

ВЕСТНИК
Башкирского
государственного
медицинского университета
сетевое издание ISSN 2309-7183



№ 2, 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 № 2, 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. Вишневецкий 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 № 2, 2024

Editorial board:

Editor-in-chief: Professor Khranova 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

Бугаков А.С., Быкова Е.Д., Бакин А.В.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ АМЕЛОБЛАСТОМЫ..... 6

Валеева Р.Р., Валитова К.И., Неряхин А.Д., Зайнуллин А.А., Имаева А.К.

**АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ ПАТОЛОГИИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА
ПРИ ФАРМАКОПУНКТУРНОМ ПРИМЕНЕНИИ АЛЛОГЕННОГО
ДИСПЕРГИРОВАННОГО БИОМАТЕРИАЛА «АЛЛОПЛАНТ»..... 16**

Валиуллина Л.И., Даутбаев Д.Г.

**УРОВЕНЬ И ДИНАМИКА ОБЩЕЙ И ПЕРВИЧНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ
БОЛЕЗНЯМИ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ
Г.УФЫ ЗА 2011—2021 ГГ. 23**

Виноградова О.В., Демидов В.О., Бугаков А.С., Перунов Д.А.

РОЛЬ COVID-19 В РАЗВИТИИ ДИСГЕВЗИИ..... 30

Галиева Э.А.

**ФИЗИЧЕСКИЕ УПРАЖНЕНИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ
АТЕРОСКЛЕРОЗА 39**

Галиева Э. А.

РОЛЬ АУТОИММУННЫХ ПРОЦЕССОВ В РАЗВИТИИ ОСТЕОАРТРИТА 46

Магеррамова Л.М.

**ПРИМЕНЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ МЕТОДОВ АНАЛИЗА ДЛЯ
ОПРЕДЕЛЕНИЯ САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ В БИООБРАЗЦАХ 55**

Рахматуллин А. Р.¹, Яхина Р.Р.², Галиев Р.Р.³, Изотова Л. Д.³, Хасанова Э. Т.², Шеремета Л.А.³, Баширов И. Г.³, Гибазов Н.Н.³, Дельмухаметова А. В.³

**ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ ОТДЕЛЕНИЯ НЕОТЛОЖНОЙ ТРАВМАТОЛОГИИ И
ОРТОПЕДИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНСТРУМЕНТОВ БЕРЕЖЛИВОГО
ПРОИЗВОДСТВА ГБУЗ РБ ДЕТСКАЯ ПОЛИКЛИНИКА № 5 Г.УФА 64**

Прокопьев М.В., Сакаева Е.З., Гизатуллина Э.И., Салихова Г.Д., Галиева Л.Н., Кашапова Р.Р.

**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭЛАСТОГРАФИИ ПЕЧЕНИ СДВИГОВОЙ ВОЛНЫ В
ДИАГНОСТИКЕ СТАДИЙ ФИБРОЗА ПРИ ДИФФУЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ
ПЕЧЕНИ..... 86**

Сулейманова Э.И.

**СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ НИКОТИНА В
БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБРАЗЦАХ 95**

Султанова Дж.Ф.

**БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГЛУТАРОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ
ПРОИЗВОДНЫХ..... 103**

Султанова Дж.Ф.

**БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СВОЙСТВА МАЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ
ПРОИЗВОДНЫХ..... 110**

Ушаева Л.А.^{1,2}, Завьялов Д.В.², Шубин Л.Б.², Рыбачков В.В.², Староверов И.Н.²,

Голубев К.Н.¹, В.Н. Тавакин В.Н.³

**КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ РОСГВАРДИИ,
НЕ УЧАСТВУЮЩИХ В БОЕВЫХ ДЕЙСТВИЯХ 117**

Ясинская А. С.

РЕФЛЕКСОТЕРАПИЯ МИОФАСЦИАЛЬНОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА..... 126

**ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «ВЕСТНИК
БАШКИРСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА» 132**

Бугаков А.С., Быкова Е. Д., Бакин А.В.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ АМЕЛОБЛАСТОМЫ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2024

Амелобластома – одна из самых распространенных доброкачественных эпителиальных одонтогенных опухолей полости рта, которая, несмотря на свою доброкачественную природу, является местно-инвазивной, имеет высокий процент рецидивов и потенциально может стать злокачественной. В рассматриваемом обзоре обсуждаются вопросы, касающиеся её этиологии и патогенеза с точки зрения молекулярной природы.

Ключевые слова: амелобластома, этиопатогенез, молекулярные маркеры

Bugakov A.S., Bykova E.D., Bakin A.V.

ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF AMELOBLASTOMA

Federal State Budget Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024

Ameloblastoma is one of the most common benign epithelial odontogenic tumors of the oral cavity, which, despite its benign nature, is locally invasive, has a high recurrence rate and can potentially become malignant. This review discusses issues related to its etiology and pathogenesis from the point of view of its molecular nature.

Key words: ameloblastoma, etiopathogenesis, molecular markers

Введение. Механизм развития амелобластомы является актуальным объектом изучения ввиду того, что данная опухоль вопреки доброкачественной природе характеризуется длительным латентным периодом течения, приводящим к разрушению обширного участка челюстной кости; высокими показателями рецидивов заболевания после хирургического лечения, которое сопряжено с риском развития внутри- и постоперационных осложнений. Для объяснения патогенеза амелобластомы было предложено множество теорий, однако данный вопрос остается открытым и в настоящее время. Особое внимание уделяется изучению молекулярных и генетических аспектов развития амелобластом. Исследования в данной области позволяют выявить прогностические маркеры прогрессирования амелобластом, создания новых диагностических методик для их дифференциальной диагностики, а также для разработки эффективных подходов в лечении данного патологического процесса.

Цели исследования. Рассмотреть известные на данный момент аспекты этиопатогенеза амелобластом с точки зрения молекулярных и генетических процессов.

Материалы и методы исследования. Статья написана на основании сбора литературных данных, научных статей, нормативной документации и их анализа. Результаты исследования и их обсуждение

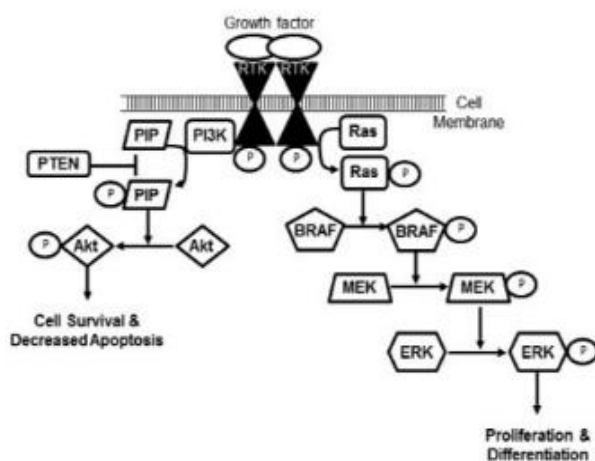
Амелобластома (адамантинома, эпителиальная одонтома) является доброкачественной эпителиальной опухолью, которая характеризуется медленным деструктурирующим ростом (псевдокапсула отсутствует). Склонна к рецидивам (иногда в отдалённые сроки). С одинаковой частотой встречается у мужчин и женщин, чаще всего проявляется в возрасте 20-50 лет. В 4-5% случаев возможна малигнизация. Чаще всего поражается угол нижней челюсти. При локализации опухоли в области верхней челюсти может прорасти в верхнечелюстной синус и полость черепа. Представляет собой бугристое овоидное утолщение правильной или неправильной формы, костная ткань при этом истончена. При пальпации наблюдается «пергаментный хруст», возможны патологические переломы. Чаще встречаются солидная и кистозная формы амелобластомы. Помимо данных форм различают акантоматозный, базальноклеточный, аденоматозный, плексиморфный и ангиоматозный варианты амелобластомы.

Амелобластомы возникают из остатков амелобластов (островков Малассе) или зубной пластинки, зубочелюстных кист или базального слоя слизистой оболочки полости рта. Было выявлено, что на процесс образования амелобластом влияет множество молекулярных факторов, таких как экспрессия белков эмалевого матрикса, сигнальные пути, гены-супрессоры опухолей, молекулярные маркеры, участвующие в клеточной пролиферации, адгезии и миграции, маркеры апоптоза и т.д. Амелобластин является наиболее важным белком, участвующим в дифференцировке зубных зачатков. Поскольку амелобластома представлена амелобластоподобными клетками, белок амелобластина был иммуногистохимически исследован в этих опухолях. Выявлено, что белки амелобластина не экспрессировались в амелобластоме, что говорит о функциональной незрелости опухолевых клеток [2].

Многие исследования направлены на определение различных сигнальных путей для объяснения патогенеза амелобластомы. Ген **Sonic Hedgehog (SHH)** кодирует белок, который активирует мембранный рецепторный комплекс, образованный **PTCH1 (Patched 1, The Hedgehog receptor)** и сглаженным **SMO (Smoothed)**. Если SHH взаимодействует с PTCH1, то рецептор PTCH1 теряет возможность ингибировать рецептор SMO, в результате чего SMO находится в активном состоянии. Исследования выявили повышенную экспрессию SHH и SMO при амелобластоме. Доброкачественные и метастазирующие типы амелобластомы показали более сильную экспрессию PTCH 1 в опухолевых клетках, чем в стромальных. Кроме того, было выявлено, что сигнальные молекулы SHH могут играть роль в эпителиально-мезенхимальном взаимодействии и пролиферации клеток в амелобластоме [6].

Сигнальный путь митоген-активируемой протеинкиназы (**MAPK** - mitogen-activated protein kinase), работает для передачи информации эффекторам, которые регулируют физиологию клетки: пролиферацию, дифференциацию и апоптоз. MAPK активируется внеклеточно и контролирует клеточные процессы, такие как пролиферация и дифференциация клеток через каскады фосфорилирования. Гены Ras (Retrovirus Associated DNA Sequences) кодируют очень похожие гуаниновые нуклеотид-связывающие белки, такие как p21Ras. Они способствуют активации последующих сериновых/треониновых киназ Raf: Raf1, BRAF (v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B). Активированные фосфорилаты Raf и активируют киназы MEK1 (MAPK/ERK Kinase1) и MEK2. Эти киназы активируют экстраклеточные регулируемые сигналом киназы (ERK - extracellular signal-regulated kinase) 1 и ERK2, которые транслируются в ядро, что приводит к транскрипции гена [5].

BRAF является промежуточным путем Ras/MAPK и мощным активатором MEK. Более 40 различных мутаций выявлены в гене BRAF при злокачественных опухолях у человека. Наиболее распространенной (69—94% случаев) разновидностью BRAF-мутаций является V600E — замена валина на глутамин в 600-м кодоне. Мутация BRAFV600E приводит к постоянно активному BRAF, который, в свою очередь, активирует сигнализацию MEK/ERK в опухолевых клетках. Предполагается, что эта молекула может быть использована в качестве маркера в сигнальном пути Ras/MAPK для определения прогрессирования опухоли при одонтогенных новообразованиях. В исследовании две трети эпителиальных клеток, полученных из амелобластомы, экспрессировали BRAF [5].



Гены **WNT** кодируют ряд гликопротеинов, которые активируют следующие сигнальные пути: канонический β -катениновый путь и β -катенин-независимый неканонический путь. Было обнаружено, что сигнализация WNT-5a (Wingless-type-5a) играет решающую роль в модулировании опухолевого генеза и реакции эпителиальных клеток эмали при амелобластоме. Чрезмерная экспрессия WNT 5a увеличивает миграцию

эпителиальных клеток эмали, в то время как подавление ухудшает их миграцию. Канонический путь WNT связан с накоплением и транслокацией β -катенина в ядро, где он оказывает влияние на транскрипцию генов.

Молекулярные маркеры, участвующие в адгезии и миграции клеток.
Синдекан-1, также известный как трансмембранный протеогликан сульфата гепарина, **CD 138** (Cluster of differentiation 138), регулирует сигналы адгезии, миграции и роста посредством растворимых лигандов внеклеточного матрикса. Он служит низкоаффинным рецептором для большого количества факторов роста, защищая их от разрушения. Обычно синдекан-1 экспрессируется эпителиальными клетками. Снижение экспрессии Синдекана-1 наблюдалось у амелобластом, что могло быть связано с их агрессивным поведением. Кроме того, экспрессия CD 138 варьируется между различными формами амелобластом. Так, исследователи обнаружили снижение экспрессии синдекана-1 в твердой амелобластоме по сравнению с монокистозной амелобластомой [1].

Клаудины — это семейство белков, которые присутствуют в эпителиальных и эндотелиальных клетках, а также участвуют в эмбриогенезе и органогенезе, в основном в эпителиально-мезенхимальном взаимодействии. Исследователи обнаружили при амелобластоме интенсивную иммунореактивность клаудина 1, 4 и 7. Снижение экспрессии клаудина связано с инвазивным ростом карцином [2].

Молекулярные маркеры, участвующие в пролиферации клеток.

p16 (также известный как ингибитор циклинзависимой киназы 2A, **CDKN2A** - cyclin dependent kinase inhibitor 2A, множественный опухолевый супрессор 1 и т.д.), представляет собой белок, который замедляет клеточное деление за счет замедления прогрессирования клеточного цикла от фазы G1 к S фазе, тем самым действуя в качестве опухолевого супрессора. Исследования показали, что метилирование гена CDKN2A является основным механизмом опухолевого образования во многих одонтогенных опухолях, включая амелобластому [3]. Исследователи обнаружили самую высокую экспрессию p16 в фолликулярной амелобластоме, за которой следует акантоматозная форма, а минимальная реактивность была зарегистрирована в плексиформном типе [1]. Кроме того, была установлена корреляция между экспрессией p16 и скоростью наступления рецидива. Так, при плексиформной амелобластоме частота рецидива была самой низкой, а экспрессия p16 наименьшей.

Ki-67 является негистоновым ядерным белком и считается самым надежным маркером клеточной пролиферации. Он присутствует во всех фазах клеточного цикла, за исключением фазы покоя G0. Ki-67-положительные ядра в амелобластоме в основном расположены в периферических амелобластоподобных клетках фолликулярной, а также в

базальных клетках монокистозной амелобластомы. Это говорит о том, что периферические клетки амелобластомы более пролиферативны. Кроме того, Ki-67 был высоким в опухоли, связанной с рецидивом амелобластом [4].

Молекулярные маркеры, участвующие в росте опухоли и ангиогенезе.

Факторы роста и их рецепторы также играют важную роль в развитии и прогрессировании опухоли. Была разработана бессывороточная система культивирования клеток амелобластомы и продемонстрировано, что добавление FGF-1 и FGF-2 (Fibroblast Growth Factor – 1,2) усиливает рост клеток дозозависимым образом. Иммунопероксидазное окрашивание культивируемых клеток продемонстрировало сильную экспрессию FGF-1 и FGF-2. В образцах тканей FGF-1 был локализован в компонентах эпителиальных клеток амелобластом, тогда как FGF-2 был обнаружен в основном в базальных мембранах с незначительным окрашиванием в эпителии. Следовательно, FGF 1 имеет аутокринный механизм роста опухоли, а FGF 2 играет роль в росте опухоли, а также в инвазии посредством индукции протеаз.

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF - Vascular endothelial growth factor) является одним из ключевых регуляторов ангиогенеза. Активация пути рецептора VEGF запускает ряд процессов, которые способствуют росту, миграции и выживанию эндотелиальных клеток из уже существующей сосудистой сети. Он также опосредует проницаемость сосудов и связан с ангиогенезом опухоли. Экспрессия VEGF была оценена анти-CD-34 антителами при доброкачественных и злокачественных амелобластомах для конкретизации его роли в ангиогенезе одонтогенных опухолей. Как в доброкачественных, так и в злокачественных амелобластомах экспрессия VEGF была повышена по сравнению с зачатками зубов [4]. Экспрессия VEGF была низкой в ороговевающих клетках акантоматозных амелобластом и гранулярных клетках гранулярноклеточных амелобластомом, в то время как акантоматозные амелобластомы демонстрировали самую низкую реактивность на VEGF среди подтипов амелобластом.

Апоптотические маркеры. Связанный с фактором некроза опухоли (TNF - Tumor Necrosis Factor) лиганд, индуцирующий апоптоз (TRAIL - Tumor necrosis factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand) и рецептор TRAIL диффузно экспрессируются в амелобластомах и, возможно, участвуют в неопластической трансформации одонтогенного эпителия. Каспаза 3, фермент апоптоза, индуцирующий протеазу, связан с гибелью клеток, экспрессируется в амелобластомах. Bel-2 и bax считаются наиболее важными апоптотическими регуляторами. Избыток гомодимеров Bel-2 благоприятствует выживанию клеток, а избыток bax благоприятствует гибели клеток. Bel-2 был обнаружен в основном в периферическом базально-клеточном слое амелобластомы. Survivin,

представитель семейства антиапоптотических белков IAP, ингибирует апоптоз, но также способствует пролиферации клеток в злокачественных опухолях. Он экспрессируется во время фазы G2/M клеточного цикла и может быть обнаружен в ядрах опухолевых клеток, что может указывать на плохой прогноз у нескольких типов злокачественных опухолей [1].

Апоптоз играет различные роли в развитии и гомеостазе тканей, а также в различных патологических состояниях. Каспаза 3 участвует в пути протеазы, индуцирующей апоптоз, и, вероятно, является самой важной каспазой, связанной с гибелью клеток. Используя иммуногистохимический анализ, было продемонстрировано, что 61% амелобластом были положительными для каспазы 3, в которой окрашивание было диффузно распределено в центральной области опухолевых участков [3]. Bel2 является антиапоптотическим белком, и его иммуноэкспрессия наблюдалась примерно в 50% образцов амелобластомы. В отличие от каспазы-3, окрашивание было обнаружено в основном в периферическом базально-клеточном слое амелобластомы [1].

Гены-супрессоры опухоли.

p53 расположен на хромосоме 17 p13 и является одним из часто изменяемых генов в опухолях. Мутации и потеря гетерозиготности гена p53 были связаны с повышенной клеточной пролиферацией и злокачественным потенциалом [3]. Отмечалось, что экспрессия p53 была в случае плексиформной амелобластомы выше, чем при фолликулярной форме. Результаты показали, что изменение каскада p53 приводит к онкогенезу или злокачественной трансформации одонтогенного эпителия. Гиперметилирование гена-супрессора опухоли p16 наблюдалось при амелобластоме и амелобластных карциномах.

