включало метод оценки тимола (ТНУ) в чистом виде и в некоторых его фармацевтических препаратах, которые были быстрыми, простыми и чувствительными. Этот метод основан на наночастицах, которые были модифицированы реакциями окисления и восстановления, в среде на основе гидроксида натрия, с поливинилпирролидоном в качестве стабилизатора. Препарат тимол работает как восстановитель для разбавления рудной минеральной соли от нитрата серебра (Ag^+)

до наночастиц серебра; продукт окислительно-восстановительной реакции для тимола имеет самое высокое поглощение при 410 нм. Была рассчитана калибровочная кривая, и была определена следующая информация, указывающая на то, что закон Бера-Ламберта соблюдался в диапазоне фокусировки от 0,25 до 50 частей на миллион. Чувствительность Сэндала составила 0,052 мкг/см², его молярная поглощательная способность составила 2,2883 x 10³ л/моль.см, его стандартное отклонение составило 0,402%, а его коэффициент корреляции составил 0,9989. Было изучено биологическое воздействие на ряд грамотрицательных и грамположительных бактерий, и результаты показали, что приготовленные образцы были эффективны против этих бактерий.

В статье [16] описывается синтез, характеристика, цитотоксическая активность, антимикробная активность, антиоксидантная активность и теоретические расчеты четырех различных производных на основе тимола. Было обнаружено, что синтезированные соединения оказывают цитотоксическое действие на три различные линии раковых клеток, включая легкие, печень и толстую кишку. Были определены значения зоны ингибирования, минимальные ингибирующие концентрации и минимальные бактерицидные/фунгицидные концентрации соединений против грамотрицательных бактерий, грамположительных бактерий и патогенных видов дрожжей. Были протестированы активности соединений по удалению свободных радикалов DPPH. Результаты показали, что все соединения обладают более высокой антиоксидантной активностью, чем тимол. Были выполнены квантово-химические расчеты для объяснения природы переходов в спектрах поглощения. Были выполнены моделирования стыковки соединений с двумя потенциальными молекулярными мишенями для подтверждения противораковой и антимикробной активности.

Синтезированы четыре производных тимола, карвакрола и эвгенола: 4-(гидроксиметил)-5-изопропил-2-метилфенол, 4,4'-метиленбис(5-изопропил-2-метил)фенол, 4-аллил-6-(гидроксиметил)-2-метоксифенол и 4-(гидроксиметил)-2-изопропил-5-метилфенол [17]. Полученные производные показали значительно лучшие антиоксидантные свойства согласно анализу 1,1-дифенил-2-пикрилгидразила (50% ингибирующие концентрации = 4–156 мкг/мл) и анализу Rancimat (факторы защиты = 1,55–5,84) по сравнению с исходными соединениями и значениями, аналогичными или лучшими, чем у бутилированного гидрокситолуола и витамина С. При концентрации 10 мМ производные карвакрола не оказали токсического воздействия на жизнеспособность *Escherichia coli* K-12 (определено по минимальным ингибирующим концентрациям).

Другие производные фенола показали сниженный цитотоксический эффект на *E. coli* K-12 при концентрациях 2–5 мМ на основе измерений 50% летальной дозы. По сравнению с исходными соединениями производные фенола показали сниженный цитотоксический эффект на клетки *Saccharomyces cerevisiae* (определено по уменьшению колонии дрожжей). С другой стороны, большинство синтезированных соединений оказывали дозозависимое антипролиферативное действие на клетки карциномы матки человека (HeLa), что делает их потенциально интересными для адьювантного экспериментального лечения рака. Производное карвакрола 4,4'-метиленбис(5-изопропил-2-метил)фенола показало более низкую ингибирующую способность также для клеток HeLa, что делает это конкретное производное привлекательным в качестве эффективного антиоксиданта с незначительным цитотоксическим эффектом.



Thymus daenensis subsp. daenensis является эндемичным ароматическим и лекарственным растением Ирана [18]. Исследование было проведено для определения изменений антибактериальной активности, содержания тимола и карвакрола в различных популяциях *Thymus daenensis*. Цветущие надземные части *Thymus daenensis* были собраны в десяти местах в двух провинциях Ирана. Антибактериальная активность экстракта была проверена анализами против четырех патогенов (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus cereus* и *Escherichia coli*). Экстракт был охарактеризован с помощью ВЭЖХ. Количество тимола и карвакрола, основных компонентов, варьировалось от 13,89 до 35,89 и от 7,45 до 23,53 мг/г экстракта соответственно. Наибольшее содержание тимола во всех исследованных образцах было получено из популяции Шейхшабан. Экстракт популяции Шейхшабан показал самую сильную антибактериальную активность. Эта популяция имеет самую высокую высоту по сравнению с другими. Таким образом, большая высота может улучшить содержание с более эффективной антимикробной активностью.

Антибактериальная и стимулирующая рост растений наноэмульсия была сформулирована с использованием тимола, компонента эфирного масла растения, и сапонина *Quillaja*, гликозидного поверхностно-активного вещества дерева *Quillaja*. [19] Эмульсия была приготовлена методом ультразвуковой обработки. Пятьдесят минут ультразвуковой обработки дали долгосрочную стабильную наноэмульсию тимола, которая была охарактеризована с помощью динамического рассеяния света (DLS), просвечивающей электронной микроскопии (TEM), сканирующей электронной микроскопии с криогенной полевой эмиссией (Cryo-FESEM) и инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье (FTIR). Индекс расслоения, pH и стабильность разбавления также были изучены для обсуждения ее практического применения. Наноэмульсия (0,01–0,06%, об./об.) показала существенное подавление роста *Xanthomonas axonopodis* pv. *in vitro* глицин сои (6,7–0,0 log КОЕ/мл). В экспериментах в горшках обработка семян и внекорневая обработка наноэмульсией (0,03–0,06%, об./об.) значительно снизили тяжесть заболевания (DS) (33,3–3,3%) и увеличили процент эффективности контроля заболевания (PEDC) (54,9–95,4%) бактериальных пустул в сое, вызванных *X. axonopodis* pv. *glycine*. Впоследствии значительное улучшение роста растений было также зафиксировано у растений, обработанных наноэмульсией тимола. Это первый отчет о наноэмульсии на основе тимола, полученной с использованием сапонина *Quillaja* в качестве поверхностно-активного вещества. В этом исследовании утверждается, что наноразмерный тимол может быть потенциальным антимикробным и стимулирующим рост растений средством для сельского хозяйства.