Table 1: Molecular markers expressed in ameloblastoma		
Molecular marker	Expression in ameloblastoma	Indicates
CD 133, Bmi-1, ABCG2	Increased	Oncogenesis, cell differentiation and malignant potential
PCTH 1	Increased	Proliferation of odontogenic epithelium
GLI 1	Increased	Cell proliferation
β catenin	Increased	Cell-to-cell adhesion and signal transduction in odontogenic epithelium
BMP-2, -4, -7	Increased	Cell proliferation, differentiation, chemotaxis, extracellular matrix production and apoptosis
TGF β	Activated	Aggressiveness
Syndecan-1	Decreased	Aggressiveness, invasiveness
Cadherins	Decreased	Aggressiveness
Integrins	Increased	Invasiveness
Claudin 7	Decreased	Invasiveness
Podoplanin	Increased	Invasiveness, tumor metastasis
MT	Increased	Invasiveness, anti-apoptotic and high recurrence
Ki-67	Increased in peripheral cells	Aggressiveness, cell proliferation
Cyclin D1	Increased	Invasiveness, aggressiveness, poor prognosis and lymph node metastasis
Telomerase PCNA	Increased	Oncogenesis, cell proliferation
	Expressed during late G ₁ and S phases	Aggressiveness, recurrence and malignant potential
FGF-7 and -10	Increased	Growth of tumor
Fas, FasL	Central cells in acanthomatous and granular cell ameloblastoma	Cytodifferentiation
Bcl-2, bcl-x	Peripheral cells	Anti-apoptotic, cytodifferentiation
Caspase 3	Central area of tumor islands	Cell death
PTEN	Increased	Aggressiveness
MMP-1, -2 and -9	Increased	Tumor invasion
PTHrP	Increased	Infiltrative growth and destructive behavior
RANKL	Increased	Osteoclastogenesis tumor expansion
OPN, CD44v6	Increased	Invasiveness, cell migration
CD 10	Increased	Growth of neoplastic cells, recurrence
p53	Increased	Increased cellular proliferation and malignant potential

ABCG2: ATP-binding cassette subfamily G member 2, PCTH: Patched, GLI: Glioma-associated, BMP: Bone morphogenetic protein, TGF β : Transforming growth factor β , PCNA: Proliferating nuclear cell antigen, FGF: Fibroblast growth factor, PTEN: Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10, PTHrP: Parathyroid hormone-related protein, RANKL: Receptor activator of nuclear factor KB ligand, MT: Metallothionein, OPN: Osteopontin, MMP: Matrix metalloproteinases, CD: Cluster of Differentiation

Ген-супрессор опухоли p53 является транскрипционным фактором, который регулирует экспрессию генов, участвующих в остановке клеточного цикла или апоптозе в ответ на геномное повреждение или клеточный стресс. Мутация или потеря гетерозиготности в гене p53 и/или накопление белкового продукта p53 связано с усиленной клеточной пролиферацией и злокачественной трансформацией. Кроме того, p53 действует как ген-супрессор опухоли в комплексе p53-MDM2-p14ARF. Белок MDM2 образует плотный комплекс как с диким типом, так и с мутантными белками p53 и инактивирует функцию p53 дикого типа, что приводит к развитию опухоли. Продукт гена p14ARE напрямую взаимодействует с MDM2 и нейтрализует опосредованное MDM2 ингибирование p53. Мутации в гене p53, увеличение MDM2 и снижение продуктов гена p14k наблюдаются при нескольких злокачественных новообразованиях [4].

Супрессор опухоли PTEN (Phosphatase And Tensin Homolog, фосфатаза и гомолог тензина, удаленный на хромосоме 10) — это 3-фосфатаза, которая может ингибировать пролиферацию клеток, выживание и рост путем инактивации PI 3-киназозависимой сигнализации. Аллеличная потеря PTEN происходит при амелобластомах. При канцерогенезе потеря PTEN допускает чрезмерную активность фосфатидилинозитол-3-киназы/протеинкиназы B (PI3K/AKT, Phosphatidylinositol 3-kinase), индуцируя повышение регуляции рапамицина у млекопитающих и его нисходящей эффекторной рибосомальной субъединичной-6-киназы; что позволяет осуществлять неконтролируемую пролиферацию клеток, ингибирование апоптоза и дерегуляцию клеточного цикла. Аберрантная сигнализация в пути PI3K/AKT может быть причиной агрессивности амелобластом [1],[3],[4].

Молекулярные маркеры, участвующие в деградации внеклеточного матрикса.

Многие исследования обнаружили роль маркеров деградации ЕСМ (Extracellular Matrix) в инвазии амелобластомы, а матричные металлопротеиназы (ММП - Matrix Metalloproteinase) являются металлоферментами цинка, участвующими в ремоделировании ЕСМ. Чрезмерная экспрессия ММП-2 способствует инвазии, метастазам, а также индукции ангиогенеза в амелобластоме.

Гепараназа является ферментом эндогликозидазы, расщепляет сульфат гепарана и играет важную роль в ремоделировании ЕСМ. Это в основном способствует инвазивности опухоли и метастазам. Повышенный уровень гепараназы способствует местной инвазивности амелобластомы [2].

Матричные металлопротеиназы (ММП) включают в себя семейство цинк-зависимых эндопептидаз, которые приводят к распаду компонентов внеклеточного матрикса.

Благодаря этой протеолитической активности ММР могут способствовать инвазии и пролиферации неопластических клеток.

Экспрессия и активность ММР увеличиваются почти при каждом типе рака человека, и это коррелирует с прогрессирующей стадией опухоли. ММР-2, ММР-9 и ММР-13 активируются сигнальными путями Wnt, что приводит к формированию сигналов, которые модулируют пролиферацию и развитие опухоли [1]. Несколько исследований показывают, что ММР-1, ММР-2 и -9 чрезмерно экспрессируются при амелобластоме. Данные свидетельствуют о том, что активность ММР опосредует инвазию опухоли путем деградации ЕСМ. Кроме того, активность ММР-9 способствует остеокластогенезу и, вероятно, опосредует инвазию опухоли. Клетки амелобластомы экспрессируют ММР-9 и RANKL (Receptor Activator of NF-KappaB Ligand) и индуцируют клетки костного мозга дифференцироваться в остеокласты со способностью к резорбции кости. Эти результаты являются прямым доказательством того, что амелобластома способствует остеокластогенезу. Тканевые ингибиторы матричных металлопротеиназ (TIMP - Tissue Inhibitor Of Metalloproteinase) являются важными регулирующими молекулами, которые ингибируют экспрессию и активность ММР. ММР-2 выполняет важную функцию, так как он может деградировать коллаген IV типа, что приводит к стимулированию инвазии опухоли и метастазированию. Реакции ПЦР с обратной транскрипцией в амелобластомах и зубных фолликулах указывали на вклад высокой экспрессии ММР-2, TIMP-2 и ММР-14 в местные инвазивные характеристики амелобластомы. Поскольку уровни мРНК TIMP-2 и ММР-14 были значительно выше в рецидивирующих и твердых/мультикистозных тканях амелобластомы, чем в первичных и уникастозных тканях амелобластомы, соответственно, местная инвазивная способность амелобластомы может быть связана с экспрессией этих ММР [4]. Ингибирование активности ММР-2 с помощью siRNA (Small Interfering Ribonucleic Acid) или тканевого ингибитора ММР2 (TIMP-2) в клетках первичной амелобластомы подавляло местную инвазивность амелобластомы.

Молекулярные маркеры, участвующие в ремоделизации костей.

Количество цитокинов, таких как интерлейкин 1 α , интерлейкин 1 β , интерлейкин 6 и TNF α , обладают остеолитической активностью и способствуют инвазии амелобластомы в кость [1]. Наблюдается экспрессия белка, связанного с паратиреоидным гормоном (PTHrP - Parathyroid Hormone-related Protein), мРНК фактора дифференциации остеокластов (ODF - Osteoclast Differentiation Factor)/активатора рецептора ядерного фактора-каппа-лиганда (RANKL) и ингибирующего фактора остеокластогенеза (OCIF - Osteoclastogenesis inhibitory factor)/остеопротегерин (OPG - osteoprotegerin) во всех образцах амелобластомы.

У амелобластом РТНгР-реактивность в периферическом слое клеток (столбчатых и звёздчатых клетках) была сильнее, чем у центрально расположенных клеток, а кератинизирующие клетки показали повышенную реактивность РТНгР. ODF/RANKL и OCIF/OPG экспрессировали преимущественно в мезенхимальных клетках. Опухолевые клетки в плексиформных амелобластомах показали более высокую реактивность для РТНгР и ODF/RANK L, чем опухолевые клетки в фолликулярных амелобластомах [5].

Молекулярные маркеры, связанные с функцией стромальных клеток опухоли.

CD10 — это трансмембранный цинк-зависимый гликопротеин. Он функционирует как нейтральная эндопептидаза и является членом семейства металлопротеаз. CD10 (Cluster of differentiation 10) участвует в расщеплении и инактивации некоторых пептидных гормонов, важных для трансдукции сигнала. Он экспрессируется в карциноме желудка и почек и меланоме. Стромальная экспрессия CD 10 наблюдается в большинстве изученных рецидивирующих амелобластом. Таким образом, экспрессия CD10 является признаком, по которому возможно прогнозирование рецидива опухоли [4].

Несколько исследований показывают, что CD10 может быть хорошим маркером для дифференциации первичных опухолей и метастазов, и поэтому этот маркер также используется для оценки прогрессирования опухоли. Повышенная экспрессия CD10 указывает на плохой прогноз при многочисленных твердых опухолях, поскольку она связана с прогрессированием заболевания и метастатическим потенциалом (желудочная, поджелудочная железа, колоректальная опухоли и меланома, плоскоклеточные и базально-клеточные карциномы полости рта) [3].

Заключение. Развитие амелобластомы является совокупностью множества факторов и включает в себя многочисленные патофизиологические механизмы. Различные типы молекулярных структур и генетические мутации влияют на развитие одонтогенного эпителия. Так они могут стать причиной пролиферации и инвазии опухоли, что влечет за собой высокие риски рецидива и метастазирования, которые зависят от различных молекулярных процессов. Правильное понимание патогенеза, связанного с амелобластомой, поможет в разработке новых терапевтических подходов при лечении одонтогенных опухолей.

Список использованной литературы

1. Nagi R, Sahu S, Rakesh N. Molecular and genetic aspects in the etiopathogenesis of ameloblastoma: An update. J Oral Maxillofac Pathol. 2016 Sep-Dec;20(3):497-504. doi: 10.4103/0973-029X.190954. PMID: 27721617; PMCID: PMC5051300.
2. Gardner DG. Some current concepts on the pathology of ameloblastomas. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2014 Dec;82(6):660-9. doi: 10.1016/s1079-2104(96)80441-0. PMID: 8974139.

3. Jhamb T, Kramer JM. Molecular concepts in the pathogenesis of ameloblastoma: implications for therapeutics. *Exp Mol Pathol.* 2014 Dec;97(3):345-53. doi: 10.1016/j.yexmp.2014.09.001. Epub 2014 Sep 4. PMID: 25194300.
4. Gomes CC, Duarte AP, Diniz MG, Gomez RS. Review article: Current concepts of ameloblastoma pathogenesis. *J Oral Pathol Med.* 2010 Sep;39(8):585-91. doi: 10.1111/j.1600-0714.2010.00908.x. Epub 2010 Jul 2. PMID: 20618608.
5. Mamat Yusof MN, Ch'ng ES, Radhiah Abdul Rahman N. BRAF V600E Mutation in Ameloblastoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2022 Nov 14;14(22):5593. doi: 10.3390/cancers14225593. PMID: 36428683; PMCID: PMC9688909.
6. Panda, Abikshyeet & Mishra, Pallavi. (2015). Sonic Hedgehog Signalling Pathway and Ameloblastoma – A Review. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 9. ZE10 -13. 10.7860/JCDR/2015/15443.6750.

Валеева Р. Р., Валитова К. И., Неряхин А.Д., Зайнуллин А.А., Имаева А. К.
**АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ ПАТОЛОГИИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА
ПРИ ФАРМАКОПУНКТУРНОМ ПРИМЕНЕНИИ АЛЛОГЕННОГО
ДИСПЕРГИРОВАННОГО БИОМАТЕРИАЛА «АЛЛОПЛАНТ»**
Башкирский государственный медицинский университет, г.Уфа

Заболевания опорно-двигательной системы занимают 3 место по частоте встречаемости после заболеваний сердечно-сосудистой системы и автомобильных катастроф. В настоящее время при патологии позвоночника и суставов применяются различные методы лечения, включающие медикаментозную и хирургическую терапию. Из новых методов, внедренных в практику, стоит отметить фармакопунктуру с введением аллогенного диспергированного биоматериала. Целью исследования является определить структуру заболеваний опорно-двигательного аппарата по данным отделения восстановительной медицины. Анализ обращаемости больных показал, что причиной в большинстве случаев являются остеохондроз (в основном – поясничного отдела) и артроз. Преимущественно заболеваниями позвоночника и суставов страдают женщины пожилого возраста.

Ключевые слова: опорно-двигательный аппарат, диспергированный аллогенный материал, фармакопунктура.

Valeeva R.R., Valitova K.I., Nerykhin A.D., Zainullin A.A., Imaeva A.K.
**ANALYSIS OF THE STRUCTURE OF THE PATHOLOGY OF THE
MUSCULOSKELETAL SYSTEM IN PHARMACOPUNCTURE USE OF ALLOGENIC
DISPERSED BIOMATERIAL «ALLOPLANT»**
Bashkir State Medical University, Ufa

Diseases of the musculoskeletal system rank third in frequency of occurrence after diseases of the cardiovascular system and car accidents. Currently, various treatment methods are used for pathologies of the spine and joints, including drug and surgical therapy. Of the new methods introduced into practice, it is worth noting pharmacopuncture with the introduction of allogeneic dispersed biomaterial. The purpose of the study is to determine the structure of diseases of the musculoskeletal system according to the data of the Department of Rehabilitation Medicine. An analysis of patients' appealability showed that the cause in most cases is osteochondrosis (mainly of the lumbar region) and arthrosis. Elderly women are predominantly affected by diseases of the spine and joints.

Key words: musculoskeletal system, dispersed allogeneic material, pharmacopuncture.

Заболевания опорно-двигательной системы занимают 3 место по частоте встречаемости после заболеваний сердечно-сосудистой системы и автокатастроф. Среди патологии опорно-двигательной аппарата (ОДА) более всего распространены деформации позвоночника. По данным исследования «Глобальное время болезней» 2017 г., заболевания ОДА занимают 2 место в мире среди факторов, приводящих к инвалидности [3]. Статистика ВОЗ свидетельствует: различными болезнями костно-суставной системы страдает 80% населения, из которых большинство – люди трудоспособного возраста, от 30 до 50 лет [2]. В настоящее время до 50% всех хирургических вмешательств в стационарах выполняют по поводу протрузий и грыж поясничных межпозвоночных дисков, причем в последнее время отмечается тенденция к увеличению удельного веса оперативных

методов лечения данной патологии. Однако лечение заболеваний ОДА хирургическими методами не приводит к желаемому результату [8].

Дегенеративные-дистрофические заболевания (ДДЗ) поясничного отдела позвоночника и связанные с ними симптомы - важная проблема современной медицины, связанная с большим количеством пациентов трудоспособного, молодого возраста, часто с недостаточной эффективностью консервативной терапии, рецидивами болей после операции. В структуре заболеваемости остеохондроз поясничного отдела позвоночника составляет чуть более половины случаев среди взрослого населения РФ и занимает 1 место по числу дней временной нетрудоспособности. В группе заболеваний костно-суставной системы ДДЗ стоят на 1 месте, составляя до 41,1% случаев инвалидности [5]. Остеохондроз позвоночника выявляется в юношеском возрасте, а к 30 годам симптомы остеохондроза отмечаются у более чем 1% населения, также к 60 годам - более чем у 80% жителей Российской Федерации [6].

В настоящее время, при патологии позвоночника и суставов применяются различные методы лечения: санаторно-курортное, физиотерапевтическое, медикаментозное и хирургическое. Из новых методов, внедренных в практику, стоит отметить фармакопунктуру с введением аллогенного диспергированного биоматериала «Аллоплант» (ДБА). Технология Аллоплант®, разработана во Всероссийском центре глазной и пластической хирургии Башкирского государственного медицинского университета (БГМУ) (Патент РФ на изобретение №2189257, ТУ 9398-001-04537642-2011). К сожалению, данная методика ещё не включена в стандарты обязательного медицинского страхования и проводится на коммерческой основе. Неоспоримыми преимуществами методики является малоинвазивность, минимальная кратность для достижения клинического эффекта, а также отсутствие побочных эффектов. По данным исследователей [7], результатом применения фармакопунктуры ДБА пациентам с дорсопатией, является активация эндогенных репаративных процессов, нормализация иммунного статуса, уменьшение болевого синдрома. В результате применения аллогенных биоматериалов удастся избежать рубцевания и достичь полноценной регенерации тканей [9]. Зачастую метод фармакопунктуры, является наиболее доступным и эффективным при данных заболеваниях, в частности об этом свидетельствует количество обращений пациентов [4]. Данное положение дает возможность провести анализ структуры патологии опорно-двигательного аппарата среди пациентов, которым была проведена фармакопунктура аллогенным ДБА.

Цель исследования. Определить структуру заболеваний опорно-двигательного аппарата по данным отделения восстановительной медицины Всероссийского центра

глазной и пластической хирургии Башкирского государственного медицинского университета.

Материалы методы. Проведен анализ медицинских карт 245 пациентов с патологией опорно-двигательного аппарата, проходивших курсы лечения в отделении восстановительной медицины Всероссийского центра глазной и пластической хирургии БГМУ с 2018 по 2023 годы. Пациенты были распределены на группы с преобладанием патологии ОДА со стороны позвоночника (118 случаев) и суставов (127 пациента), которым проводилась фармакопунктура с введением лечебных доз ДБА. Лечение проводилось путем инъекций ДБА, разведенного в физиологическом растворе с получением суспензии, обеспечивающим непосредственное воздействие на пораженные ткани, а также послойное введение. Пациентам с патологией позвоночника проводилась фармакопунктура с введением ДБА в биологически активные точки, а также паравертебральные зоны. При патологии суставов суспензию ДБА вводили в биологически активные точки, параартикулярно, а также в полость сустава. Курс лечения составлял от 1 до 9 процедур введения 10–20 мл суспензии биоматериала с перерывом между процедурами около 8-12 дней. При изучении медицинских карт обращалось внимание на возраст, пол, характер патологии, количество проведенных процедур фармакопунктуры. Возрастной состав пролеченных пациентов был проанализирован в соответствии с классификацией, принятой ВОЗ [2].