Тимол как естественный биологический шаблон может быть модифицирован химически, поскольку гидроксильная группа делает его кандидатом на структурную модификацию [20]. Это исследование включило триазольную часть на тимоле и хлорирование тимольной части, чтобы помочь улучшить его биологическую активность. Серия из десяти производных 1,2,3-триазол-тимола 1–10 была синтезирована из тимола с помощью реакции клика между O-пропаргиллом концевой алкина тимола и его хлортимолом с бензилазидом и замещенными бензилазидами. Их структуры были подтверждены спектроскопическими методами (¹H-ЯМР, ¹³C-ЯМР, ИК, ГХ-МС-ЭИ/ХИ и ЖХ-ЭСИ-QTOF-МС). Метод диффузии Well с использованием агаровых пластин Мюллера-Хинтона использовался для демонстрации антимикробной активности синтезированных производных триазол-тимола на выбранных бактериальных штаммах; *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus*

ATCC25923, устойчивый к метициллину *S. aureus* (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 29853, *E. coli* ESBL, *Klebsiella pneumoniae* NCTC 13438 и устойчивый к меропенему *E. coli*. Все синтезированные производные триазол-тимола показали значительную, но изменчивую антибактериальную активность против семи протестированных медицинских штаммов бактерий. Соединение 4-((4-хлор-2-изопропил-5-метилфенокс)метил)-1-(2-нитробензил)-1H-1,2,3-триазол (9) продемонстрировало более высокую антибактериальную активность со средней зоной ингибирования (38,7 мм) по сравнению с ампициллином в качестве положительного контроля, который дал размер зоны 30,0 мм. Кроме того, соединение показало трехкратную эффективность, чем исходное соединение, тимол (11,0 мм) против MRSA в концентрации 100 мкг/мл. Эти результаты предоставляют дополнительные доказательства использования натуральных продуктов, таких как тимол, в качестве лидеров для разработки лекарств против важных с медицинской точки зрения бактериальных патогенов.

Список использованной литературы

1. Escobar A., Perez M., Romaneli G. Thymol bioactivity: A review focusing on practical applications // *Arabian Journal of Chemistry*. – 2020. – Vol. 13. – N 12. – P. 9243-9269
2. Marchese A., Erdogan I., Daglia M., Barbien R. Antibacterial and antifungal activities of thymol: A brief review of the literature // *Food Chemistry*. – 2016. – Vol. 210. – N 6. – P. 402-414
3. Meeran M., Havate J., Al Taei H., Azimullah Sh. Pharmacological Properties and Molecular Mechanisms of Thymol: Prospects for Its Therapeutic Potential and Pharmaceutical Development // *Front Pharmacol*. – 2017. – Vol. 26. – N 8. – P. 380-387
4. Hikal W., Tjachenko K.G., Ahl S., Sabra A. Chemical Composition and Biological Significance of Thymol as Antiparasitic // *Open Journal of Ecology*. – 2021. – Vol. 11. – N 3. – P. 240-262
5. Rathod N., Kulawik P., Ozogul F. Biological activity of plant-based carvacrol and thymol and their impact on human health and food quality // *Trends in Food Science and Technology*. – 2021. – Vol. 116. – N 8. – P. 1016-1023
6. Modareskia M., Fattahi M., Mirjalili M.H. Thymol screening, phenolic contents, antioxidant and antibacterial activities of Iranian populations of *Trachyspermum ammi* (L.) Sprague (Apiaceae) // *Scientific Reports*. – 2022. – Vol. 12. – P. 15645-15649
7. Zarrini Gh., Delgosha Z., Moqhaddam K., Shahverdi A. Post-antibacterial effect of thymol // *Pharmaceutical Biology*. – 2010. – Vol. 48. – N 6. – P. 633-636
8. Parolin G., Vital V., Vasconsellos V. Thymol as Starting Material for the Development of a Biobased Material with Enhanced Antimicrobial Activity: Synthesis, Characterization, and Potential Application // *Molecules*. – 2024. – Vol. 29. – N 5. – P. 1010-1016

9. Mittu B., Sharma R., Bhat A., Deep S., Singh M. Nanotechnology as a tool to improve the biological activity of thymol – a review // *Bioequivalence and Bioavailability International Journal*. – 2023. – Vol. 7. – N 2. – P. 1-13
10. Mathela Ch., Singh K., Gupta V. Synthesis and in vitro antibacterial activity of thymol and carvacrol derivatives // *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*. – 2010. – Vol. 67. – N 8. – P. 375-380
11. Cruz J., Silva S., Pereira D., Filho S. In Silico Evaluation of the Antimicrobial Activity of Thymol—Major Compounds in the Essential Oil of *Lippia thymoides* // *Molecules*. – 2022. – Vol. 27. – N 15. – P. 4768-4772
12. El-Gengaihi S.E., Amer S.A., Mohamed S.M. Biological activity of Thyme oil and Thymol against *Tetranychus urticae Koch* // *Journal of Pest Science*. – 1996. – Vol. 69. – P. 157-159
13. Badi N., Abdollahi M., Mehrafarin A., Tolyat S. An Overview on Two Valuable Natural and Bioactive Compounds, Thymol and Carvacrol, in Medicinal Plants // *J. Med. Plants*. – 2017. – Vol. 16. – N 63. – P. 1-32
14. Rawat A., Prakash O., Nagarkoti K., Kumar R. Chemical profiling and bioactivity evaluation of thymol rich *Coleus aromaticus Benth.* essential oil // *Medicinal plant Biology*. – 2024. – N 3. – P. 7-15
15. Barrak M.H., Al-Rufaie M., Motaweq Z. Thymol quantitative analysis in medicinal formulation types through employing of nano-technology and antimicrobial activity in some pathogenic bacterial isolates // *Bioscience*. – 2021. – Vol. 13. – N 1. – P. 28-36
16. Sahin D., Kepekci R., Feizi-Dehnayebi M., Akkoc S. Biological Activities, DFT Calculations, and Molecular Docking Simulation of Thymol-Based Compounds // *ChemistrySelect*. – 2024. – Vol. 9. – N 23. – P. 4572-4579
17. Mastelic J., Jerkovic I., Blazevic I., Poljak-Blazi M. Comparative Study on the Antioxidant and Biological Activities of Carvacrol, Thymol, and Eugenol Derivatives // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2008. – Vol. 56. – N 11. – P. 3889-3896
18. Pirbalouti Gh., Rahimmalek M., Malekpoor F., Karimi A. Variation in antibacterial activity, thymol and carvacrol contents of wild populations of *Thymus daenensis* subsp. *daenensis* // *Plant Omics Journal*. – 2011. – Vol. 4. – N 4. – P. 209-214
19. Kumari S., Kumaraswamy R.V., Choudhary R., Sharma S. Thymol nanoemulsion exhibits potential antibacterial activity against bacterial pustule disease and growth promotory effect on soybean // *Scientific Reports*. – 2018. – Vol. 8. – P. 6650-6658
20. Addo J., Owusu-Ansah E., Dayie N., Cheseto X. Synthesis of 1,2,3-triazole-thymol derivatives as potential antimicrobial agents // *Heliyon*. – 2022. – Vol. 8. – N 10. – P. 10836-10842

Сведения об авторах статьи:

Рустамов Сахават Табриз оглу – к.х.н., докторант лаборатории «Химия и технология циклоалкилфенолов» Института Нефтехимических процессов имени академика Ю.Г. Мамедалиева МНО АР, Баку, Азербайджан
Багирова Самира Бехбуд гызы – к.биол.н., Дендрологический Сад, Баку, Азербайджан

УДК 547.541.2.

Сафарова И.Р.

ПРОИЗВОДНЫЕ НАФТАЛИНА В КАЧЕСТВЕ МЕДИЦИНСКИХ ПРЕПАРАТОВ

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

Производные нафталина находят широкое применение в различных областях промышленности и сельского хозяйства. Их применяют для получения красителей и взрывчатых веществ, в медицине, как инсектицид моли в быту. Крупные монокристаллы применяются в качестве сцинтилляторов для регистрации ионизирующих излучений. Они также могут использоваться для создания синтетических аналогов каннабиноидов, декстрометрофана и других наркотиков. В этой связи изучение биологически активных свойств производных нафталина вызывает важный как теоретический, так и практический интерес с точки зрения фармакохимии и фармацевтики

Ключевые слова: производные нафталина, медицинские препараты, пестициды, инсектициды, лекарственные средства

Safarova I.R.

NAPHTHALENE DERIVATIVES AS MEDICINAL PREPARATIONS

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

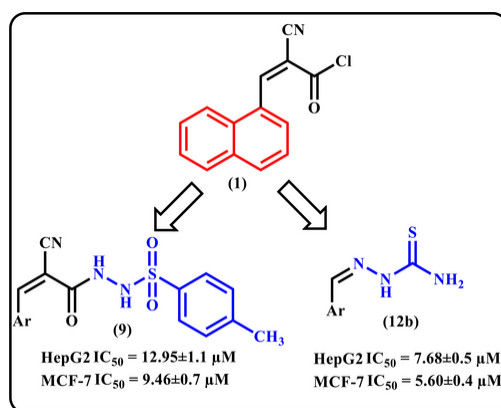
Naphthalene derivatives are widely used in various fields of industry and agriculture. They are used to produce dyes and explosives, in medicine, and as a moth insecticide in everyday life. Large single crystals are used as scintillators to register ionizing radiation. They can also be used to create synthetic analogues of cannabinoids, dextromethorphan, and other drugs. In this regard, the study of the biologically active properties of naphthalene derivatives is of great theoretical and practical interest from the point of view of pharmacology and pharmaceuticals.

Keywords: naphthalene derivatives, medical preparations, pesticides, insecticides, drugs

Производные нафталина находят широкое применение в фармацевтике и фармакохимии. Они входят в состав целого ряда лекарственных препаратов и в этой связи разработка новых медицинских препаратов на основе производных нафталина с различной функциональностью представляет большой практический интерес. В этой работе нами рассмотрены основные направления применения производных нафталина в фармацевтике.

Серия новых производных нафталина была синтезирована посредством инвестирования электрофильного реакционного центра легкодоступного исходного вещества, 2-циано-3-(нафталин-1-ил)акрилоилхлорида (1), с различными азотистыми нуклеофилами и оценена как потенциальные противоопухолевые агенты [1]. Химические структуры этих производных были полностью определены с использованием нескольких спектральных и элементных анализов. Была исследована

антипролиферативная эффективность обнаруженных соединений против линий раковых клеток человека HepG2 и MCF-7. Некоторые соединения обладают более мощной противораковой активностью по сравнению с раком молочной железы MCF-7. Расчеты DFT для синтезированных соединений были изучены для определения молекулярной геометрии, анализа граничных орбиталей и молекулярного электростатического потенциала. Соединение имеет самую низкую энергетическую щель, самую высокую мягкость и самую низкую твердость молекулы. Также значения электрофильности изученных молекул свидетельствуют об их биологической эффективности, поскольку соединение обладало значительной антипролиферативной активностью и высоким значением электрофильности (ω) (0,190 эВ).



Открытие, разработка и идентификация биологически активных соединений приобрели большое значение в последние годы, несмотря на значительное количество побочных эффектов, медицинские химики всегда пытались разработать лекарственное вещество, обладающее максимальным терапевтическим применением и минимальной токсичностью [2]. Комбинаторный синтез внес большую эволюцию в последние тенденции синтеза лекарств. Производные нафталина были идентифицированы как новый ряд мощных противомикробных препаратов, эффективных против широкого спектра человеческих патогенов. Они занимают центральное место среди важных с медицинской точки зрения соединений из-за их разнообразных и интересных антибиотических свойств с минимальной токсичностью.