Результаты исследования и обсуждение. При изучении 118 медицинских карт пациентов с патологией позвоночника, были выявлены следующие особенности. Чаще обращались люди пожилого возраста, от 60 до 74 лет - около 37%. Чуть меньше, 34%, составили пациенты среднего возраста - 45-59 лет (рис.1).

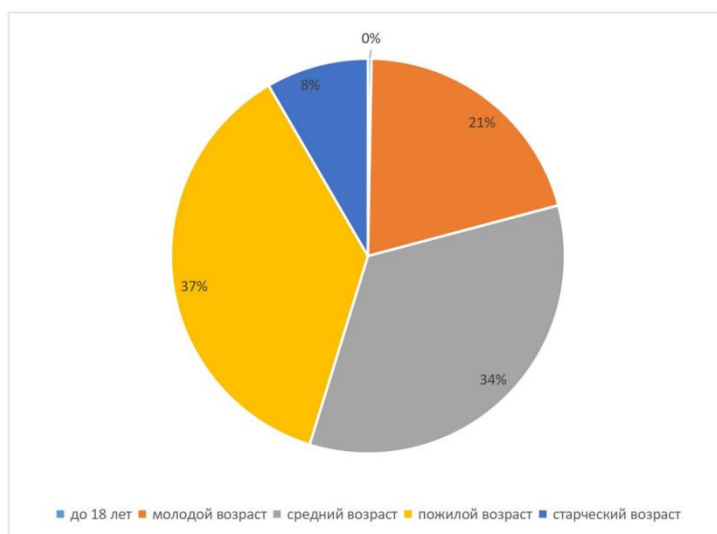


Рисунок 1. Возрастной состав пациентов с патологией позвоночника

При изучении половой принадлежности пациентов, было выявлено преобладание среди обратившихся женщин (55%). Возможно, это связано с довольно ранним развитием остеопороза у женского пола, либо более ответственным отношением к собственному здоровью, интересом к новым методикам лечения. В структуре особенностей течения остеохондроза были выделены остеохондроз различных отделов позвоночного столба, сколиоз, грыжи различной локализации, протрузии и спондилезы (рис.2).

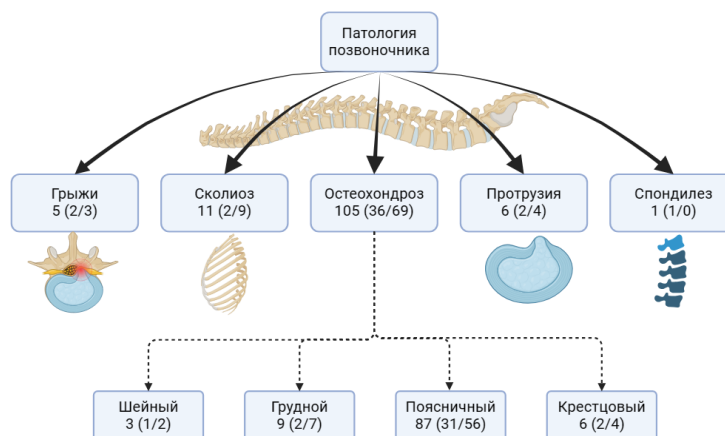


Рисунок 2. Распределение пациентов с патологией позвоночника по нозологическим формам. В скобках указано количество случаев у мужчин и женщин

Как видно из рисунка 3, большая часть обратившихся ограничилась одним курсом, лишь немногие проходили повторные курсы фармакопунктуры.

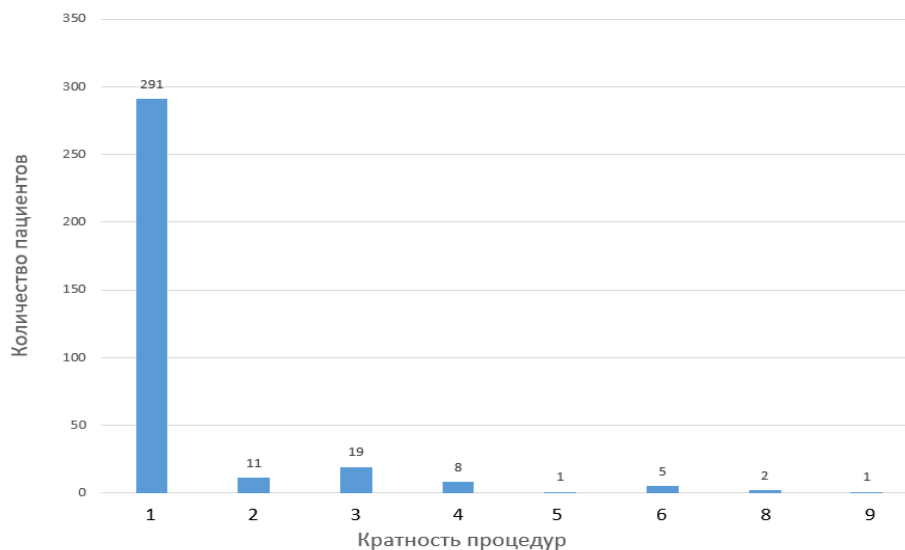


Рисунок 3. Количество пациентов и кратность проведенных процедур фармакопунктуры.

Необходимость повторных курсов лечения, скорее всего связана с отсутствием у части пациентов желаемого эффекта от однократной процедуры. Кроме того, некоторым пациентам с более выраженной патологией повторные курсы назначались в качестве поддерживающей терапии.

Изучение 245 медицинских карт пациентов с заболеваниями суставов выявило в их группе наличие ДДЗ (артроз) коленного, плечевого, тазобедренного составов, суставов кистей, в том числе полиартроз, периартрит (менисцит, поражение сухожилия надостной мышцы), некроз суставных поверхностей, ревматоидный артрит, контрактуры (рис. 4). Нередко отмечали сочетанное поражение нескольких суставов. Распределение по возрасту выявило, что 90% обратившихся пациентов были пожилого и среднего возраста (от 45 до 74 лет).

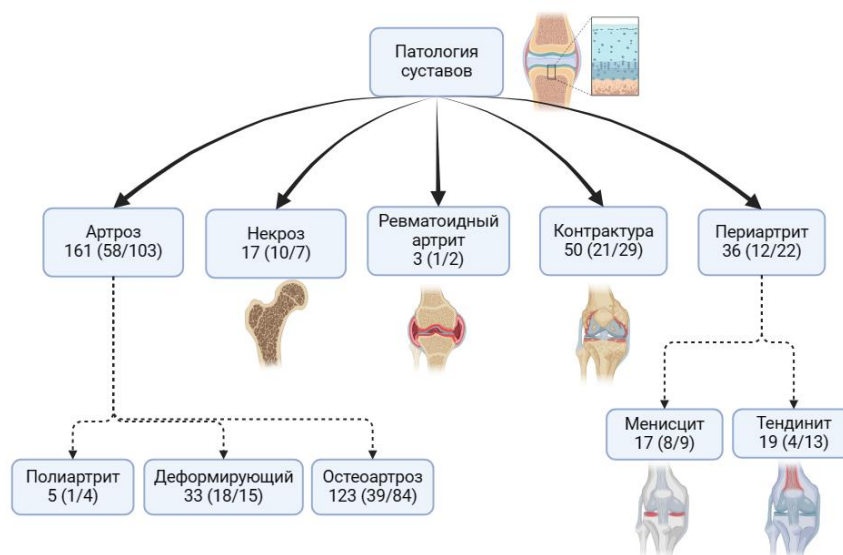


Рисунок 4. Распределение пациентов с патологией суставов по нозологическим формам. В скобках указано количество случаев у мужчин и женщин

Из всех обратившихся с патологией суставов 63% составили женщины, что совпадает с данными анализа структуры группы с патологией позвоночника. Возможно, причины такого распределения пациентов аналогичны предыдущей группе. Согласно данным литературы [1], болезни составов, как проявления аутоиммунной патологии, чаще встречаются среди женщин.

Анализ количества повторных сеансов фармакопунктуры с введением лечебных доз аллогенного ДБА при патологии суставов показал, что количество повторных сеансов после первого применения составляет 80%. Кроме того, в большинстве случаев (75%) исследуемым пациентам с патологией суставов было введено от 1 до 4 флаконов на курс,

что также свидетельствует о небольшом количестве необходимых доз ДБА для достижения необходимого терапевтического эффекта.

Заключение и выводы. Таким образом, анализ обращаемости больных в отделение восстановительной медицины Всероссийского центра глазной и пластической хирургии БГМУ для проведения фармакопунктуры показал, что причиной в большинстве случаев являются наиболее развитые стадии патологии позвоночника и суставов. Большую часть пациентов с поражением позвоночника составили страдающие остеохондрозом (в основном – поясничного отдела) [10], а меньшую – спондилезом. Среди пациентов с патологией суставов преобладают больные с артрозом. Преимущественно заболеваниями позвоночника и суставов страдают женщины пожилого возраста. Несмотря на небольшое количество процедур и малоинвазивную методику, большинство пациентов отмечало положительный эффект. Части из них проводились повторные сеансы лечения. Полученные данные свидетельствуют об актуальности внедрения новых методик лечения в довольно широкий пласт населения с распространенными заболеваниями опорно-двигательного аппарата.

Список использованной литературы

1. Авдеева М.В. Факторы риска развития и прогрессирования дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника по результатам скринингового обследования жителей Санкт-Петербурга / Ю.А. Кренева, В.П. Панов, В.Н. Филаов, А.В. Мельцев, Л.А. Карасаевас // «Анализ риска здоровью». 2019. №1. С.125-134.
2. Всемирная организация здравоохранения: Заболевания опорно-двигательного аппарата, 2021 URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/musculoskeletal-conditions>
3. Глобальное бремя болезней (Global Burden of Disease): порождение доказательств направление политики — региональное издание для Европы и Центральной Азии. Seattle, W.A.: ИММЕ, 2013. URL:https://www.healthdata.org/sites/default/files/files/policy_report/2013/WB_EuropeCentralAsia/ИММЕ_GBD_WorldBank_EuropeCentralAsia_FullReport_RUSSIAN.pdf
4. Зюлькина Л.А., Булкина Н.В., Иванов П.В., Аведова Д.Ю., Камышов С.С. ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ КСЕНОГЕННЫХ ГУБЧАТЫХ КОСТНЫХ БЛОКОВ В АМБУЛАТОРНОЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ // Медицинский вестник Башкортостана. 2021. №2 (92). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-ispolzovaniya-otechestvennyh-ksenogennyh-gubchatyh-kostnyh-blokov-v-ambulatornoy-stomatologicheskoy-praktike>
5. Мирхайдаров, Р.Ш. Клиническая эффективность диспергированного биоматериала «Аллоплант» при лечении дорсопатии пояснично-крестцового отдела позвоночника у больных пожилого возраста // «Клиническая геронтология». 2003. № 3-4. С.54-57.
6. Мусина Л.А., Муслимов С.А., Лебедева А.И., Зыков О.В. Роль макрофагов в регенерации соединительной ткани при имплантации биоматериалов // «Актуальные вопросы патологии». – Здравоохранение Башкортостана. 2004. № 4. С.146-149.
7. Нурланова З.А., Заболеваемость дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника среди медицинских работников / З.А. Нурланова, Г.К. Каусова, А.М. Ауезова // Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2020. №3. С. 462-465.

8. Кабычкин А.Е. Современные методы лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата в амбулаторной практике/ А.Е. Кабычкин, А.Ю. Груздева, Н.А. Бочкарёва // «Доктор.Ру» . 2012. №10. С. 43-45.

9. Чертков А.К. Лечение остеохондроза поясничного отдела позвоночника протезированием межпозвоночных дисков функциональными эндопротезами / А.К. Чертков, С.М. Кутепов, В.А. Мухочев // Травматол. и ортопед. России. 2000. №3. С. 58-62.

10. Яруллина И.Х., Садыкова Г.А. ЛУЧЕВЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ БОЛЯХ В ПОЗВОНОЧНИКЕ // Медицинский вестник Башкортостана. 2021. №2 (92).
URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/luchevye-metody-issledovaniya-pri-bolyah-v-razvonochnike>

УДК 614

Валиуллина Л.И., Даутбаев Д.Г.

**УРОВЕНЬ И ДИНАМИКА ОБЩЕЙ И ПЕРВИЧНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ
БОЛЕЗНЯМИ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ
Г.УФЫ ЗА 2011—2021 ГГ.**

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

В статье изучена динамика общей и первичной заболеваемости взрослого населения г. Уфы по болезням гепатобилиарной системы с 2011 по 2021 гг. Установлено, что уровень общей и первичной заболеваемости взрослого населения болезнями желчного пузыря и желчевыводящих путей за исследуемый период вырос более чем на треть. При этом уровень первичной заболеваемости болезнями печени незначительно повысился, а уровень общей заболеваемости снизился на 15,1%. В структуре болезней органов пищеварения удельный вес болезней желчного пузыря и желчевыводящих путей и болезней печени значительно снизился. Несмотря на это, доля фиброзов и циррозов печени в общей и первичной заболеваемости с 2011 по 2021 год возросла в 2 раза.

Ключевые слова: уровень, динамика, заболеваемость, болезни органов пищеварения, болезни гепатобилиарной системы.

Valiullina L.I., Dautbaev D.G.

**THE LEVEL AND DYNAMICS OF THE GENERAL AND PRIMARY
MORBIDITY OF DISEASES OF THE HEPATOBILIARY SYSTEM OF THE ADULT
POPULATION OF UFA IN 2011-2021.**

Bashkir State Medical University, Ufa

The article studies the dynamics of the general and primary morbidity of the adult population of Ufa for diseases of the hepatobiliary system from 2011 to 2021. It was found that the level of general and primary morbidity of the adult population with diseases of the gallbladder and biliary tract increased by more than a third during the study period. At the same time, the level of primary incidence of liver diseases increased slightly, and the level of general morbidity decreased by 15.1%. In the structure of digestive diseases, the proportion of gallbladder and biliary tract diseases and liver diseases has significantly decreased. Despite this, the share of liver fibrosis and cirrhosis in the general and primary morbidity increased by 2 times from 2011 to 2021.

Key words: level, dynamics, morbidity, diseases of the digestive system, diseases of the hepatobiliary system.

Актуальность. Во всем мире ежегодно увеличивается количество людей, страдающих заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и гепатобилиарной системы (ГБС), что является актуальной проблемой не только для практикующих врачей, но и для организаторов здравоохранения. В течение последних двух десятилетий первичная заболеваемость болезнями органов пищеварения (БОП) остается на высоком уровне [2, 6, 8]. При этом дети и подростки за последнее десятилетие начали болеть в 3 раза чаще, что и определяет высокую распространенность БОП как среди детей, так и среди взрослых в будущем [3]. Своевременная диагностика и лечение функциональных заболеваний желчного пузыря (ЖП) и сфинктера Одди (СО) является чрезвычайно актуальной задачей современной гастроэнтерологии, так как эта группа

патологий поражает преимущественно лиц трудоспособного возраста [1]. Нельзя не отметить, что желчекаменная болезнь (ЖКБ) и функциональные заболевания ЖП и СО – наиболее часто встречающиеся в клинической практике заболевания гепатобилиарной системы. Они занимают 3 место в структуре всех болезней органов пищеварения [5]. Пациенты с болезнями гепатобилиарной системы (ГБС) имеют множество факторов риска развития других хронических неинфекционных заболеваний [7].

Цель работы. Изучить уровень и динамику общей и первичной заболеваемости гепатобилиарной системы (ГБС) взрослого населения г. Уфы за 2011—2021 гг.

Материалы и методы. В качестве источника данных о заболеваемости использовались ежегодные сборники Медицинского информационно-аналитического центра Республики Башкортостан с 2011 по 2021 год. В сборниках были приведены данные об уровне и динамике общей и первичной заболеваемости БП, в том числе фиброзов и циррозов печени, болезней ЖП и ЖВП. Произведены расчеты долей заболеваемости БП, ЖП и ЖВП в структуре заболеваемости БОП, были рассчитаны показатели динамического ряда. Статистическая обработка данных была проведена в программе Excel 2007.

Результаты и обсуждение. ГБС — представлена паренхиматозной частью (гепатоциты печени), желчными протоками (внутри - и внепеченочные), желчным пузырем и сфинктерной частью. Этот содружественный механизм в патологических условиях может нарушаться, что ведет к неминуемой перестройке метаболизма, который приведет к дальнейшим нарушениям не только пищеварительной, но и иммунной, кровеносной и других систем. [4]. В структуру гепатобилиарной патологии (ГБП) входят болезни печени (БП), в том числе фиброзы и циррозы печени, болезни ЖП, ЖВП. Диагностика заболеваний ГБС включает активное обращение пациентов к врачу с характерными жалобами и пассивное выявление заболеваний во время медицинских осмотров или обследований по поводу других патологий, так как некоторые нозологические формы поражения носят бессимптомный характер течения.

Нами было определено, что по частоте распространенности заболеваний ГБС преобладали болезни ЖП и желчных протоков - в 5,5 раза чаще, чем БП. При изучении динамики уровня заболеваемости ЖП и ЖВП, нами было установлено, что с 2011 до 2021 гг. уровень первичной заболеваемости снизился на 34,4% (с 444,2 до 291,3 на 100 тыс. населения), а общей на 36,3% (с 3309,9 до 2106,7 на 100 тыс. населения) (рисунок 1 и 2).