Сообщается [3], что рак — прогрессирующее заболевание, которое часто встречается во всем мире. Частота возникновения рака растет с изменением условий жизни во всем мире. Профиль побочных эффектов существующих лекарств и резистентность, развивающаяся при длительном применении, увеличивают потребность в новых препаратах. Кроме того, онкологические больные не устойчивы к

бактериальным и грибковым инфекциям из-за подавления иммунной системы во время лечения. Вместо того, чтобы добавлять новый антибактериальный или противогрибковый препарат к текущему плану лечения, тот факт, что препарат с противораковой активностью обладает этими эффектами (антибактериальным и противогрибковым), повысит качество жизни пациента. Для этой цели в данном исследовании была синтезирована серия из 10 новых производных нафталина-халкона и исследованы их противораковые-антибактериальные-противогрибковые свойства. Среди соединений соединение 2j проявило активность против линии клеток A549 с $IC_{50} = 7,835 \pm 0,598$ мкМ. Это соединение также обладает антибактериальной и противогрибковой активностью. Апоптотический потенциал соединения был измерен методом проточной цитометрии и показал апоптотическую активность 14,230%. Соединение также показало 58,870% митохондриального мембранного потенциала. Соединение ингибировало фермент VEGFR-2 с $IC_{50} = 0,098 \pm 0,005$ мкМ. Исследования молекулярного докинга соединений проводились методами *in silico* против ферментов VEGFR-2 и каспазы-3.

Разработка противомикробных препаратов с уникальным механизмом действия имеет важное значение для решения проблем множественной лекарственной устойчивости [4]. В данной работе авторы разработали и синтезировали новые амидные нафталиновые каркасы с помощью реакции кислотного-аминного сочетания 2-(нафталин-1-илокси)уксусной кислоты с различными аминами. Эти производные были оценены на предмет их антибактериального, противогрибкового и противомаларийного действия. Все соединения продемонстрировали превосходную антибактериальную активность при значениях минимальной ингибирующей концентрации (МИК) в диапазоне от 12,5 до 100 мкг/мл против *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*. Противогрибковый анализ показал, что соединения были наиболее эффективны (МИК - 250 мкг/мл) против *Candida albicans* по сравнению со стандартным препаратом гризеофульвином. Соединения проявили умеренно активное противомаларийное действие со средним значением IC_{50} 0,47 и 0,48 мкг/мл соответственно. Известно, что различные нафталиновые каркасы ингибируют бактериальный RecA, важный белок механизма репарации ДНК, как потенциальную цель для открытия антибактериальных препаратов. В этом контексте было проведено исследование молекулярного стыковки для определения молекулярной аффинности связывания синтезированных нафталиновых каркасов с бактериальным RecA.

Аминокислоты в активной области бактериального RecA эффективно взаимодействовали с синтезированными нафталиновыми каркасами, что позволяет предположить, что они могут функционировать как мощные ингибиторы RecA.

В исследовании [5] 18 синтетических производных нафталина были протестированы на предмет их ингибирующего действия на активацию нейтрофилов, стимулированных N-формил-метионил-лейцил-фенилаланином (fMLP) или фторблмиристиновым ацетатом (PMA). Некоторые из этих соединений показали значительную противовоспалительную активность. В целом, этерификация 1-нафталина до соединения (2-гидроксиметил-1-нафтола диацетат; TAC) усиливала антиоксидантную активность. Соединение N,N-бис(2-гидрокси-1-нафтилметил)амин, обладает умеренной ингибирующей активностью на нейтрофилах, стимулированных fMLP, по сравнению с основаниями Манниха производных нафтиленов. Любая замена в положении 1 или 2, за исключением TAC, не способствовала ингибирующему эффекту, вызванному стимуляцией PMA. Было измерено влияние этих соединений на высвобождение гранулярного фермента лизоцима, индуцированное fMLP. TAC имел самую высокую эффективность в ингибировании высвобождения лизоцима из дегрануляции нейтрофилов крысы. Влияние TAC на ионные токи в гибридной клеточной линии нейробластомы мыши и глиомы крысы, NG105-18, также исследовалось с помощью метода патч-кламп на всей клетке. TAC оказывал ингибирующее действие на потенциал-зависимый ток Ca^{2+} L-типа (ICa,L) со значением IC₅₀ 0,8 мкМ. Ингибирующее действие TAC на ICa,L может быть вызвано не его ингибированием образования супероксида. Такое действие может также частично влиять на нейрональную функцию.

В последние годы открытие, идентификация и разработка биологически активных соединений приобрели большое значение [6]. Нафталины представляют собой класс аренов, состоящий из двух орто-конденсированных бензольных колец. Производные нафталина продемонстрировали широкий спектр биологической активности, такой как антимикробная, антиоксидантная, цитотоксическая, противовоспалительная, антипротозойная и антиагрегационная. В этом обзоре суммируются исследования по выделению, структурному выяснению, биологической активности и биосинтезу производных нафталина, опубликованные за последние годы. В настоящем обзоре обсуждаются 122 производных нафталина, выделенных из растений, печеночников,

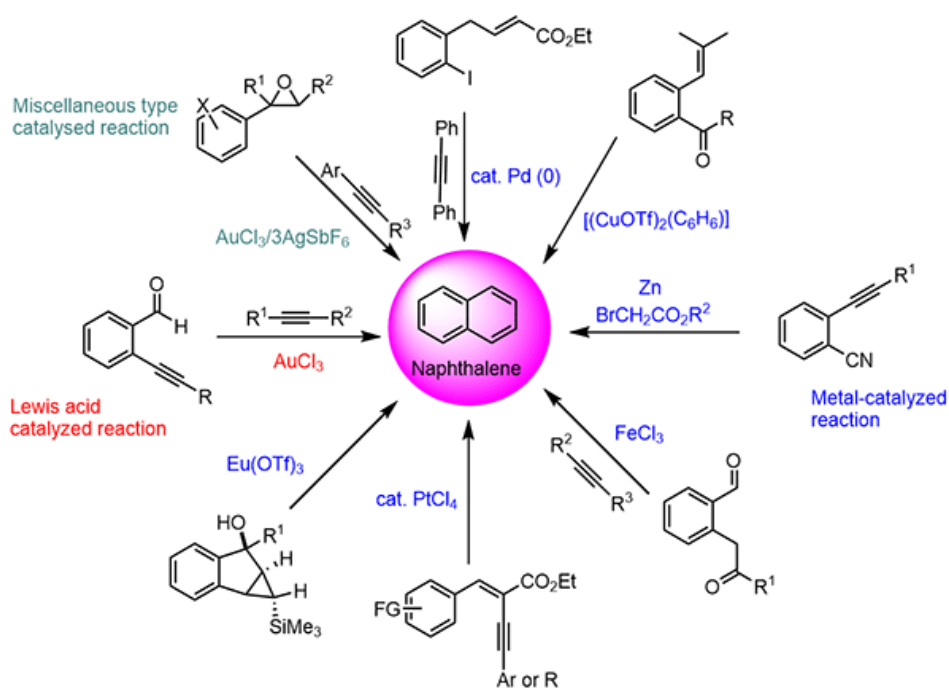
грибов и насекомых, с точки зрения их источников, физических и спектральных данных и биологической активности.