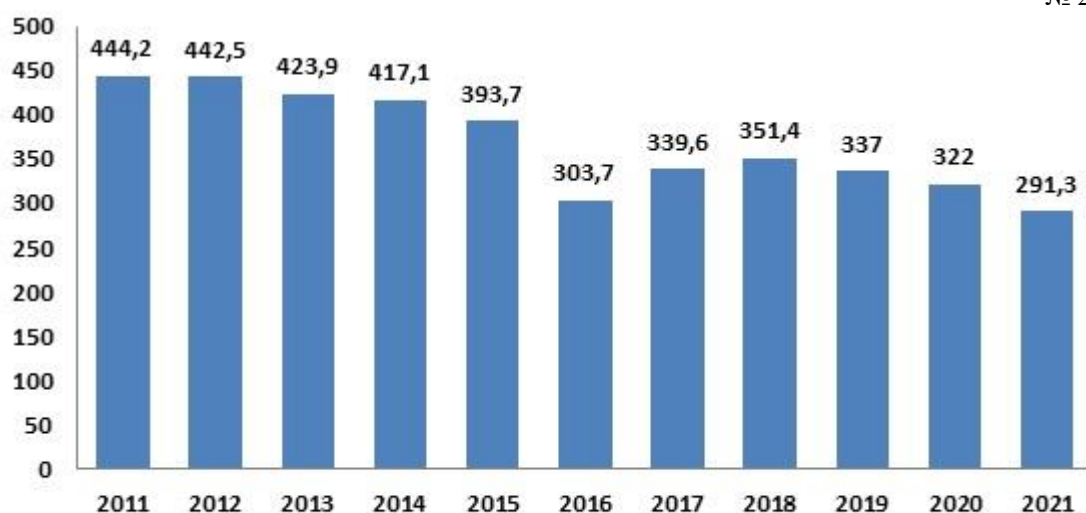


Рисунок 1. Динамика первичной заболеваемости болезнями ЖП и ЖВП в Республике Башкортостан за 2011-2021 гг., на 100 тыс. населения

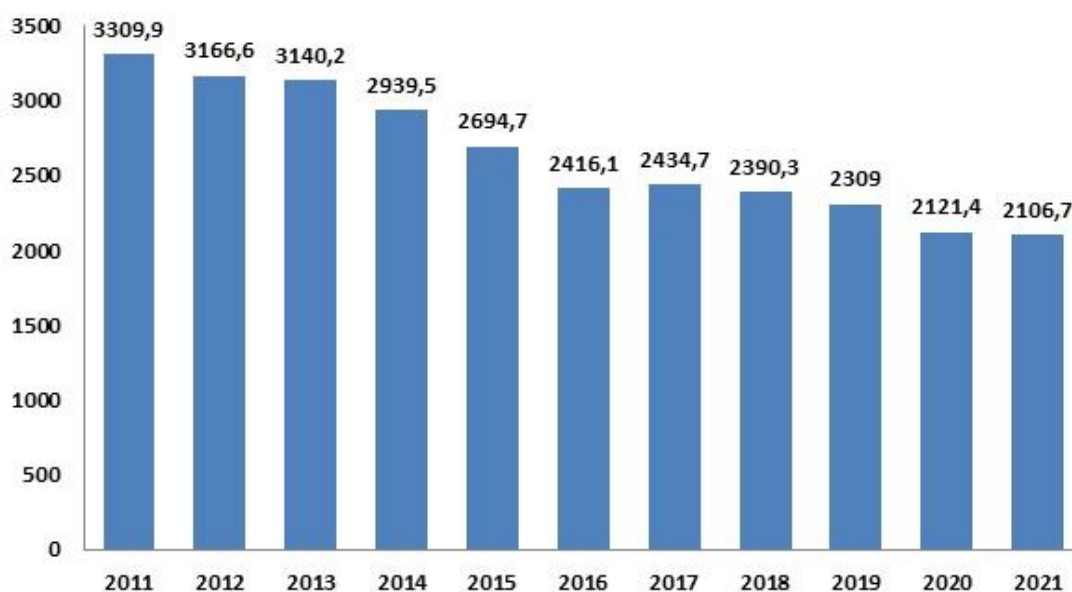


Рисунок 2. Динамика общей заболеваемости болезнями ЖП и ЖВП в Республике Башкортостан за 2011-2021 гг., на 100 тыс. населения

Удельный вес данных заболеваний в структуре БОП за изучаемый период тоже изменился. Их доля в структуре первичной заболеваемости БОП с 2011 по 2021 год снизилась с 14,3% до 8,7%, а в общей снизилась с 22% до 12,6%. Указанное снижение заболеваемости было неравномерным. Так с 2011 по 2016 год наблюдалось снижение доли болезней ЖП и ЖВП в структуре БОП до 7,0%, а с 2016 по 2020 рост до 9,3% (таблица 1).

Доля болезней ЖП и ЖВП в структуре общей и первичной заболеваемости БОП в Республике Башкортостан за 2011-2021 гг., %

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Доля болезней ЖП и ЖВП в первичной заболеваемости ОП	14,3	14,3	13,8	10,1	9,1	7,0	7,9	7,9	8,0	9,3	8,7
Доля болезней ЖП и ЖВП в общей заболеваемости ОП	22,0	20,1	20,6	17,4	16,6	14,7	14,0	13,0	12,7	12,8	12,6

Можно предположить, что снижение заболеваемости болезнями ЖП и ЖВП связано с внедрением приоритетного проекта «Здоровье» - программы по повышению качества медицинской помощи и национального проекта «Здравоохранение», а также входящих в его состав федеральных проектов.

При изучении динамики первичной заболеваемости БП нами было установлено, что с 2011 по 2021 год его уровень повысился на 8,6% (с 62,4 до 68,3 на 100 тыс. населения), при этом за данный период уровень общей заболеваемости снизился на 15,1% (с 450,6 до 382,6 на 100 тыс. населения) (рисунок 3 и 4).

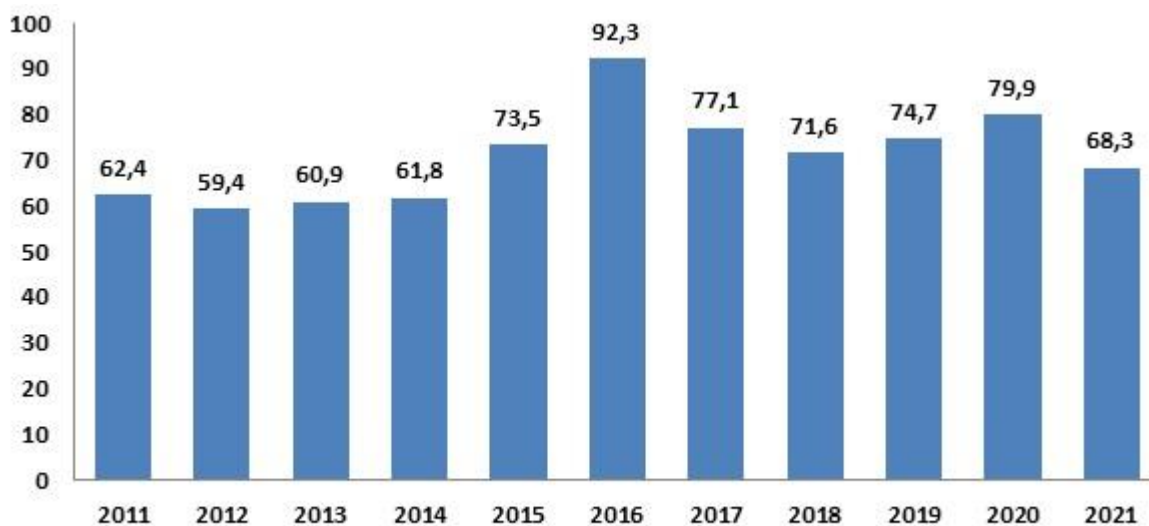


Рисунок 3. Динамика первичной заболеваемости болезнями печени за 2011-2021 гг., на 100 тыс. населения

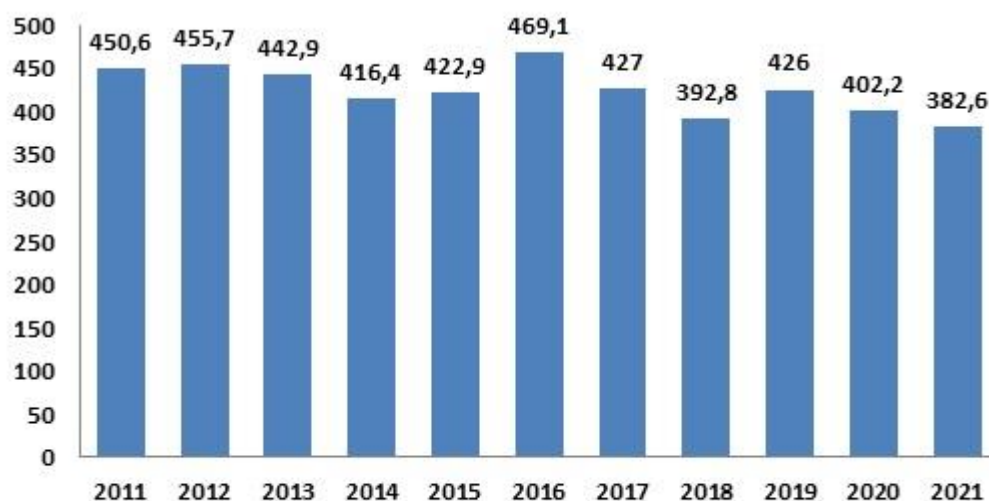


Рисунок 4. Динамика общей заболеваемости болезнями печени за 2011-2021 гг., на 100 тыс. населения

С 2011 по 2020 год доля БП в структуре первичной заболеваемости не изменилась и осталась на уровне 2,0%, а в структуре общей снизилась с 3,0% до 2,3%. При этом с 2011 по 2014 год установлено снижение доли БП в структуре первичных БОП до 1,5%, а с 2014 по 2021 был установлен рост с 1,5% до 2,0% (таблица 2).

Таблица 2

Доля БП в структуре общей и первичной заболеваемости БОП в Республике Башкортостан за 2011-2021 гг., %

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Доля БП в первичной заболеваемости ОП	2,0	1,9	2,0	1,5	1,7	2,1	1,8	1,6	1,8	2,3	2,0
Доля БП в общей заболеваемости ОП	3,0	2,9	2,9	2,5	2,6	2,9	2,4	2,1	2,3	2,4	2,3

Отдельно нами была изучена динамика заболеваемости фиброзами и циррозами печени. Она являются частью заболеваемости БП, но при этом имеют большое медико-социальное значение. Так как фиброзы и циррозы печени часто развиваются на последних стадиях хронических болезней печени, уровень и динамика их заболеваемости могут косвенно показать качество лечения больных с БП. Нами было установлено, что уровень первичной заболеваемости фиброзами и циррозами печени с 2011 по 2016 повысился на 51,8% (с 13,4 до 27,8 на 100 тыс. населения), а с 2016 по 2020 год снизился на 18,7% (с

27,8 до 22,6 на 100 тыс. населения), в 2021 году вновь наблюдался рост на 20,7% (до 28,5 на 100 тыс. населения). Уровень общей заболеваемости фиброзами и циррозами печени с 2011 по 2021 гг. увеличился на 37,7% (с 70,2 до 112,6 на 100 тыс. населения). Изменился удельный вес фиброзов и циррозов печени в структуре заболеваний БП. Их доля в первичной заболеваемости с 2011 по 2021 гг. повысилась с 21,5% до 41,7%, с небольшим спадом в 2020 году до 28,3%. Доля фиброзов и циррозов печени в общей заболеваемости с 2011 по 2021 год тоже возросла с 15,6% до 29,4% (таблица 3).

Таблица 3

Доля фиброзов и циррозов печени в структуре общей и первичной заболеваемости болезнью печени в Республике Башкортостан за 2011-2021 гг., %

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Доля фиброза и цирроза печени в первичной заболеваемости ОП	21,5	23,6	21,3	29,8	31,0	30,1	32,3	30,2	30,7	28,3	41,7
Доля фиброза и цирроза печени в общей заболеваемости ОП	15,6	17,6	17,4	23,5	24,6	20,8	23,6	26,2	26,2	27,7	29,4

Выводы.

1. Наблюдается увеличение уровня общей и первичной заболеваемости взрослого населения болезнями ЖП и ЖВП с 2011 по 2021 год на 34,4% и 36,3% соответственно.

2. С 2011 по 2021 год установлено повышение уровня первичной заболеваемости БП на 8,6% и снижение общей заболеваемости на 15,1%.

3. В структуре БОП с 2011 по 2021 год удельный вес БП снизился в первичной заболеваемости с 14,3% до 8,7%, в общей заболеваемости с 22% до 12,6%. Удельный вес болезней ЖП и ЖВП в первичной заболеваемости снизился с 14,3% до 8,7%, а в общей снизился с 22% до 12,6%. С 2011 по 2016 год наблюдалось снижение их доли в структуре до 7,0%, а с 2016 по 2020 повышение до 9,3%.

4. Уровень первичной заболеваемости фиброзов и циррозов печени с 2011 по 2016 повысился на 51,8%, а с 2016 по 2020 год снизился на 18,7%, в 2021 году вновь установлен рост на 20,7%. Уровень общей заболеваемости фиброзами и циррозами печени

с 2011 по 2021 гг. увеличился на 37,7%. Доля фиброзов и циррозов печени в общей и первичной заболеваемости с 2011 по 2021 год возросла в 2 раза, достигнув 41,7% и 29,4%.

Список использованной литературы

1. Алексеенко С.Н. Профилактика заболеваний: учеб. пособие для студентов вузов / С.Н. Алексеенко, Е.В. Дробот // М.: Изд. дом Акад. естествознания, 2015. С. 292-316.
2. Барановский А.Ю. Показатели заболеваемости и смертности от болезней органов пищеварения в СЗФО России и меры, принимаемые по их снижению / Барановский А.Ю., Беляев А.М., Кондрашина Э.А. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019. №29 (1). С. 36–46. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-36-46
3. Дичева Д.Т. Функциональные заболевания билиарной системы: современные критерии диагностики и принципы фармакотерапии. / Дичева Д.Т., Гончаренко А.Ю., Заборовский А.В. // Медицинский совет. 2020. С. 116-123.
4. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. – М.: Издат. дом «М-Вести», 2005. – 536 с.
5. Ивашкин В.Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. / Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О., и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018. С. 63–80. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80
6. Князев О.В. Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника / Князев О.В., Шкурко Т.В., Каграманова А.В. и др. // Современное состояние проблемы (обзор литературы). Доказательная гастроэнтерология. 2020 №9 (2). С. 66-73.
7. Лукашевич А.П. Прогнозирование развития желчнокаменной болезни у пациентов с патологией гепатобилиарной системы / Лукашевич А.П., Сучкова Е.В., Хохлачева Н.А., Горбунов А.Ю. // Практическая медицина. 2015. №7 (92). С. 115-119.
8. Порецкова Г.Ю. Эпидемиологический анализ заболеваемости подростков городского округа Самара. / Порецкова Г.Ю. // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2014. №16 (5-2). С. 934-939.

Сведения об авторах статьи:

Валиуллина Лилия Альбертовна – студент 5 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3. e-mail: valiullina.liliya01@mail.ru

Даутбаев Данис Галимьянович – ассистент кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения с курсом ИДПО ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3. e-mail: Danis.dautbaev@mail.ru

УДК 616-092:578.834.1

Виноградова О.В., Демидов В.О., Бугаков А.С., Перунов Д.А.

РОЛЬ COVID-19 В РАЗВИТИИ ДИСГЕВЗИИ

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург,
Россия

Пандемия COVID-19, которая началась в Китае в декабре 2019 года, оказала серьезные последствия не только на социальные, экономические аспекты, но и здоровье людей [12,18]. У пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, может отмечаться ряд различных нарушений, в том числе в полости рта. Значимое число пациентов отмечают нарушения вкуса, которые обозначаются термином дисгевзия. Развитие расстройства вкуса может быть обусловлено несколькими механизмами: дисбаланс ангиотензинпревращающего фермента 2 и ангиотензин 1-7; проникновение SARS-CoV-2 в ЦНС; выброс избыточного количества цитокинов, в особенности IL6; повреждение слюнных желёз и их протоков при связывании с рецептором ACE2; снижение сиаловой кислоты в слюне. Основываясь на патогенезе дисгевзии возможно выявление новых методов диагностики, подходов в лечении пациентов с COVID-19 и новых вирусов с подобными механизмами повреждения организма.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, дисгевзия, механизм, ACE2.

Vinogradova O.V., Demidov V.O., Bugakov A.S., Perunov D.A.

THE ROLE OF COVID-19 IN THE DEVELOPMENT OF DYSGEUSIA

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ural State Medical University», Ekaterinburg, Russia

The COVID-19 pandemic that started in China in December 2019 has had serious consequences not only on social, economic aspects but also on human health. Patients infected with SARS-CoV-2 may experience a number of different disorders, including oral disorders. A significant number of patients report taste disorders, which are referred to by the term dysgeusia. Several mechanisms may contribute to the development of taste disorders: imbalance of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin 1-7; penetration of SARS-CoV-2 into the CNS; release of excessive amounts of cytokines, especially IL6; damage to the salivary glands and their ducts by binding to the ACE2 receptor; and decreased sialic acid in saliva. Based on the pathogenesis of dysgeusia, it is possible to identify new diagnostic methods, approaches in the treatment of patients with COVID-19 and new viruses with similar mechanisms of damage to the body.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, dysgeusia, mechanism, ACE2.

Введение. От начала пандемии SARS-CoV-2 вызвал более 704 миллионов подтвержденных случаев COVID-19 во всем мире, что привело к 7,0 миллионам смертей по статистике на март 2024 года. Было выявлено множество различных штаммов вируса согласно классификации Всемирной организации здравоохранения: альфа, бета, дельта и др. Они различались степенью патогенности, тяжестью течения заболеваний и последующими осложнениями. Клинически COVID-19 часто проявляется тяжёлым респираторным синдромом, из-за чего у пациентов часто возникают осложнения со стороны сердца, легких, мозга, почек, сосудов и других жизненно важных систем и органов человека.

Помимо этого, пациенты с COVID-19 отмечают различные изменения в полости рта такие как дисгевзия, ксеростомия, хейлит, стоматит, кандидоз [10]. Преобладающую же часть поражений составляет дисгевзия.

Цель данного обзора является рассмотрение различных механизмов развития дисгевзии у пациентов с COVID-19.

Материалы и методы исследования. Проведен поиск литературы и научных публикаций, посвященных формированию дисгевзии при SARS-CoV-2 в базах данных PubMed, eLibrary, Google Scholar, ScienceDirect, КиберЛенинка.