Основываясь на предыдущей работе, которая открыла 1,2,4-триазол-спиродиенон как перспективный фармакофор для противораковой активности, авторы работы [7] дополнительно диверсифицировали производные 1,2,4-триазол-спиродиенона и синтезировали ряд новых нафталинзамещенных триазол-спиродиенонов для изучения их противоопухолевой активности. Некоторые соединения обладают замечательной цитотоксической активностью *in vitro*, останавливая клеточный цикл и вызывая апоптоз в клетках MDA-MB-231. Впоследствии анализ острой токсичности показал, что оно в дозе 20 мг/кг не оказывает видимого токсического воздействия на основной орган у мышей. Кроме того, это соединение *in vivo* подавляло рост опухоли рака молочной железы 4T1. В совокупности эти результаты указывают на то, что указанное соединение может быть потенциальным противораковым средством для дальнейшей разработки.

Препараты с направленным действием с несколькими функциями (гибридные препараты) представляют собой эффективный путь лечения многофакторных заболеваний [8]. В этой работе новые гибриды нафталина с различными гетероциклическими структурами, такими как никотинотриил, пиран, пиранопиразол, пиразол, пиразолопиридин и азепин, были эффективно синтезированы с помощью тандемных реакций 3-формил-4Н-бензо[*h*]хромен-4-она 1 с различными нуклеофильными реагентами. Анализ этих гибридов с использованием программного обеспечения PASS online показал различные предсказанные биологические активности, такие как противораковая, противомикробная, противовирусная, противопротозойная, противовоспалительная и т.д. Сосредоточившись на противоопухолевой, противовоспалительной и противотуберкулезной активности, многие соединения проявили замечательную активность. В то время как одни соединения были более активны, чем доксорубин в случае клеточных линий HerG-2, другие были более активны в случае MCF-7. Более того, эти соединения проявили превосходящую активность и селективность к ЦОГ-2 по сравнению с эталонным противовоспалительным препаратом целекоксибом. Что касается противотуберкулезной активности, то соединения оказались наиболее перспективными с МИК менее 1 мкг/мл. Исследования молекулярного докинга показали сильные полярные и гидрофобные взаимодействия с новыми гибридами нафталина и

гетероцикла, которые в значительной степени соответствовали экспериментальным оценкам.

В обзоре [9] описывается прогресс в синтезе замещенных производных нафталина. Нафталин и его производные проявляют различную биологическую активность, такую как противовоспалительная, противораковая, противовирусная, противотуберкулезная, противомикробная, антигипертензивная, противодиабетическая и т. д. Было разработано несколько стратегий для конструирования производных нафталина, в первую очередь сосредоточенных на реакциях, катализируемых металлами (палладий, медь, цинк, родий, платина, никель и т. д.) и превращениях, катализируемых кислотами Льюиса. В этом обзоре обсуждается получение производных нафталина с использованием различных солей, таких как хлориды галлия, хлориды золота, бромиды золота, различные комплексы золота, а также кислот Бренстеда, таких как трифторуксусная кислота и трифторуксусная кислота, и кислот Льюиса, таких как эфират трифторида бора. Кроме того, изучаются различные типы реакций с участием как металлов, так и кислот Льюиса. Трансформационные подходы, рассматриваемые в этом обзоре, включают циклоприсоединения, карбоаннуляции, бензаннуляции, электроаннуляции, перегруппировки и реакции кросс-дегидрогенизационного сочетания. В целом этот обзор дает всеобъемлющий и актуальный отчет о текущем состоянии препаратов замещенных нафталинов, подчеркивая их медицинское и промышленное значение.



Недавний рост заболеваемости туберкулезом с появлением случаев множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) привел к поиску новых препаратов, которые эффективны против штаммов МЛУ *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tb*) и могут усилить потенциал существующих препаратов против туберкулеза [10]. В настоящем исследовании был синтезирован ряд производных нафталин-1,4-диона и оценен на их *in vitro* антимикобактериальную активность против штамма *M. tb* H37Rv. Предварительные результаты показали, что большинство соединений продемонстрировали значительную антимикобактериальную активность. Наиболее эффективные соединения имеют значения МИК 3,13 мкг/мл и ингибирование роста 99 %. Одно соединение имеет значение IC_{50} 0,49 мкг/мл. Соединения со значениями МИК 3,13 мкг/мл также показали 96-98 % ингибирования роста.

За последнее десятилетие из природных источников был выделен ряд новых 1,4-нафтохинонов и синтезированы новые 1,4-нафтохиноны с разнообразными структурными особенностями [11]. Для этих соединений были обнаружены кардиопротекторные, противоишемические, гепатопротекторные, нейропротекторные и некоторые другие новые свойства; установлена их роль в защите от нейродегенеративных заболеваний. Более подробно изучена их противовоспалительная, антимикробная и противоопухолевая активность; обнаружены новые, ранее неизвестные внутриклеточные молекулярные мишени и механизмы действия. Некоторые соединения этого класса уже используются в качестве лекарственных препаратов, а некоторые вещества могут быть использованы в качестве биохимических инструментов и зондов для неинвазивного обнаружения патологических участков в клетках и тканях при инфаркте миокарда и нейродегенеративных заболеваниях с использованием современных методов молекулярной визуализации.

Болезнь Паркинсона (БП), потеря дофаминергических нейронов в существенной черной части мозга, приводящая к нейродегенерации [12]. Целью этого исследования было наблюдение нейропротекторного эффекта синтезированных производных в индуцированной 6-гидроксидофамином (6-OHDA) модели крыс. Разработанные нафталинзамещенные азетидиновые соединения защищали поражения, вызванные 6-OHDA в модели крыс для БП. Самцов крыс Вистар (250 г) подвергали ложнопериованному, контролируемому 6-OHDA, обработанному 6-OHDA L-допа (Леводопа) и поврежденному 6-OHDA производными азетидинона (30 мг/кг), где наблюдались окислительный стресс и поведенческие характеристики. Индуцированные

синтезированные производные частично показали обратные поведенческие и нейронные изменения по сравнению с крысами, пораженными 6-OHDA. Активность по удалению свободных радикалов для соединений составила 88, 70, 78 соответственно по сравнению с 6-OHDA с L-допой 90%. Эффективность производных азетидинона оказалась многообещающей в плане облегчения окислительного стресса, и производные могут быть использованы в терапевтических подходах для предотвращения нейродегенерации.

Нафталиновые халконы с отличными выходами были получены за счет использования ароматических кетонов, 1-нафтальдегида и водного NaOH в процессе синтеза [13]. Синтезированные халконы были биооценены как потенциальные ингибиторы полимеризации тубулина для лечения рака молочной железы. Был оценен антипролиферативный потенциал каждого синтезированного соединения против клеточной линии MCF-7. Большинство соединений показали сильные антипролиферативные свойства. При значении IC_{50} 222,72 мкг/мл соединение 3f проявило наибольшую антипролиферативную активность среди них, превзойдя таковую 5FU (IC_{50} , 51,47 мкг/мл).

Озонолиз нафталина в водном метаноле с последующим восстановлением образующихся таким образом пероксисоединений с помощью иодида калия в присутствии уксусной кислоты дал 3-метокси-2-бензофуран-1(3H)-он [14]. В отсутствие воды продуктом был метил о-формилбензоат. Последний был использован в качестве синтона для получения ароматических аналогов эфиров (2E)-2,6-диметил-окт-2-ен-1,8-диола, которые являются эффективными ювеноидами.

В исследовании [15] были получены и охарактеризованы серии из двадцати двух замещенных в кольце нафталин-1-карбоксанилидов. Первичный скрининг синтезированных карбоксанилидов *in vitro* был проведен против *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis*. N-(2-метоксифенил)нафталин-1-карбоксамид, N-(3-метоксифенил)нафталин-1-карбоксамид, N-(3-метилфенил)нафталин-1-карбоксамид, N-(4-метилфенил)нафталин-1-карбоксамид и N-(3-фторфенил)нафталин-1-карбоксамид показали против *M. avium subsp. paratuberculosis* в два раза более высокую активность, чем рифампицин, и в три раза более высокую активность, чем ципрофлоксацин. Наиболее эффективные антимикобактериальные соединения продемонстрировали незначительную токсичность против линии клеток человеческого моноцитарного лейкоза ТНР-1. Тестирование биологической активности соединений было завершено

исследованием ингибирования фотосинтетического электронного транспорта (ФЭТ) в изолированных хлоропластах шпината (*Spinacia oleracea L.*). ФЭТ-ингибирующая активность, выраженная значением IC_{50} наиболее активного соединения N-[4-(трифторметил)фенил]нафталин-1-карбоксамид, составила 59 мкмоль/л. Обсуждаются взаимосвязи структура-активность.

В работе [16] сообщается о синтезе нового гетероциклического соединения с использованием 1-ацетилнафталина. Реакция ацетилнафталина с фенилгидразином, тиосемикарбазидом и гидроксиламином была проведена с получением новых производных нафталинового ряда. При конденсации Клайзена ацетилнафталин реагировал с этилацетоацетатом с получением ацетонафтоилкетона, который превращался в производное пиразолина в результате реакции с гидразингидратом. С другой стороны, когда ацетилнафталин реагировал с 4-хлорбензальдегидом, получалось производное халкона, которое реагировало с гидроксиламином, бромом, гидразингидратом и перекисью водорода а с получением новых соединений. Недавно синтезированные соединения были проверены на антимикробную активность.

Биологически активные производные нафталина также рассматривались в работах [17-19].

Новая серия производных нафталина была разработана и синтезирована на основе стратегии, сосредоточенной на ограничении гибкого вращения связей селективного агониста OX2R YNT-185, и была оценена их агонистическая активность против рецепторов орексина [20]. Производные 1,7-нафталина показали превосходящую агонистическую активность, чем производные 2,7-нафталина, что предполагает, что изогнутая форма будет благоприятной для агонистической активности. Конформационный анализ производных 1,7-нафталина показал, что скручивание амидной единицы из плоскости нафталина важно для усиления активности. Введение метильной группы в положение 2 кольца 1,7-нафталина эффективно увеличило активность, что привело к открытию мощного агониста OX2R 28с ($EC_{50} = 9,21$ нМ для OX2R, 148 нМ для OX1R). Результаты соотношения структуры и активности были хорошо подтверждены сравнением результатов моделирования стыковки наиболее мощного производного 28с с активным состоянием агонист-связанной крио-ЭМ структуры SPA OX2R. Эти результаты предложили важную информацию для понимания активной конформации и ориентации фармакофоров в агонистах рецептора

орексина, который, как ожидается, будет химиотерапевтическим средством для лечения нарколепсии.