Результаты исследования и их обсуждение.

Дисгевзия — это собирательное понятие, которое определяет все типы нарушений вкусовых ощущений как качественных, так и количественных. Количественные вкусовые ощущения включают в себя агевзию, которая приводит к полной потере вкуса, и гипогевзию - к частичному снижению способности ощущать вкус.

К качественным расстройствам вкуса относятся парагевзия и фантогевзия, которые вызывают искажения или галлюцинации вкусовых ощущений при наличии или отсутствии внешних раздражителей [26].

Существует множество различных описанных механизмов, в результате которых COVID-19 вызывает дисгевзию.

Молекулярный механизм (прямое повреждение вкусовых рецепторов).

Многие авторы полагают, что в основе развития дисгевзии лежит повреждение вкусовых рецепторов с воспалением слизистой оболочки полости рта. Вкусовая чувствительность возникает у человека из-за взаимодействия растворенных веществ с рецепторами в полости рта. Эти рецепторы на языке образуют различные зоны, отвечающие за восприятие вкусов: соленого, сладкого, кислого или горького. Помимо обычных рецепторов имеется ангиотензинпревращающий фермент II типа (АПФ2, англ. ACE2), который прикреплен к клеточной мембране эпителиальных клеток. Этот рецептор можно встретить на буккальных и десневых тканях, но количество их меньше, чем на языке [28].

При инфицировании человека SARS-CoV-2 проникает в клетки-мишени, имеющие рецептор ACE2 [9,17,41]. Происходит связывание спайкового гликопротеина (состоит из субъединиц S1 - определяет тропизм специфического рецептора и S2 - участвует в процессе слияния клеточной и вирусной мембран) вирусной оболочки с этим рецептором [23,36]. Процесс связывания возникает за счёт расщепления вирусных субъединиц под воздействием трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2), которая схожа с рецептором АПФ2 и находится рядом [3,34].

Ангиотензинпревращающий фермент 2 отвечает за превращение провоспалительного ангиотензина II (Ang II) в противовоспалительный ангиотензин 1-7 [5,20,32]. Ang II вызывает сужение сосудов, воспаление, фиброз и окислительный стресс при отсутствии аналога - ангиотензина 1-7. За счёт связывания вируса с ACE2 происходит снижение этого рецептора на клеточной мембране. Это ведёт к уменьшению ангиотензина 1-7 и одновременно к повышению провоспалительного ангиотензина II [19,21,31]. Этот дисбаланс в системе РААС может вызывать не только острый респираторный дистресс-синдром, но и усиление воспаления в полости рта и повреждение вкусовых рецепторов. В результате чего формируется дисгевзия [30].

Нейронный механизм (Нейротропизм).

SARS-CoV-2 является нейротропным [4]. Нейротропизм — это повышение биохимических механизмов, которые способствуют внедрению, размножению и поражению нейрональных клеток определёнными штаммами вирусов. Кроме того, нейроинвазивные свойства при COVID-19 отмечаются в нервах, отвечающих за обоняние и вкус [42].

SARS-CoV-2 может достичь ЦНС различными путями:

1. Вирус может напрямую проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) за счёт наличия рецептора ACE2 на эндотелиальных клетках микрососудов головного мозга. Это приводит к массовому инфицированию клеток нервной ткани: астроциты, микроглиальные клетки [7,25,39].

2. Белок S (спайковый белок) вируса может вызывать воспалительную реакцию эндотелиальных клеток в микроциркуляторном русле, что ведёт к изменению функции ГЭБ и проникновению в ЦНС. В дальнейшем он может взаимодействовать с нейронами, астроцитами, олигодендроцитами, которые экспрессируют рецепторы ACE2 [6,22].

3. Вирус первоначально инфицирует периферические нейроны, используя клеточный механизм активного транспорта. Впоследствии проникновение и распространение в ЦНС осуществляется за счёт механизма, который получил название “троянский конь” [11]. Спайк-гликопротеин SARS-CoV-2 связывается с клеточными мембранами клеток-мишеней, которые имеют CD4-рецепторы: макрофаги, эндотелий капилляров [15]. В этих клетках вирус вызывает экспрессию рецептора ACE2. За счёт заражённых клеток-мишеней происходит проникновение в ГЭБ, вирус начинает реплицироваться в микроглиях и нейронах, что ведёт к повреждению барьера. Инфицированные микроглиальные клетки образуют низкомолекулярные пептиды, которые оказывают токсическое действие на астроциты. Это приводит к избыточному накоплению глутамата в экстрацеллюлярном пространстве с развитием глутаматной

эксайтотоксичности с последующей гибелью нейронов. Эти процессы происходят на фоне нарушения ауторегуляции мозгового кровотока, нарушения микроциркуляции, вазоспазма, усиления агрегации тромбоцитов и формирования внутрисосудистого стаза.

После достижения SARS-CoV-2 ЦНС происходит повреждение нейронов, которые участвуют в проведении импульсов на разных уровнях для распознавания вкуса: нейроны таламуса (вентролатеральные ядра), нейроны продолговатого мозга (ядра одиночного тракта), нейроны черепных нервов (лицевого, языкоглоточного и блуждающего) [35].

Есть также предположение о вовлечении перицита в развитии дисгевзии у человека. Перициты — это клетки, расположенные на внешней поверхности капиллярных сосудов и составляющие ГЭБ. Коронавирус заражает перициты за счет высокой экспрессии рецептора ACE 2 и тем самым дестабилизирует барьер, что приводит к проникновению возбудителя в организм [24,40].

Стоит также отметить важность наличия цитокинового шторма при гиперреакции организма на вирус SARS-CoV-2. Развитие реакции сопровождается высвобождением большого количества провоспалительных цитокинов (IL6, IL-12, IL-15, IFN- γ , TNF- α). Они увеличивают проницаемость сосудов в ЦНС и вызывают нарушение свертываемости крови с образованием микротромбов, тем самым облегчая проникновение SARS-CoV-2 через ГЭБ в мозг [2,16].

Провоспалительные цитокины.

При внедрении SARS-COV-2 в эпителиальные клетки происходит активация защитной реакции организма, сопровождающаяся выбросом цитокинов, таких как TNF- α , IFN- γ и IL-6 и других [8,38]. При выбросе огромного количества цитокинов происходит развитие дисгевзии из-за влияния на хеморецепторы сосочков языка, эпителиальные клетки слизистых оболочек полости рта.

В норме средняя продолжительность жизни вкусовых рецепторов составляет 10 дней, они непрерывно обновляются за счет популяции стволовых клеток эпителия полости рта. Из-за огромного количества цитокинов возникает воспалительная реакция, которая препятствует пролиферации стволовых клеток. Одновременно происходит сокращение продолжительности жизни зрелых клеток вкусовой почки за счет активации апоптотического пути [30].

В конечном итоге по афферентным волокнам вирус может достигнуть коры височных долей и ствола мозга. За счёт IL6 SARS-COV-2 воздействует на терморегуляторный центр гипоталамуса, который может повлиять на таламус, где проходят как вкусовые, так и обонятельные пути.

Стоит отметить, что важным патофизиологическим механизмом повреждения различных органов и систем, включая язык, при COVID-19 является развитие мощного окислительного стресса, который напрямую связан с цитокиновым штормом. Связь эта проявляется в развитии воспалительного ответа. Провоспалительные цитокины и окислительный стресс имеют общие пути передачи сигналов, которые приводят к усилению воспалительного каскада в основном через активацию митоген-активированной протеинкиназы (МАРК) и ядерного фактора каппаВ (NF-каппаВ). Кроме того, провоспалительные цитокины и окислительный стресс участвуют в создании порочного круга: окислительный стресс вызывает повышение количества провоспалительных цитокинов, а они в свою очередь усугубляют окислительный стресс. Это приводит к усилению неконтролируемого воспалительного каскада, что повышает повреждающее действие SARS-COV-2 [14].

Слюна и слюнные железы.

Слюна — это сложная по составу смесь секрета многочисленных мелких слюнных желёз, а также трёх пар крупных слюнных желёз, которые находятся вне полости рта. Слюна действует как растворитель для химических веществ, входящих в состав пищи, а также регулирует состояние вкусовых рецепторов. Поэтому изменения количества и качества слюны из-за COVID-19 могут привести к заболеваниям полости рта, в особенности дисгевзии.

На эпителиальных клетках слюнных желёз имеется рецептор ACE2, который является мишенью для SARS-CoV-2. Связывание вируса с этим рецептором вызывает воспалительную реакцию, которая приводит к повреждению желёз и их протоков [13]. Дефект слюнных желёз из-за воспаления приводит к нарушению количественного и качественного состава слюны [29]. Также при повреждении желёз и их протоков у больных возникает сухость в ротовой полости (ксеростомия), которая способствует изменению вкуса и появлению симптомов дисгевзии.

Стоит также отметить, что у тех людей, кто страдает гипосаливацией повышенный риск заражения COVID-19, так как нарушается секреция антимикробных белков и пептидов (слюнные цистатины: цистатин С, D) [27].

Сиаловая кислота.

Муцин слюны представляет собой гликопротеин. В полипептидной цепи муцина присутствует большое количество серина, треонина и пролина. С остатками серина и треонина связываются остатки сиаловой (N-ацетилнейраминовой) кислоты, фруктозы, галактозы и др. при помощи O-гликозидных связей [37]. Сиаловая кислота защищает от

преждевременной дегидратации белковую часть муцина, которая передаёт вкусовые молекулы в поры вкусовых рецепторов [1,33].

Высокое содержание N-ацетилнейраминовой кислоты в гликопротеинах слюны обеспечивает защиту тканей полости рта от вирусной инфекции. Остатки N-ацетилнейраминовой кислоты являются рецепторами для нейроминидазы вируса. Контактуря с ними, COVID-19 теряет вирулентность и уменьшает количество кислоты. При снижении сиаловой кислоты возникает нарушение передачи вкусовых ощущений и потеря вкуса.

Выводы. В обзоре статьи собраны значимые механизмы развития дисгевзии при COVID-19. Все механизмы взаимосвязаны между собой, но ведущими в развитии нарушений вкуса являются молекулярный и нейротропный.

Стоит отметить, что ключевым рецептором SARS-CoV-2 является ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2). Его недостаток вызывает образование провоспалительного ангиотензина 2, что ведёт к прямой цитотоксичности для вкусовых рецепторов. Также проникновение вируса через ACE2 приводит в дальнейшем к повреждению нервов, отвечающих за вкус за счет его нейротропизма. На развитие расстройства вкуса могут совместно действовать и другие пути: выработка провоспалительных цитокинов, повреждение слюнных желез, снижение количества сиаловой кислоты в слюне.

Список использованной литературы

1. Биохимия полости рта, ротовой и десневой жидкостей: учебнометодическое пособие / Е.Е. Брещенко, И.М. Быков. – Краснодар, 2018. – 63 с.
2. Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., Баклаушев В.П. Поражение нервной системы при COVID-19//Клиническая практика. 2020;11(2):60–80. DOI: 10.17816/clinpract34851)
3. Болевич С.Б., Болевич С.С. Комплексный механизм развития COVID-19//Сеченовский вестник. 2020; 11(2): 50–61. DOI: 10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61
4. Гомазков О. А. Нейротропизм как механизм поражающего действия коронавируса//Успехи современной биологии, 2022, Т 142, № 4, С. 404–416. DOI: 10.31857/S0042132422040068
5. Гомазков О. А. Ковид-19. Клеточные и молекулярные механизмы поражения мозга// Успехи современной биологии. 2021, Т. 141, № 5, с. 457–466. DOI: 10.31857/S0042132421050033
6. Долгополов И.С., Менткевич Г.Л., Рыков М.Ю., Чичановская Л.В. Неврологические нарушения у пациентов с long COVID синдромом и методы клеточной терапии для их коррекции: обзор литературы. Сеченовский вестник. 2021; 12(3): 56–67. DOI: 10.47093/2218-7332.2021.12.3.56-67
7. Дятлова А. С., Новикова Н. С., Юшков Б. Г. и др. Гематоэнцефалический барьер в нейроиммунных взаимодействиях и развитии патологических процессов// Вестник российской академии наук. 2022, Т. 92, № 10, с. 950–960. DOI: 10.31857/S0869587322100048

8. Екушева Е.В. и др. Неврологические осложнения COVID-19 и постковидный синдром//Е.В. Екушева, В.В. Ковальчук, И.А. Щукин. – М.: ООО «АСТ 345», 2022. – 104 с.: ил.

9. Жукова Н.Г., Кичеров Н.А., Семькин М.Е. Нарушения вкусоощущения при COVID-19//Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023. т. 122, №12, С. 23–31. DOI: 10.17116/jnevro202212212123

10. Кабалоева Д.В., Аккалаев А.Б., Цирихова А.С. Проявления covid-19 в полости рта (обзор литературы)//Международный научно-исследовательский журнал. 2023. №8. DOI: 10.23670/IRJ.2023.134.29

11. Колесникова В.В., Гадаборшев Р.Н., Дзуцев А.И., Вышлова И.А. и др. Влияние covid-19 на развитие патологии нервной системы//Современные проблемы науки и образования. 2022, № 3, С. 141. DOI: 10.17513/spno.31652

12. Лащ Н.Ю., Юняев А.Р., Евсюкова Е.Д. Возможные механизмы нарушений обоняния при новой коронавирусной инфекции//Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023;123(2):7-11. DOI:10.17116/jnevro20231230217

13. Малеева А.В., Федосеев Р.А., Лущик М.В. Патофизиологические проявления в полости рта после Covid-19//Международный студенческий научный вестник. 2023. №6. С.66. DOI: 10.17513/msnv.21365

14. Махмуд А. Влияние окислительного стресса на уровень цитокинов в культуре клеток// Международный научно-исследовательский журнал. 2020. Т.1, №4, С.78-80

15. Путилина М.В., Гришин Д.В. SARS-CoV-2 (COVID-19) как предиктор нейровоспаления и нейродегенерации: потенциальные стратегии терапии//Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2020;120(8-2):58-64.

16. Тепшеева А.Р. Неврологические проявления covid-19//Научное обозрение. Медицинские науки. 2021. № 3. С. 69-73. DOI: 10.17513/srms.1193

17. Федин А.И. Неврологическая клиническая патология, ассоциированная с «COVID-19»//Неврьюнс: сетевой журн. 2024. URL: <http://neuronews.ru/index.php/rubriki/glavnaa-tema/item/3701-nevrologicheskaya-klinicheskaya-patologiya-assotsiirovannaya-s-covid-19> (дата обращения: 10.03.2024).

18. Barak Mizrahi, Tamar Sudry, Natalie Flaks-Manov, Yoav Yehezkelli et al. Long covid outcomes at one year after mild SARS-CoV-2 infection: nationwide cohort study// BMJ 2023; 380: e072529. DOI: 10.1136/bmj-2022-072529

19. Albin A., Di Guardo G., McClain Nooman D., Lombardo M. The SARS-CoV-2 receptor, ACE-2, is expressed on many different cell types: implications for ACE-inhibitor- and angiotensin II receptor blocker-based cardiovascular therapies//Internal and Emergency Medicine. 2020. Vol.15, P.759-766. DOI: 10.1007/s11739-020-02364-6

20. Mehrabadi M., Hemmati R., Tashakor A., Homaei A. et al. Induced dysregulation of ACE2 by SARS-CoV-2 plays a key role in COVID-19 severity//Biomedicine & Pharmacotherapy. 2021. Vol.137. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111363>

21. Borsche L., Glauner B., Mendel J. COVID-19 Mortality Risk Correlates Inversely with Vitamin D3 Status, and a Mortality Rate Close to Zero Could Theoretically Be Achieved at 50 ng/mL 25(OH)D3: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis//Nutrients. 2021. Vol.13, №10. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13103596>

22. Rhea E., Logsdon A., Hansen K., Williams L. et al. The S1 protein of SARS-CoV-2 crosses the blood-brain barrier in mice//Nature Neuroscience. 2021. Vol. 24, P. 368–378. DOI: 10.1038/s41593-020-00771-8

23. Medina-Enríquez M., Lopez-León S., Carlos-Escalante J., Aponte-Torres Z. et al. ACE2: the molecular doorway to SARS-CoV-2//Cell & Bioscience. 2020. Vol.10, № 148. DOI: 10.1186/s13578-020-00519-8

24. Tyagi K., Rai P., Gautam A., Kaur H. et al. Neurological manifestations of SARS-CoV-2: complexity, mechanism and associated disorders// European Journal of Medical Research. 2023. Vol. 28, №307. DOI: 10.1186/s40001-023-01293-2

25. Wang L., Sievert D., Clark A., Lee S. A human three-dimensional neural-perivascular 'assembloid' promotes astrocytic development and enables modeling of SARS-CoV-2 neuropathology//Nature Medicine. 2021, Vol.27, P.1600-1606. DOI:10.1038/s41591-021-01443-1
26. Thomas D, Chablani D., Parekh Sr., Pichammal R. et al. Dysgeusia//JADA. 2021. Vol. 153, № 3, P. 251-264. DOI: 10.1016/j.adaj.2021.08.009
27. Farshidfar N., Hamedani S. Hyposalivation as a potential risk for SARS-CoV-2 infection: Inhibitory role of saliva//Oral Diseases. 2020. Vol. 27, №S3, P.750-751. DOI: 10.1111/odi.13375
28. Neta F., Carolina A., Fernandes L., Pinheiro F. et al. Pathophysiology and possible treatments for olfactory-gustatory disorders in patients affected by COVID-19//Current Research in Pharmacology and Drug Discovery. 2021, Vol.2. DOI: 10.1016/j.crphar.2021.100035
29. Lozada-Nur F., Chainani-Wu N., Fortuna G., Sroussi H. Dysgeusia in COVID-19: Possible Mechanisms and Implications// Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology. 2020. Vol. 130, №3, P.344-346. DOI: 10.1016/j.oooo.2020.06.016.
30. Eshraghi A., Mirsaeidi M., Davies C., Telischi F. Potential Mechanisms for COVID-19 Induced Anosmia and Dysgeusia//Physiol. 2020, Vol.11. DOI:10.3389/fphys.2020.01039
31. Méndez-García L., Escobedo G., Minguier-Urbe A., Viurcos-Sanabria R. et al. Role of the renin-angiotensin system in the development of COVID-19-associated neurological manifestations//Cell. Neurosci. 2022, Vol.16. DOI: 10.3389/fncel.2022.977039
32. Shigemura, N.; Takai, S.; Hirose, F.; Yoshida, R. et al. Expression of Renin-Angiotensin System Components in the Taste Organ of Mice// Nutrients. 2019, 11(9):2251. DOI: 10.3390/nu11092251
33. Pushpass R-AG, Pellicciotta N, Kelly C, Proctor G. et al. Reduced Salivary Mucin Binding and Glycosylation in Older Adults Influences Taste in an In Vitro Cell Model//Nutrients. 2019; 11(10):2280. DOI: 10.3390/nu11102280
34. Harikrishnan, Pandurangan FDSRCS. Etiogenic Mechanisms for Dysgeusia in SARS-CoV-2 Infection//Journal of Craniofacial Surgery. 2021. 32(1):p e111-e112. DOI: 10.1097/SCS.00000000000007021
35. Santos, D., Vasconcelos M., Moreira P., Gomes P. Sensory taste receptors and ageusia associated with SARS-CoV-2 infection: literature review//Research, Society and Development 2022. Vol. 11, №8, p.e32811829122. DOI: 10.33448/rsd-v11i8.29122.
36. Duvanova O. V., Chemisova O. S., Noskov A. K. Structural proteins of SARS-CoV-2//Medical Herald of the South of Russia. 2022;13(4):45-52. DOI: 10.21886/2219-8075-2022-13-4-45-52
37. Li B., Wang L., Zhang X. et al. Identification of Potential Binding Sites of Sialic Acids on the RBD Domain of SARS-CoV-2 Spike Protein// Frontiers in Chemistry. 2021. Vol.9. DOI:10.3389/fchem.2021.659764
38. Grebenciucova E., VanHaerents S. Interleukin 6: at the interface of human health and disease//Frontiers in Immunology. 2023. Vol.14 DOI: 10.3389/fimmu.2023.1255533
39. Marshall M. COVID and the brain: researchers zero in on how damage occurs//Nature. 2021. Vol. 595, P.484-485. DOI: 10.1038/d41586-021-01693-6
40. Bocci M., Oudenaarden C., Sàenz-Sardà X., Simrén J. Infection of brain pericytes underlying neuropathology of COVID-19 patients// International Journal of Molecular Sciences. 2021. 22(21):11622. DOI: 10.1101/2021.05.24.445532
41. Tong J., Wong A., Zhu D. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis// Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States). 2020. Vol. 163, № 1, P. 3-11. DOI: 10.1177/0194599820926473
42. Finsterer J., Stollberger Cl. Causes of hypogeusia/hyposmia in SARS-CoV2 infected patients//Medical Virology. 2020. Vol.92, №10, P. 1793-1794. DOI:10.1002/jmv.25903

Сведения об авторах статьи:

Виноградова Ольга Валерьевна - студентка стоматологического факультета ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. E-mail: vin0717@yandex.ru

Демидов Владислав Олегович - студент стоматологического факультета ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. E-mail: demawatar005@yandex.ru

Бугаков Александр Сергеевич - ассистент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. E-mail: bugakov1999@mail.ru

Перунов Даниил Андреевич - студент лечебно-профилактического факультета ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. E-mail: danya.perunov@mail.ru

Галиева Э.А.

ФИЗИЧЕСКИЕ УПРАЖНЕНИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Уфимский университет науки и технологий, г. Уфа

Атеросклероз является распространенным многофакторным заболеванием, в развитии которого играют роль как наследственная предрасположенность, так и не модифицируемые (возраст, пол, этнос) и модифицируемые средовые факторы. Поскольку основой для образования атеросклеротических бляшек является холестерин, важное значение придается соблюдению диеты и прием гипохолестеринемических препаратов, таких как статины. Модифицируемыми факторами риска являются курение, неправильное питание, ожирение и гиподинамия. Анализ научной литературы показал важную роль физических упражнений в профилактике и лечении атеросклероза. Это обусловлено не только нормализацией липидного обмена, но также устранением хронического воспаления, улучшением состояния эндотелия и воздействием на сигнальный каскад АМПК (АТФ-активируемая протеинкиназа), сигнальные пути SESN (цитозольный белок сестрин, активируемый фактором транскрипции p53), механизмы влияния FGF21 (фактор роста фибробластов 21). В экспериментах на мышах, смоделированных на развитие атеросклероза, было доказано, что аэробные упражнения препятствуют образованию атеросклеротических бляшек и редуцируют уже образованные бляшки даже на поздней стадии болезни. В клинических исследованиях на людях также подтвержден благотворный эффект регулярных физических упражнений в отношении профилактики и лечения атеросклероза. Это свидетельствует о том, что даже у людей с наследственной предрасположенностью правильный научно-обоснованный подбор занятий физкультурой может стать одним из важных факторов, препятствующих развитию атеросклероза. Хотя старение является не модифицируемым фактором болезни и связано с повышенным риском атеросклероза, для предотвращения развития и прогрессирования поражения сосудов можно рекомендовать пожилым людям, особенно с избыточным весом и предрасположенностью и отсутствием противопоказаний, регулярные аэробные упражнения под контролем специалистов.

Ключевые слова: атеросклероз, аэробные упражнения, старение, физические упражнения.

Galieva E.A.

PHYSICAL EXERCISES IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF ATHEROSCLEROSIS

Ufa University of Science and Technology, Ufa

Atherosclerosis is a common multifactorial disease, in the development of which both hereditary predispositions, non-modifiable (age, gender, ethnicity) and modifiable environmental factors play a role. Since cholesterol is the basis for the formation of atherosclerotic plaques, diet and taking cholesterol-lowering drugs such as statins are important. Modifiable risk factors are smoking, poor diet, obesity and physical inactivity. An analysis of the scientific literature has shown the important role of physical exercise in the prevention and treatment of atherosclerosis. This is due not only to the normalization of lipid metabolism, but also to the elimination of chronic inflammation, improvement of the endothelium and the impact on the AMPK (ATP-activated protein kinase) signaling cascade, SESN signaling pathways (cytosolic protein sestrin, activated by the p53 transcription factor), mechanisms of influence of FGF21 (growth factor fibroblasts 21). In experiments on mice modeled for the development of atherosclerosis, it was proven that aerobic exercise prevents the formation of atherosclerotic plaques and reduces already formed plaques even at a late stage of the disease. Human clinical studies have also confirmed the beneficial effects of regular exercise in preventing and treating atherosclerosis.

This indicates that even in people with a hereditary predisposition, the correct science-based selection of physical education activities can become one of the important factors preventing the development of atherosclerosis. Although aging is a non-modifiable disease factor and is associated with an increased risk of atherosclerosis, regular aerobic exercise under the supervision of specialists can be recommended to older people, especially those who are overweight and predisposed and have no contraindications, to prevent the development and progression of vascular damage.

Key words: atherosclerosis, aerobic exercise, aging, physical exercise.

Атеросклероз (АС) является многофакторным заболеванием, обусловленным влиянием генетической предрасположенности и средовых факторов. Кроме того, АС ассоциирован со старением, поскольку частота встречаемости болезни значительно выше у пожилого и старого населения [22, 23]. АС является ведущей причиной сердечно-сосудистых заболеваний в мире. Основными клиническими формами заболевания являются АС коронарных артерий (ИБС – ишемическая болезнь сердца), АС сонных артерий и АС периферических артерий нижних конечностей. В патогенезе АС отложения холестерина и других липидов в стенках артерий формируют атеромы и АС бляшки. Опасность таких изменений сосудов обусловлена не только снижением кровоснабжения органов и тканей, но и острым разрывом с последующим локальным тромбозом и частичной или полной окклюзией пораженной артерии [6]. В современном обществе все больше профессий с малоподвижным образом жизни. Несмотря на повсеместную распространенность фитнес-клубов и спортивных мероприятий, множество людей предпочитают отдыхать в спокойствии, употребляя не всегда полезную пищу. Это накладывает отпечаток на возрастание количества людей с избыточной массой тела и АС. Так, частота встречаемости АС периферических артерий увеличилась на 45% с 2000 по 2015 год [1]. Смертность от ИБС в России в 2016 году составила 434 на 100 000 населения мужчин и 235 на 100 000 женщин, от ишемического инсульта – 138 на 100000 населения России [6]. Фактором развития АС являются также болезни почек, при которых наблюдается накопление кальция в крови и его отложение в стенках сосудов [6]. Достоверное влияние на риск АС периферических артерий оказывает курение и метаболические нарушения, такие как сахарный диабет 2 типа. Следует отметить, что предрасположенность к последнему обусловлена теми же факторами, что и АС, включая гиподинамию, неправильное питание и ожирение [23].

Помимо средовых факторов, немаловажную роль в этиопатогенезе АС играют генетические факторы. С предрасположенностью к АС периферических артерий, согласно проведенному в 2012 году мета-анализу, ассоциированы полиморфизмы генов *CYP2B6*, *SYTL3* и *TCF7L2* [23]. Проведенный в 2015 году мета-анализ крупномасштабных исследований показал ассоциацию 57 полиморфных вариантов генов с ИБС [17].

Определена также достоверная ассоциация полиморфизмов генов *GP1BA*, *F11*, *LAMC2*, *VCAM1*, *PROC*, *KLKB1* с АС сосудов головного мозга, ведущем к ишемии [15]. Помимо изменения в структуре генов, на этиопатогенез АС оказывают влияние и эпигенетические факторы, к которым относятся метилирование ДНК, модификации гистонов и РНК-интерференция с помощью микроРНК и длинных некодирующих РНК [25]. Проведенное в 2022 году сравнительное исследование эпигенетических факторов образцов больных АС и здорового контроля показало 47 активированных (гипометилированных) и 90 инактивированных (гиперметилированных) генов при АС, а также 10 ключевых генов АС (*CACNA1C*, *GABBR2*, *TCF7L2*, *DCK*, *NRP1*, *PBX1*, *FANCC*, *CCDC88C*, *TCF12*, *ABLIM1*), дифференциально экспрессируемых под влиянием микроРНК и патологического метилирования [2]. Это говорит об роли эпигенетических факторов в развитии атеросклероза. Данные процессы являются обратимыми и могут быть скорректированы различными факторами. В развитии АС важную роль играет ассоциированное со старением воспаление стенок сосудов [3], на которое могут воздействовать средовые факторы, в том числе изменение метаболизма в организме при выполнении достаточного количества аэробных физических упражнений [18]. В то же время гиподинамия стимулирует НАДФН-оксидазы, способствуя сосудистой дисфункции за счет усиления окислительного стресса [12]. Было показано, что регулярные тренировки ингибируют индуцированную эндотоксином экспрессию провоспалительной молекулы TNF- α [21]. Определено снижение сывороточной концентрации IL-18, IL-6, СРБ у пожилых людей под воздействием аэробных упражнений [11]. Описана роль аэробных физических тренировок в предотвращении образования пенистых клеток из макрофагов [19]. Проведенный в 2023 году систематический анализ научной литературы показал, что аэробные упражнения восстанавливают нарушенную функцию эндотелия при АС за счет воздействия на сигнальный каскад AMPK (АТФ-активируемая протеинкиназа), сигнальные пути SESN (цитозольный белок сестрин, активируемый фактором транскрипции p53), механизмы влияния FGF21 (фактор роста фибробластов 21) [13].

Экспериментальные данные о влиянии физических упражнений на атеросклероз.

Для подтверждения эффекта воздействий тех или иных факторов на развитие атеросклероза в экспериментах используют специально модифицированные линии мышей ApoE^{-/-}, что означает мутации в обоих аллелях гена Apo-липопротеина E, в результате чего искусственно индуцируется атеросклероз. При исследовании таких мышей в ряде опубликованных работ было достоверно показано не только протективное действие физических упражнений на развитие атеросклероза, но и ингибирование

прогрессирование самой болезни, что свидетельствует о рациональности рекомендаций внедрения регулярных занятий физкультурой пациентам даже с развившемся АС. Так, в 2011 году 6-недельный бег ApoE^{-/-} мышей после 16-недельной диеты с повышенным содержанием жира способствовал уменьшению стеноза бляшек, повышению в них содержания коллагена и эластина [9]. Аналогичные результаты получены в 2014 году на ApoE^{-/-} мышах с развившемся тяжелым АС, у которых 8-недельный бег снижал стеноз бляшек, повышал концентрацию в них эластина и коллагена как при лечении аторвастатином, так и без него по сравнению с мышами с малоподвижным образом жизни [16]. В 2019 году на ApoE^{-/-} мышах определено снижение выработки воспалительных клеток и воспаления в сердечно-сосудистой системе с уменьшением количества лейкоцитов в АС бляшках в результате 6 недель добровольного бега [4]. В 2022 году на моделях ApoE^{-/-} мышей с ранним (возраст 12 недель) и поздним (возраст 40 недель) АС после 10 недель добровольного бега определено снижение уровней липидов, уменьшение стеноза бляшек с повышением в них концентрации эластина и коллагена и матриксных металлопротеиназ MMP2 (которые разрушают матрикс бляшек) [20].

Помимо мутаций гена ApoE^{-/-} для моделирования АС, у экспериментальных животных моделируют развитие АС путем нокаута (инактивации) обоих аллелей гена рецепторов липопротеинов низкой плотности, что обозначается как LDLR^{-/-}. В исследовании 2016 года было показано, что у LDLR^{-/-} мышей регулярные аэробные физические упражнения в течение 4 недель усиливали выработку пероксида водорода и оксида азота, препятствуя эндотелиальной дисфункции [5]. В 2022 году эксперименты на ApoE^{-/-} мышах показали, что физические упражнения снижают уровни VE-кадгерина в атеросклеротических бляшках, тем самым препятствуя адгезивным свойствам, способствующим привлечению молекул в область очага АС [9]. Воздействие физических упражнений на развитие АС может быть связано с изменением эпигенетических факторов, о чем свидетельствуют опубликованные в 2014 году результаты экспериментов на 36 самцах мышей C57BL/6J с нулевым ApoE в возрасте 10 недель. На данных животных продемонстрирован эффект физических упражнений на снижение экспрессии miR-155 и повышение – miR-126, miR-146a. Мышей помещали в камеру с беговой дорожкой на 10 минут перед началом бега, после чего в течение 1 часа животные бегали со скоростью 13 метров в минуту. По сравнению с контрольными мышами, которых лечили или не лечили статинами, но не подвергали физическим упражнениям, у опытной группы повышение уровней miR-126 и miR-146a, снижало воспалительное повреждение сосудов за счет ингибирующего воздействия на TRAF и TLR4 [24].

Клинические исследования воздействия физических упражнений на атеросклероз.

Еще в 1994 году при исследовании 10 мужчин в возрасте 26-34 лет было выявлено, что длительные (4 часа) физические упражнения низкой интенсивности приводят к усиленному окислению триглицеридов во время тренировки и снижению скорости появления свободных жирных кислот во время восстановления, причем в большей степени у тренированных лиц [10]. В 2019 году опубликованы результаты исследования 16 человек в возрасте 58-70 лет, у которых после 16-недельных физических тренировок снижалась продукция интерлейкинов IL-1 β , IL-8, IL-10 в периферических мононуклеарах. Добровольцы носили устройства с виброотдачей для стимуляции физической активности в течение 16 недель [18]. Поскольку в патогенезе АС важную роль играет ассоциированное со старением воспаление стенок сосудов, полученные данные свидетельствуют о протективном влиянии регулярных физических упражнений на развитие АС. В 2021 году было проведено рандомизированное исследование на 305 пожилых добровольцах (средний возраст 69 лет) с АС периферических артерий, одна группа из которых (116 человек) выполняла упражнения низкой интенсивности, вторая – высокой интенсивности (124 человека) и группа контроля без физических упражнений (65 человек). Через 12 месяцев было показано, что высокоинтенсивные тренировки значительно более эффективно воздействовали на развитие АС по сравнению с низкоинтенсивными [14]. Было также выявлено, что упражнения на выносливость оказывают лечебный эффект в отношении АС не только путем подавления воспаления, но и за счет изменения микробиоты и ее метаболитов [7]. Проведенный в 2023 году мета-анализ 12 рандомизированных контролируемых и 7 когортных исследований показал, что физические упражнения у пациентов с окклюзивным АС периферических артерий снижают риск смерти после 12 месяцев по сравнению с контролем и увеличивают максимальную дистанцию ходьбы [8].

Заключение.

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что в развитии АС важную роль играют наследственные и средовые факторы. Отмечена ассоциация болезни с полиморфными вариантами множества генов, которые можно использовать для определения предрасположенности к АС. Выявлена роль изменения экспрессии генов *CACNA1C*, *GABBR2*, *TCF7L2*, *DCK*, *NRP1*, *PBX1*, *FANCC*, *CCDC88C*, *TCF12*, *ABLIM1* под влиянием эпигенетических факторов, которые обратимы и могут быть скорректированы образом жизни и регулярными физическими упражнениями. Экспериментальные исследования на мышах подтвердили лечебное воздействие длительных аэробных

тренировок на АС, в том числе за счет коррекции эпигенетических факторов – изменения экспрессии микроРНК miR-155 и повышение – miR-126, miR-146a. Клинические наблюдения на людях с АС также показали достоверный терапевтический эффект аэробных физических упражнений, в наибольшей степени высокоинтенсивных, на течение заболевания. Это позволяет сделать вывод о рекомендациях больных АС регулярных длительных физических упражнений аэробного характера в комплексной терапии болезни.