Список использованной литературы

1. Hekal M., Abdalha A., Farah H., Amira A. Synthesis, DFT Calculations, and Biological Studies of New 2-Cyano-3-(Naphthalene-1-yl) Acryloyl Amide Analogues as Anticancer Agents // *Chemistry and Biodiversity*. – 2024. – Vol. 21. – N 10. – P. 1023-1028
2. Rokade Y.B., Sayyed R. Naphthalene derivatives: A new range of antimicrobials with high therapeutic value // *Rasayan Journal of Chemistry*. – 2009. – Vol. 2, - N 4. – P. 972-980
3. Osmaniye D., Saglik B., Khalilova N., Levent S. Design, Synthesis, and Biological Evaluation Studies of Novel Naphthalene-Chalcone Hybrids As Antimicrobial, Anticandidal, Anticancer, and VEGFR-2 Inhibitors // *ACS Omega*. – 2023. – Vol. 8. – N 7. – P. 6669-6678
4. Kalariya R., Pandya V., Gohil N., Bhattacharjee G. Synthesis, biological evaluation and molecular docking study of novel amide-coupled naphthalene scaffolds as potent inhibitors of bacterial recombinase A // *European Journal of Medicinal Chemistry Reports*. – 2022. – Vol. 6. – N 6. – P. 10078-10083
5. Huang Sh., Wu M., Wang J., Shen A. Biological Study of Naphthalene Derivatives with Antiinflammatory Activities // *Drug Development Research*. – 2003. – Vol. 60. – N 4. – P. 261-269
6. Ibrahim S., Gamal M. Naturally occurring naphthalenes – chemistry, biosynthesis, structural elucidation and biological activities. – 2016. – Vol. 15. – P. 279-295
7. Luo L., Jing J., Zhong Q., Zhong X. Synthesis and anticancer activity evaluation of naphthalene-substituted triazole spirodienones // *Eur. J. Med. Chem*. – 2020. – Vol. 213. – P. 113039-113045
8. Abozeid M., El-Sawi A., Abdelmpteleb M., Awad H. Synthesis of novel naphthalene-heterocycle hybrids with potent antitumor, anti-inflammatory and antituberculosis activities // *RSC Advanced*. – 2020. – Vol. 10. – P. 42998-423009
9. Maheshwari M., Nazar H. Chemical Synthesis of Substituted Naphthalene Derivatives: A Review // *Synthesis*. – 2024. – Vol. 56. – N 14. – P. 2145-2182
10. Mital A., Negi V.S., Ramachandran U. Synthesis and Biological Evaluation of Naphthalene-1,4-dione derivatives as Potent Antimycobacterial agents // *Medicinal Chemistry*. – 2008. – Vol. 4. – N 5. – P. 492-497
11. Aminin D., Polonik S. 1,4-Naphthoquinones: Some Biological Properties and Application // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 2020. – Vol. 68. – N 1. – P. 46-57
12. Subramanian G., Chand J., Jupudi S., Prudviraj P. Synthesis and Biological Evaluation of the Selected Naphthalene Substituted Azetidinone Derivatives Targeting Parkinson's Disease // *Ind. J. Pharm. Edu. Res*. – 2023. – Vol. 57. – N 2. – P. 552-558
13. Vijaykumar S., Panchgalle Sh., Gayake R., Jagrut V. Synthesis, Molecular Docking, and Biological Evaluation of Some New Naphthalene-Chalcone Derivatives as Potential Anticancer Agent on MCF-7 Cell Line by MTT Assay // *Asian Journal of Green Chemistry*. – 2024. – Vol. 8. – N 3. – P. 234-246
14. Kukovinets O.S., Kislitsyn M.L., Zainullin R.A., Abdullin M.I. Synthons for biologically active compounds on the basis of naphthalene ozonolysis products // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2006. – Vol. 42. P. 396-402

15. Gomes T., Kos J., Nevin E., Govender R. Preparation and Biological Properties of Ring-Substituted Naphthalene-1-Carboxanilides // *Molecules*. – 2014. – Vol. 19. – N 7. – P. 10386-10409
16. Naser G. Synthesis and Biological Evaluation of Some New Naphthyl Derivatives as Anti-microbial Activity // *Egyptian Journal of Chemistry*. – 2012. – Vol. 54. – N 1. – P. 129-139
17. Mingwei S., Jinhuan Q., Wenjun L., Chunhua L. Quinoline and naphthalene derivatives from *Saccharopolyspora* sp. YIM M13568 // *Journal of Antibiotics*. – 2017. – Vol. 70. – P. 320-322
18. Gouda M., Abbas Y., Hany A., Khalaf M. Design, Synthesis, and Biological Evaluations of Novel Naphthalene-based Organoselenocyanates // *Biointerface Research in Applied Chemistry*. – 2023. – Vol. 13. – N 3. – P. 219-241
19. Wang G., Liu W., Fan M., Min H. Design, synthesis and biological evaluation of novel-thiazole–naphthalene derivatives as potential anticancer agents and tubulin polymerization inhibitors // *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. – 2021. – Vol. 36. – N 1. – P. 17-24
20. Hino T., Saitoh T., Naqumo Y., Yamamoto N. Design and synthesis of novel orexin 2 receptor agonists based on naphthalene skeleton // *Biological and Medicinal Chemistry*. – 2023. – N 1. – P. 321-329

Сведения об авторе статьи:

Сафарова Ирада Расул гызы – докторант лаборатории «Функциональные олигомеры» Института Нефтехимических процессов имени академика Ю.Г. Мамедалиева МНО АР, Баку, Азербайджан

УДК: 796.926

Шеметова А. В., Доброва О. А.

**АНАЛИЗ И КЛАССИФИКАЦИЯ ОСНОВНЫХ ВИДОВ ТРАВМ В
ГОРНОЛЫЖНОМ СПОРТЕ: ПРИЧИНЫ, СИМПТОМЫ И МЕРЫ
ПРОФИЛАКТИКИ**

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

В статье представлен комплексный анализ травматизма в горнолыжном спорте, который включает в себя классификацию самых распространённых травм, причины их возникновения и факторы риска. Проведены статистические исследования, основанные на данных о травмах, полученных в результате занятий. Также в статье рассматриваются методы профилактики травматизма. Результаты исследования могут быть полезны как тренерам и врачам, так и спортсменам для улучшения безопасности и снижения риска получения травм во время тренировок и соревнований.

Ключевые слова: горнолыжный спорт, травматизм, здоровье человека.

Shemetova A.V., Dobrova O.A.

**ANALYSIS AND CLASSIFICATION OF THE MAIN TYPES OF INJURIES IN
ALPINE SKIING: CAUSES, SYMPTOMS AND PREVENTIVE MEASURES**

Bashkir state medical University, Ufa

The article presents a comprehensive analysis of injuries in alpine skiing, which includes a classification of the most common injuries, their causes and risk factors. Statistical studies have been conducted based on data on injuries sustained as a result of training. The article also discusses methods of injury prevention. The results of the study can be useful for both coaches and doctors, as well as athletes to improve safety and reduce the risk of injury during training and competition

Keywords: skiing, injuries, human health.