Список использованной литературы

1. Aday A.W., Matsushita K. Epidemiology of Peripheral Artery Disease and Polyvascular Disease. *Circ Res.* 2021; 128(12):1818-1832. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318535.
2. Cui Y., Wang L., Huang Y. et al. Identification of Key Genes in Atherosclerosis by Combined DNA Methylation and miRNA Expression Analyses. *Anatol J Cardiol.* 2022; 26(11): 818-826. doi: 10.5152/AnatolJCardiol.2022.1723.
3. de Yebenes V.G., Briones A.M., Martos-Folgado I. et al. Aging-Associated miR-217 Aggravates Atherosclerosis and Promotes Cardiovascular Dysfunction. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2020; 40: 2408-2424. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314333.
4. Frodermann V., Rohde D., Courties G., Severe N., Schloss M.J., Amatullah H., McAlpine C.S., Cremer S., Hoyer F.F., Ji F., et al. Exercise reduces inflammatory cell production and cardiovascular inflammation via instruction of hematopoietic progenitor cells. *Nat. Med.* 2019;25:1761–1771. doi: 10.1038/s41591-019-0633-x.
5. Guizoni, D. M., Dorighello, G. G., Oliveira, H. C. F., Delbin, M. A., Krieger, M. H., & Davel, A. P. (2016). Aerobic exercise training protects against endothelial dysfunction by increasing nitric oxide and hydrogen peroxide production in LDL receptor-deficient mice. *Journal of Translational Medicine*, 14(1), 213.
6. Herrington W., Lacey B., Sherliker P. et al. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circ. Res.* 2016; 118: 535-46. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307611.
7. Huang WC, Tung CL, Yang YSH, Lin IH, Ng XE, Tung YT. Endurance exercise ameliorates Western diet-induced atherosclerosis through modulation of microbiota and its metabolites. *Sci Rep.* 2022 Mar 7;12(1):3612. doi: 10.1038/s41598-022-07317-x.
8. Ingwersen M, Kunstmann I, Oswald C, Best N, Weisser B, Teichgräber U. Exercise Training for Patients With Peripheral Arterial Occlusive Disease. *Dtsch Arztebl Int.* 2023 Dec 27;120(51-52):879-885. doi: 10.3238/arztebl.m2023.0231.
9. Kadoglou N.P., Kostomitsopoulos N., Kapelouzou A., Moustardas P., Katsimpoulas M., Giagini A., Dede E., Boudoulas H., Konstantinides S., Karayannacos P.E., et al. Effects of exercise training on the severity and composition of atherosclerotic plaque in apoE-deficient mice. *J. Vasc. Res.* 2011;48:347–356. doi: 10.1159/000321174.
10. Klein S., Coyle E.F., Wolfe R.R. Fat metabolism during low-intensity exercise in endurance-trained and untrained men. *Pt 1 Am. J. Physiol.* 1994;267:E934–E940. doi: 10.1152/ajpendo.1994.267.6.E934.
11. Kohut ML, McCann DA, Russell DW et al (2006) Aerobic exercise, but not flexibility/resistance exercise, reduces serum IL-18, CRP, and IL-6 independent of beta-blockers, BMI, and psychosocial factors in older adults. *Brain Behav Immun* 20(3):201–209.
12. Laufs, U., Wassmann, S., Czech, T., Münzel, T., Eisenhauer, M., Böhm, M., & Nickenig, G. (2005). Physical inactivity increases oxidative stress, endothelial dysfunction, and atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 25(4), 809–814.
13. Liu S, Liu Y, Liu Z, Hu Y, Jiang M. A review of the signaling pathways of aerobic and anaerobic exercise on atherosclerosis. *J Cell Physiol.* 2023 May;238(5):866-879. doi: 10.1002/jcp.30989. Epub 2023 Mar 8. PMID: 36890781.

14. McDermott MM, Spring B, Tian L, Treat-Jacobson D, Ferrucci L, Lloyd-Jones D, Zhao L, Polonsky T, Kibbe MR, Bazzano L, Guralnik JM, Forman DE, Rego A, Zhang D, Domanchuk K, Leeuwenburgh C, Sufit R, Smith B, Manini T, Criqui MH, Rejeski WJ. Effect of Low-Intensity vs High-Intensity Home-Based Walking Exercise on Walk Distance in Patients With Peripheral Artery Disease: The LITE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Apr 6;325(13):1266-1276. doi: 10.1001/jama.2021.2536. PMID: 33821898; PMCID: PMC8025122.

15. Mishra A., Malik R., Hachiya T. et al. Stroke genetics informs drug discovery and risk prediction across ancestries. *Nature*. 2022; 611: 115-123. doi: 10.1038/s41586-022-05165-3.

16. Moustardas P., Kadoglou N.P., Katsimpoulas M., Kapelouzou A., Kostomitsopoulos N., Karayannacos P.E., Kostakis A., Liapis C.D. The complementary effects of atorvastatin and exercise treatment on the composition and stability of the atherosclerotic plaques in ApoE knockout mice. *PLoS ONE*. 2014;9:e108240. doi: 10.1371/journal.pone.0108240.

17. Nikpay M., Goel A., Won H.H. et al. A comprehensive 1,000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nat Genet*. 2015; 47: 1121-1130. doi: 10.1038/ng.3396.

18. Noz M.P., Hartman Y.A.W., Hopman M.T.E., Willems P., Tack C.J., Joosten L.A.B., Netea M.G., Thijssen D.H.J., Riksen N.P. Sixteen-Week Physical Activity Intervention in Subjects With Increased Cardiometabolic Risk Shifts Innate Immune Function Towards a Less Proinflammatory State. *J. Am. Heart. Assoc.* 2019;8:e013764. doi: 10.1161/JAHA.119.013764.

19. Pinto PR, Rocco DD, Okuda LS et al (2015) Aerobic exercise training enhances the in vivo cholesterol trafficking from macrophages to the liver independently of changes in the expression of genes involved in lipid flux in macrophages and aorta. *Lipids Health Dis* 14:109.

20. Stanton K.M., Liu H., Kienzle V., Bursill C., Bao S., Celermajer D.S. The Effects of Exercise on Plaque Volume and Composition in a Mouse Model of Early and Late Life Atherosclerosis. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9:837371. doi: 10.3389/fcvm.2022.837371.

21. Starkie R, Ostrowski SR, Jauffred S et al (2003) Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF- α production in humans. *FASEB J* 17(8):884–886.

22. Wang JC, Bennett M. Aging and atherosclerosis: mechanisms, functional consequences, and potential therapeutics for cellular senescence. *Circ Res*. 2012 Jul 6;111(2):245-59. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.261388. PMID: 22773427.

23. Wassel C.L., Lamina C., Nambi V. et al. Genetic determinants of the ankle-brachial index: a meta-analysis of a cardiovascular candidate gene 50K SNP panel in the candidate gene association resource (CARE) consortium. *Atherosclerosis*. 2012; 222: 138-47. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.039.

24. Wu X.D., Zeng K., Liu W.L. et al. Effect of aerobic exercise on miRNA-TLR4 signaling in atherosclerosis. *Int. J. Sports Med.* 2014; 35(4): 344-350. doi: 10.1055/s-0033-1349075.

25. Xu S, Pelisek J, Jin ZG. Atherosclerosis Is an Epigenetic Disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2018 Nov;29(11):739-742. doi: 10.1016/j.tem.2018.04.007.

Сведения об авторе статьи:

Галиева Эвелина Алимовна, студент магистрант кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО Уфимский университет науки и технологий, г. Уфа, ул. Заки Валиди 32. E-mail: 30evelyna01@gmail.com

Галиева Э. А.

РОЛЬ АУТОИММУННЫХ ПРОЦЕССОВ В РАЗВИТИИ ОСТЕОАРТРИТА

Уфимский университет науки и технологий, г. Уфа

Остеоартрит является самым распространенным заболеванием суставов, поражающим главным образом людей пожилого и старческого возраста. Гетерогенность механизмов развития и клинических проявлений не позволяют до сих пор определить единых путей патогенеза заболевания. Однако появляется все больше данных о первичной роли иммунно-воспалительных процессов, которые в последующем ведут к деградации хрящевой ткани и необратимым последствиям на поздних стадиях заболевания. В связи с этим в лечении остеоартрита первостепенную роль должна играть противовоспалительная терапия, позволяющая сохранить ткани пораженных суставов. Проведенный систематический обзор научной литературы показал, что при остеоартрите имеют значение также аутоиммунные процессы и сходные с ревматоидным артритом механизмы развития. Это позволяет предположить возможность использования применяемых для лечения ревматоидного артрита методов в терапии тяжелых быстро прогрессирующих форм остеоартрита с целью предотвратить необходимость эндопротезирования суставов.

Ключевые слова: воспаление, иммунные реакции, микроРНК, остеоартрит, ревматоидный артрит.

Galieva E.A.

THE ROLE OF AUTOIMMUNE PROCESSES IN THE DEVELOPMENT OF OSTEOARTHRITIS

Ufa University of Science and Technology, Ufa

Osteoarthritis is the most common joint disease, affecting mainly elderly and senile people. The heterogeneity of developmental mechanisms and clinical manifestations still does not allow us to determine uniform pathogenesis of the disease. However, more and more data are emerging on the primary role of immune-inflammatory processes, which subsequently lead to the degradation of cartilage tissue and irreversible consequences in the later stages of the disease. In this regard, in the treatment of osteoarthritis, anti-inflammatory therapy should play a primary role, allowing the tissue of the affected joints to be preserved. A systematic review of the scientific literature showed that autoimmune processes and developmental mechanisms similar to rheumatoid arthritis are also important in osteoarthritis. This suggests the possibility of using the methods used to treat rheumatoid arthritis in the treatment of severe, rapidly progressive forms of osteoarthritis in order to prevent the need for joint replacement.

Key words: inflammation, immune reactions, microRNA, osteoarthritis, rheumatoid arthritis.

Остеоартрит (ОА) является гетерогенной группой многофакторных заболеваний с дегенерацией и необратимой потерей хряща синовиальных суставов, развитием артрита и синовита [5], а также ремоделированием субхондральной кости [11]. Характерно значительное увеличение частоты встречаемости ОА с возрастом, что свидетельствует о роли механизмов старения в патогенезе болезни. Так, ОА встречается у 40% людей старше 70 лет [31] и у 30% - старше 50 лет, тогда как частота встречаемости ОА у людей старше 20 лет составляет 10,7% [3]. На характер течения болезни влияет качество лечения ОА. Поскольку в развитых странах основным способом терапии ОА служит назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), позволяющих предотвратить

обусловленную воспалительными процессами потерю хряща, тяжелые случаи ОА в странах с высоким уровнем дохода составляют лишь 2%, тогда как в странах со средним и низким уровнем - 17%. При этом в глобальном масштабе ОА является одной из основных причин инвалидизации взрослого населения [8]. При этом ОА является причиной значительных затрат бюджетных средств, поскольку единственным способом лечения тяжелого ОА коленных и тазобедренных суставов является эндопротезирование (артропластика). В 2019 году был проведен статистический анализ, согласно которому только за 1 год в Российской Федерации было проведено 147061 операций первичного эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов [1].

Согласно современным научным данным, воспаление является ключевым звеном патогенеза ОА. Поэтому термин «остеоартроз» заменяется названием «остеоартрит», поскольку дегенеративные процессы являются вторичными и обусловлены активацией ферментов протеолиза межклеточного матрикса хряща под влиянием провоспалительных цитокинов и сигнальных путей. Необходимо отметить, что ассоциация ОА со старением также обусловлена воспалением, которое является одной из причин возрастной дегенерации организма. Как для старения, так и для ОА характерно снижение экспрессии членов семейства Круппель-подобных транскрипционных факторов KLF2 и KLF4, которые контролируют воспалительные реакции. KLF2 и KLF4 в норме обеспечивают защиту от неконтролируемой деградации и воспаления за счет активации генов основных компонентов хряща и экстрацеллюлярного матрикса, таких как *SOX9* и *COL2A1*, а также путем подавления катаболических и воспалительных генов *MMP13*, *iNOS*, *IL6* [17]. Нарушения экспрессии транскрипционных факторов при старении, которые ведут к возраст-ассоциированному возрастанию риска ОА [3, 31] обусловлены эпигенетическими нарушениями в организме [25].

Влияние аутоиммунных механизмов на патогенез остеоартрита.

При ОА наблюдаются патологические иммунные процессы в синовиальной оболочке суставов, которая инфильтрируется макрофагами и лимфоцитами и гипертрофируется, усиливается ангиогенез и пролиферация фибробластов, что напоминает сходные процессы при ревматоидном артрите. В глубоких зонах хряща хондроциты пролиферируют, тогда как в поверхностной зоне наоборот – наблюдается потеря хондроцитов и внеклеточного матрикса с васкуляризацией и вращание нейронов через границу между кальцинированным и некальцинированным хрящом, ремоделированием субхондральной кости. Это в дальнейшем ведет к наблюдаемым на рентгенограмме склерозу, кистам и остеофитам [28]. Помимо сходных патофизиологических процессов, при ОА выявлены идентичные молекулярно-генетические механизмы с ревматоидным

артритом. Так, полногеномный анализ профиля экспрессии генов позволил выявить роль генов окислительного фосфорилирования *ATP6*, *SCO2*, *CYTB*, *DNI*, *COX1*, *ANT1* в развитии обеих болезней. Было обнаружено, что биологические пути функционирования иммунной системы, регуляции апоптоза и воспаления, вовлечены в патогенез как ревматоидного артрита, так и ОА [21]. Согласно недавним исследованиям, было доказано, что деграляция хряща происходит вторично вследствие воспалительных процессов при ОА вследствие активации разрушающих матрикс ферментов [35].

В ряде научных публикаций описаны сходные патогенетические механизмы ОА и ревматоидного артрита, в том числе синовиальная активация и высвобождение провоспалительных цитокинов в синовиальную жидкость иммунными клетками. При ревматоидном артрите, подобно ОА, происходит преждевременное старение и нарушение дифференцировки хондроцитов, что является одной из причин хонинга паннуса к хрящу [23]. И хотя ОА не относят к аутоиммунной патологии, имеются данные о роли иммунопатологических процессов при ОА, сходные системной склеродермией, ревматоидным артритом, синдромом Шегрена и системной красной волчанкой. При перечисленных заболеваниях и при ОА определяется аномальная экспрессия галектинов (семейство гликан-связывающих белков, являющееся важным регулятором врожденного и адаптивного иммунного ответа и участвующее в инвазии, миграции, адгезии и пролиферации клеток) [34]. В сыворотке крови 15% больных ОА определены аутоантитела к гомоцистеинилированному альфа-1-антитрипсину, специфичные для пациентов с серопозитивным (87,1%) и серонегативным (75,7%) ревматоидным артритом. У здоровых людей такие аутоантитела не определяются (0%) [7].

Витамин D3 снижает активность Th1 клеток и повышает иммунотолерантность. Дефицит витамина D3 приводит к дисбалансу взаимодействий между Th1/Th17 и Th2, Th17/Th reg и может быть причиной аутоиммунных процессов и ОА. Это указывает на наличие общих патогенетических связей между ОА и РА, и на возможность применения методов лечения РА в терапии ОА [26]. Как при аутоиммунных заболеваниях, так и при ОА отмечена роль повышенной экспрессии интерлейкина-17, который планируется использовать в качестве мишени для лечения данных болезней [2]. Противовоспалительная молекула програнулин (эндогенный антагонист фактора некроза опухоли альфа за счет конкурентного связывания с его рецептором) замедляет прогрессирование ОА, однако при ревматоидном артрите он определен в повышенных концентрациях в сыворотке крови по сравнению со здоровыми. Это свидетельствует о том, что, хотя в патогенезе ОА аутоиммунные процессы могут играть роль, механизм развития ОА принципиально отличается от ревматоидного артрита [15]. Исследования

одноклеточных коммуникаций и сигнальных путей показали, что при ОА преобладают пути коллагена и ламинина, тогда как при ревматоидном артрите – пути кадгерина 5, нейротрофина и эпидермального фактора роста [32].

Влияние интерферона в аутоиммунных реакциях при остеоартрите.

Как указывалось выше, причиной ОА могут стать иммунные реакции, развивающиеся при старении, в ответ на белковые продукты активирующихся РТ [13, 9, 29]. В результате таких реакций стимулируется противовирусный ответ с выработкой интерферона, который играет роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний, поражающих синовиальные суставы. Например, при ревматоидном артрите интерферон активирует сигнальные пути JAK/STAT [22]. При системной склеродермии, ревматоидном артрите и системной красной волчанке происходит усиление экспрессии множества генов, среди которых наиболее выражена реакция генов интерферонового ответа [27]. Это стало причиной использования ингибиторов JAK, таких как филготиноб и упадацитини в лечении ревматоидного артрита. При этом угнетается интерфероновый ответ [18]. При ревматоидном артрите интерферон- λ стимулирует экспрессию toll-подобных рецепторов и провоспалительных цитокинов [10]. Поскольку роль интерферона в патогенезе ревматоидного артрита выявлена, для лечения болезни используют воздействие на интерферон. Например, подавление воспаления при ревматоидном артрите под влиянием ментона обусловлено ингибированием передачи сигналов интерферона I типа [6]. Применяемый для лечения ревматоидного артрита баминерцепт блокирует выработку интерферона [4].

В патогенезе ОА интерферон активирует протеинкиназу R, которая участвует в воспалительных реакциях. Экспериментальные исследования показали, что интерферон- γ при нанесении его на хрящ способствовал его деградации под влиянием протеинкиназы R, а также экспрессируемых медиаторов воспаления интерлейкина-6, фактора некроза опухоли альфа, матриксной металлопротеиназы-13 [11]. Свидетельством роли интерферона. В плазме крови и в синовиальной жидкости больных ОА определено достоверное изменение уровня белка IP-10 (interferon- γ inducible protein) по сравнению со здоровым контролем [24]. Полиморфизмы гена *TIM3* (T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3) ассоциированы с риском ОА, что может быть связано с повышенной экспрессией интерферона- γ CD4⁺ Т-лимфоцитами, поскольку вовлеченный в иммунный ответ белок TIM3 экспрессируется в ответ на интерферона- γ [20]. Выявлена повышенная экспрессия гена *STING* в тканях ОА человека и мыши. Белковый продукт гена *STING* является стимулятором интерферона, а также способствует выработке

MMP13, ADAMTS5, подавляет экспрессию агрекана, коллагена II, усиливает апоптоз и старение хондроцитов (за счет активации сигнального каскада NF-κB) [14].

Роль эпигенетических факторов в развитии иммунных реакций при остеоартрите.

Эпигенетические факторы – это изменения в геноме человека, которые не нарушают последовательность нуклеотидов, но за счет модификация гистонов (вокруг которых закручена двойная спираль ДНК) с изменением структуры хроматина и метилирования ДНК изменяется характер экспрессии генов. Кроме того, к эпигенетическим факторам относится влияние некодирующих РНК (нкРНК) на трансляцию мРНК в механизме РНК-интерференции. Наиболее известными нкРНК являются микроРНК и длинные нкРНК [25]. Проведенный в 2023 году мультиомный анализ показал плейотропный эффект экспрессии гена главного комплекса гистосовместимости иммунной системы HLA-DPB2 (6p21.32) в развитии ОА коленного сустава, опосредованного изменением метилирования данного гена. Это указывает на роль эпигенетических механизмов аутоиммунных реакций в патогенезе болезни [16]. В то же время у пациентов с ревматоидным артритом экспрессия HLA-DPB2 ассоциирована с тяжестью клинической картины и вероятностью лимфомиелоидного патотипа [12].