Актуальность

Горнолыжный спорт является одним из популярных видов зимнего отдыха и туризма, привлекающим множество людей к занятиям на склонах гор. Однако, с увеличением числа последователей возрастает и риск получения травм, что делает анализ травматизма данного вида спорта важным для обеспечения безопасности как новичков, так и профессиональных спортсменов. Оценка частоты различных травм в горнолыжном спорте позволит разработать и внедрить эффективные стратегии для их предупреждения. Это, в свою очередь, будет способствовать улучшению качества тренировочного процесса и повышению уровня безопасности на курортах. Также с учетом климатических изменений, которые влияют на условия для катания, актуален вопрос о том, как различные погодные условия и состояния трасс могут повышать риск травматизма. Понимание этих факторов поможет как инструкторам, так и спортсменам лучше адаптироваться к изменяющейся среде и минимизировать риск повреждений.

Таким образом, исследование травматизма в горнолыжном спорте не только актуально с точки зрения безопасности, но и имеет важное значение для развития самого спорта, повышения уровня подготовки и здоровья участников. В нашей стране спортивный травматизм, по разным источникам, составляет 2-5% от общего травматизма (бытового, дорожного, производственного и др.) [2,4].

Цель исследования

Проанализировать литературные источники по данной теме и оценить частоту и типы травм среди спортсменов, занимающихся горными лыжами.

Материалы и методы

Исследование проводилось на основе анализа литературных источников и опроса, выявляющего наиболее распространенные типы травм в вышеуказанном виде спорта на базе Горнолыжного комплекса Мраткино Белорецкого района Республики Башкортостан.

Экспериментальная работа выполнялась среди 30 человек, занимающихся горнолыжным спортом.

Результаты и обсуждение

Для определения наиболее частых видов травм мы провели опрос среди спортсменов (таблица1).

Таблица 1

Самые распространённые виды травм

Локализация травмы	Частота
Травмы колена	11 человек (36%)
Травмы плеча	6 человек (19%)
Травмы голеностопа	5 человек (15%)
Травмы запястья	3 человека (10%)
Переломы нижних конечностей	3 человека (10%)
Травмы головы (сотрясения мозга)	2 человека (7%)
Травмы спины	1 человек (3%)

Исходя из проведенного опроса, можно сделать выводы, что самые частые травмы — это травмы нижних и верхних конечностей, причиной могут являться: неправильная техника катания (неправильное распределение веса, резкие маневры приводят к избыточному напряжению на конечности), неверное положение лыжника, например, во

время спуска суставы и конечности более уязвимы (особенно часто подвергаются травме в этом случае колени и лодыжки), столкновения и многое другое.

Наиболее редкими травмами являются - повреждения головного мозга и позвоночного столба, включая спинной мозг. Данные виды травмы встречаются реже, так как при падениях спортсмены чаще падают вперед или на бок, что приводит к травмам конечностей, в то время как голова защищена шлемом, а спина специализированной одеждой.

Таким образом, сочетание всех вышеизложенных факторов делает травмы конечностей более распространенными в горнолыжном спорте.

Согласно принятой классификации З.С.Миронова [3] выделяют пять групп причин травматизма в горнолыжном спорте:

- неудовлетворительное состояние мест занятий, оборудования, спортивного инвентаря, одежды и обуви спортсменов;
- недостатки в организации и методике учебно-тренировочных занятий и соревнований;
- нарушение правил врачебного контроля;
- нарушение спортсменами дисциплины и установленных правил во время тренировок и соревнований;
- неблагоприятные санитарно-гигиенические и метеорологические условия при проведении учебно-тренировочных занятий и соревнований

Снижение рисков в этом деле невозможно без учета характера, причин и структуры травматизма [1].

Рекомендации для снижения риска получения травмы в горнолыжном спорте:

1. Качественное снаряжение - следует надевать защитную экипировку, также стоит обращать внимание на крепление лыж;
2. Физическая подготовка - укрепление мышц конечностей, выносливости;
3. Перед началом катания нужно ознакомиться с картой трасс и с условиями на склоне;
4. Соблюдение правил безопасности и поведения на склоне;
5. Контроль за состоянием здоровья, выявление противопоказаний, регулярный медицинский осмотр;
6. Обучение у профессиональных инструкторов.

Заключение и выводы. Катание на горных лыжах способствует развитию координации, силы, выносливости, также закаливанию организма. Двигательная активность на свежем морозном воздухе увеличивает работоспособность, снижает заболеваемость, особенно простудного характера, улучшает самочувствие. Но, к сожалению, катание на горных лыжах связано не только с пользой для здоровья, но и с рисками травматизма данного вида спорта.

В ходе работы проанализировали литературные источники по данной теме и оценили частоту и виды травм спортсменов горнолыжников, провели статистическую обработку данных. Исходя из результатов исследования, можно сделать вывод, что наиболее уязвимыми местами для травм являются - конечности.

Список использованной литературы

1. Боголюбов В.С., Орловская В.П. Экономика туризма / В.С. Боголюбов, В.С. Орловская // Москва: Академия, 2014. - 297 с.
2. Корюкин Д.А. Причины возникновения травматизма в различных видах спорта / Д.А. Корюкин, О.Н. Косолапов // Проблемы и перспективы развития физической культуры и спорта в Зауралье. Сб. трудов Региональной научно-практической конф., 2013. -12-16 с.
3. Маринин М.М. Туристские формальности и безопасность в туризме / М.М. Маринин // Москва: Инфра-М, 2015. - 312 с.
4. Миронова З.С. Спортивная травматология / Миронова З.С., Морозова Е.М.-М.: ФиС, 1976.

Сведения об авторах статьи:

Шеметова Арина Владимировна - студент МПФ-301Б группы медико-профилактического факультета очной формы обучения ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г.Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: shemetovaaarina@mail.ru

Доброва Олеся Александровна - преподаватель кафедры физической культуры ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: lavrenteva.7@yandex.ru

7. Jezupors, A. The analysis of infection after polypropylene mesh repair of abdominal wall hernia /

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

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

8. Информация об авторе (авторах).

Образец

Сведения об авторе статьи:

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

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

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

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

Образец

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

Медицинские события	За 1 год до госпитализации, N=15	Через 1 год после госпитализации 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.