Одной из ключевых причин старения, согласно недавно опубликованной в журнале Nature статье, является асептическое воспаление во всем организме, происходящее вследствие гиперактивации с возрастом специфических структур нашего генома, называемых ретротранспозонами (РТ) [13], Белковые продукты этих РТ вызывают дисбаланс в иммунной системе с развитием аутоиммунного асептического воспаления и гиперпродукцией интерферона в ответ на продукты экспрессии РЭ [9]. Активация РТ при старении обусловлена ослаблением ингибирующего воздействия на них эпигенетических факторов – ферментов модификации гистонов Sirt6 [29]. О том, что данные механизмы служат также ключом патогенеза ОА, свидетельствует обнаружение низких уровней Sirt6 определены также при синовиальном воспалении при ОА, что сопровождается индукцией поляризации M1 макрофагов с высвобождением в них провоспалительных цитокинов. Повышенная экспрессия Sirt6 улучшает состояние хряща и останавливает прогрессирование ОА [5].

Необходимо отметить, что макрофаги, участвующие в патогенезе ОА, играют также роль в развитии ревматоидного артрита. Активация M1 макрофагов происходит под влиянием интерферона-γ и toll-подобных рецепторов (факторы врожденного иммунитета). Активированные макрофаги вырабатывают провоспалительных цитокины, такие как интерлейкины 1, 6 и 12, а также фактор некроза опухоли-α, индуцибельную синтетазу

оксида азота и активные формы кислорода, которые способствуют развитию и прогрессированию воспалительных процессов в пораженных суставах при ОА [36]. Поэтому основным лечением ОА, позволяющим избежать прогрессирования болезни, является применение противовоспалительных препаратов. Так, согласно проведенному мета-анализу 176 научных работ с вовлечением 146524 пациентов, наиболее эффективным в лечении болевого синдрома при ОА является диклофенак в дозе 150 мг в день. При использовании препарата в дозе 100 мг в день, противовоспалительный эффект сопоставим с ибупрофеном, напроксеном и целекоксибом [30]. Получены также убедительные доказательства безопасности и эффективности местных НПВП при нанесении на кожу пораженных суставов [19]. Имеются также свидетельства влияния НПВП на эпигенетические факторы, что является предметом дальнейшего изучения. Так, было выявлено изменение метилирования ДНК крови у женщин, длительно использующих НПВП [33].

Заключение.

В настоящее время пересматриваются взгляды на патогенез ОА, в котором ключевую роль играют воспалительные и аутоиммунные реакции. Согласно проанализированной научной литературе, пусковым моментом для ОА может служить асептическое воспаление, развивающееся при старении. Причиной являются изменения эпигенетической регуляции с возрастом, вследствие чего в ответ на экспрессию белков РТ активируется интерфероновый ответ, влекущий за собой воспалительные реакции в суставах. Приведены данные о том, что имеются сходные пути патогенеза ОА и аутоиммунных заболеваний как на патофизиологическом, так и на молекулярном уровнях, в связи с чем в лечении болезни главной задачей является устранение воспаления с помощью НПВП или глюкокортикоидов (при тяжелом течении и наличии синовита). Перспективно также рассмотрение использования препаратов, применяемых для лечения ревматоидного артрита, в терапии быстро прогрессирующих и тяжелых форм ОА.

Список использованной литературы

1. Середа АП, Кочиш АА, Черный АА, Антипов АП, Алиев АГ, Вебер ЕВ, Воронцова ТН, Божкова СА, Шабняков ИИ, Тихилов РМ. Эпидемиология эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов и перипротезной инфекции в Российской Федерации. Травматология и ортопедия России. 2021;27(3):84-93. doi: 10.21823/2311-2905-2021-27-3-84-93.
2. Akhter S, Tasnim FM, Islam MN, Rauf A, Mitra S, Emran TB, Alhumaydhi FA, Khalil AA, Aljohani ASM, Abdulmonem WA, Thiruvengadam M. Role of Th17 and Il-17 Cytokines on Inflammatory and Auto-Immune Diseases. Curr Pharm Des. 2023;29(26):2078-2090. doi: 10.2174/1381612829666230904150808.
3. Allen KD, Thoma LM, Golightly YM. Epidemiology of osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2022;30(2):184-195. doi: 10.1016/j.joca.2021.04.020.

4. Bienkowska J, Allaire N, Thai A, Goyal J, Plavina T, Nirula A, Weaver M, Newman C, Petri M, Beckman E, Browning JL. Lymphotoxin-LIGHT pathway regulates the interferon signature in rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2014;9(11):e112545. doi: 10.1371/journal.pone.0112545.
5. Chen J, Chen S, Cai D, Wang Q, Qin J. The role of Sirt6 in osteoarthritis and its effect on macrophage polarization. *Bioengineered*. 2022;13(4):9677-9689. doi: 10.1080/21655979.2022.2059610.
6. Chen X, Wu Q, Cao X, Yang Y, Gong Z, Ren T, Wang J, Gong F, Liu Z, Wen C, Zheng H. Menthone inhibits type-I interferon signaling by promoting Tyk2 ubiquitination to relieve local inflammation of rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol*. 2022;112:109228. doi: 10.1016/j.intimp.2022.109228.
7. Colasanti T, Sabatinelli D, Mancone C, Giorgi A, Pecani A, Spinelli FR, Celia AI, Barnaba V, Conti F, Valesini G, Alessandri C. Homocysteinylation of alpha 1 antitrypsin as an antigenic target of autoantibodies in seronegative rheumatoid arthritis patients. *J Autoimmun*. 2020;113:102470. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102470.
8. Cross M, Smith E, Hoy D, Nolte S, Ackerman I, Fransen M, Bridgett L, Williams S, Guillemin F, Hill CL, Laslett LL, Jones G, Cicuttini F, Osborne R, Vos T, Buchbinder R, Woolf A, March L. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1323-1330. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204763.
9. De Cecco M, Ito T, Petrashen AP, Elias AE, Skvir NJ, Criscione SW, Caligiana A, Broccoli G, Adney EM, Boeke JD, Le O, Beauséjour C, Ambati J, Ambati K, Simon M, Seluanov A, Gorbunova V, Slagboom PE, Helfand SL, Neretti N, Sedivy JM. L1 drives IFN in senescent cells and promotes age-associated inflammation. *Nature*. 2019;566:73-78.
10. de Groen RA, Liu BS, Boonstra A. Understanding IFN λ in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(1):102. doi: 10.1186/ar4445.
11. Gilbert SJ, Blain EJ, Mason DJ. Interferon-gamma modulates articular chondrocyte and osteoblast metabolism through protein kinase R-independent and dependent mechanisms. *Biochem Biophys Res*. 2022;32:101323. doi: 10.1016/j.bbrep.2022.101323.
12. Goldmann K, Spiliopoulou A, Iakovliev A, Plant D, Nair N, Cubuk C; MATURA Consortium; McKeigue P, Barnes MR, Barton A, Pitzalis C, Lewis MJ. Expression quantitative trait loci analysis in rheumatoid arthritis identifies tissue specific variants associated with severity and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(3):288-299. doi: 10.1136/ard-2023-224540.
13. Gorbunova V, Seluanov A, Mita P, McKerrow W, Fenyö D, Boeke JD, Linker SB, Gage FH, Kreiling JA, Petrashen AP, Woodham TA, Taylor JR, Helfand SL, Sedivy JM. The role of retrotransposable elements in ageing and age-associated diseases. *Nature*. 2021;596(7870):43-53. doi: 10.1038/s41586-021-03542-y.
14. Guo Q, Chen X, Chen J, Zheng G, Xie C, Wu H, Miao Z, Lin Y, Wang X, Gao W, Zheng X, Pan Z, Zhou Y, Wu Y, Zhang X. STING promotes senescence, apoptosis, and extracellular matrix degradation in osteoarthritis via the NF- κ B signaling pathway. *Cell Death Dis*. 2021;12(1):13. doi: 10.1038/s41419-020-03341-9.
15. Jian J, Li G, Hettinghouse A, Liu C. Progranulin: A key player in autoimmune diseases. *Cytokine*. 2018;101:48-55. doi: 10.1016/j.cyto.2016.08.007.
16. Kenny J, Mullin BH, Tomlinson W, Robertson B, Yuan J, Chen W, Zhao J, Pavlos NJ, Walsh JP, Wilson SG, Tickner J, Morahan G, Xu J. Age-dependent genetic regulation of osteoarthritis: independent effects of immune system genes. *Arthritis Res Ther*. 2023;25(1):232. doi: 10.1186/s13075-023-03216-2.
17. Knights AJ, Redding SJ, Maerz T. Inflammation in osteoarthritis: the latest progress and ongoing challenges. *Curr Opin Rheumatol*. 2023;35(2):128-134. doi: 10.1097/BOR.0000000000000923.
18. Kubo S, Nakayamada S, Tanaka Y. JAK inhibitors for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2023;32(4):333-344. doi: 10.1080/13543784.2023.2199919.

19. Lee JK, Abbas AA, Cheah TE, Simanjuntak RN, Sockalingam S, Roohi S. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for management of osteoarthritis pain: A consensus recommendation. *J Orthop Res.* 2023 Sep;41(9):1916-1924. doi: 10.1002/jor.25549. Epub 2023 Mar 26. PMID: 36924071.
20. Li S, Ren Y, Peng D, Yuan Z, Shan S, Sun H, Yan X, Xiao H, Li G, Song H. TIM-3 Genetic Variations Affect Susceptibility to Osteoarthritis by Interfering with Interferon Gamma in CD4+ T Cells. *Inflammation.* 2015;38(5):1857-63. doi: 10.1007/s10753-015-0164-7.
21. Li ZC, Xiao J, Peng JL, Chen JW, Ma T, Cheng GQ, Dong YQ, Wang WL, Liu ZD. Functional annotation of rheumatoid arthritis and osteoarthritis associated genes by integrative genome-wide gene expression profiling analysis. *PLoS One.* 2014;9(2):e85784. doi: 10.1371/journal.pone.0085784.
22. McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insight from treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2017;389(10086):2328-2337. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31472-1.
23. Reines B. Is rheumatoid arthritis premature osteoarthritis with fetal-like healing. *Autoimmun Rev.* 2004;3(4):305-311. doi: 10.1016/j.autrev.2003.11.002.
24. Saetan N, Honsawek S, Tanavalee S, Tantavisut S, Yuktanandana P, Parkpian V. Association of plasma and synovial fluid interferon- γ inducible protein-10 with radiographic severity in knee osteoarthritis. *Clin Biochem.* 2011;44(14-15):1218-22. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2011.07.010.
25. Simon TC, Jeffries MA. The Epigenomic Landscape in Osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2017;19(6):30. doi: 10.1007/s11926-017-0661-9.
26. Szulc M, Swatkowska-Stodulska R, Pawlowska E, Derwich M. Vitamin D3 Metabolism and Its Role in Temporomandibular Joint Osteoarthritis and Autoimmune Thyroid Diseases. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):4080. doi: 10.3390/ijms24044080.
27. Toro-Domínguez D, Carmona-Sáez P, Alarcón-Riquelme ME. Shared signatures between rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome uncovered through gene expression meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(6):489. doi: 10.1186/s13075-014-0489-x.
28. Uhalte EC, Wilkinson JM, Southam L, Zeggini E. Pathways to understanding the genomic aetiology of osteoarthritis. *Hum Mol Genet.* 2017;26:R193-201.
29. Van Meter M, Kashyap M, Rezazadeh S, Geneva AJ, Morello TD, Seluanov A, Gorbunova V. SIRT6 represses LINE1 retrotransposons by ribosylating KAP1 but this repression fails with stress and age. *Nat Commun.* 2014;5:5011. doi: 10.1038/ncomms6011.
30. van Walsem A, Pandhi S, Nixon RM, Guyot P, Karabis A, Moore RA. Relative benefit-risk comparing diclofenac to other traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis: a network meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2015 Mar 19;17(1):66. doi: 10.1186/s13075-015-0554-0. PMID: 25879879; PMCID: PMC4411793.
31. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon JA, Abdalla S, Aboyans V, Abraham J, Ackerman I, Aggarwal R, Ahn SY, Ali MK, Zheng ZJ, Zonies D, Lopez AD, Murray CJ, AlMazroa MA, Memish ZA. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380: 2163–2196. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2.
32. Wang J, Liu C, Wang T, Li S, Bai Y, Pan F, Wang J, Han J, Luo R, Wan X, Cui H, Huang Y, Zheng M, Hong X, Zhang JV, Xu R. Single-cell communication patterns and their intracellular information flow in synovial fibroblastic osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Immunol Lett.* 2023;263:1-13. doi: 10.1016/j.imlet.2023.09.005.
33. Wilson LE, Kim S, Xu Z, Harlid S, Sandler DP, Taylor JA. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use and Genomic DNA Methylation in Blood. *PLoS One.* 2015 Sep 22;10(9):e0138920. doi: 10.1371/journal.pone.0138920. PMID: 26393518; PMCID: PMC4578936.

34. Xu WD, Huang Q, Huang AF. Emerging role of galectin family in inflammatory autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2021;20(7):102847. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102847.

35. Zhang J, Zhang S, Zhou Y, Qu Y, Hou T, Ge W, Zhang S. KLF9 and EPYC acting as feature genes for osteoarthritis and their association with immune infiltration. *J Orthop Surg Res.* 2022;17(1):365. doi: 10.1186/s13018-022-03247-6.

36. Zhou F, Mei J, Han X, Li H, Yang S, Wang M, Chu L, Qiao H, Tang T. Kinsenoside attenuates osteoarthritis by repolarizing macrophages through inactivating NF- κ B/MAPK signaling and protecting chondrocytes. *Acta Pharm Sin B.* 2019;9(5):973-985. doi: 10.1016/j.apsb.2019.01.015.

Сведения об авторе статьи:

Галиева Эвелина Алимовна, студент магистрант кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО Уфимский университет науки и технологий, г. Уфа, ул. Заки Валиди 32. E-mail: 30evelyna01@gmail.com

УДК 547.541.2.

Магеррамова Л.М.

ПРИМЕНЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ МЕТОДОВ АНАЛИЗА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ В БИООБРАЗЦАХ

Азербайджанский Государственный Университет Нефти и Строительства

Салициловая кислота представляет собой один из основных компонентов лечебных гелей, кремов, лосьонов или растворов для местного применения. Она лечит и предотвращает прыщи, а также другие кожные заболевания, такие как бородавки, псориаз, мозоли. Салициловая кислота разрушает толстые слои кожи и широко используется при лечении обыкновенных и подошвенных бородавок, псориаза, мозолей и натоптышей. Важным вопросом является использование физико-химических методов для определения салициловой кислоты в биообразцах. В работе показаны основные методы, используемые для определения салициловой кислоты в фармацевтике и фармакохимии.

Ключевые слова: салициловая кислота, фармакохимия, лекарственные препараты, фармацевтические препараты, салициламид

Maharramova L.M.

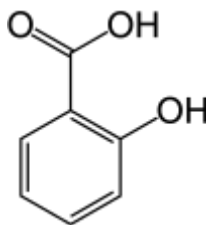
APPLICATION OF PHYSICAL AND CHEMICAL ANALYSIS METHODS FOR DETERMINING SALICYLIC ACID IN BIOSAMPLES

Azerbaijan State University of Oil and Industry

Salicylic acid is one of the main components of medicated gels, creams, lotions or solutions for topical use. It treats and prevents acne, as well as other skin diseases such as warts, psoriasis, calluses. Salicylic acid breaks down thick layers of skin and is widely used in the treatment of common and plantar warts, psoriasis, calluses and corns. An important issue is the use of physicochemical methods for the determination of salicylic acid in biospecimens. The work shows the main methods used for the determination of salicylic acid in pharmaceuticals and pharmacochemistry.

Key words: salicylic acid, pharmacochemistry, drugs, pharmaceuticals, salicylamide

Салициловая кислота представляет собой бесцветное (или белое) твердое вещество с горьким вкусом, и является предшественником и метаболитом аспирина (ацетилсалициловой кислоты [1]).



салициловая кислота

Название происходит от латинского *salix*, обозначающего иву, от которой оно первоначально было идентифицировано и получено. Она входит в состав некоторых продуктов против прыщей. Соли и эфиры салициловой кислоты известны как салицилаты. Салициловая кислота в качестве лекарства обычно используется для удаления внешнего слоя кожи; ее обычно используют для лечения бородавок, псориаза, обыкновенных угрей, стригущего лишая, перхоти и ихтиоза. Подобно другим оксикислотам, салициловая

кислота входит в состав многих продуктов по уходу за кожей для лечения себорейного дерматита, угревой сыпи, псориаза, мозолей, натоптышей, волосяного кератоза, черного акантоза, ихтиоза и бородавок.

Салициловая кислота выводится из организма пятью параллельными и конкурирующими путями: выведение почками; конъюгация с глицином с образованием двух глюкуронидов, салицилфенольного глюкуронида, и гидроксилирование с образованием салицилуровой кислоты; и конъюгация карбоксильной или гидроксильной группы с образованием гентизиновой кислоты. Не только салициловая кислота, но и все салицилаты вызывают тяжелую токсичность (салицилизм). Самый токсичный салицилат— масло грушанки (метилсалицилат).

Учитывая физиологическую значимость салициловой кислоты, необходима разработка эффективных методов ее качественного и количественного определения в биологических образцах и промышленных отходах. В этой работе нами проведен анализ наиболее эффективных аналитических методов определения салициловой кислоты. Так, в работе [2] описан метод жидкостной хроматографии с переключением колонок для одновременного определения аспирина и салициловой кислоты в плазме человека. Пробы крови отбирают в охлажденные пробирки, содержащие фторидный антикоагулянт, и плазму выделяют центрифугированием. После простого этапа подкисления аликвоту образца объемом 200 мкл вводят непосредственно в систему ВЭЖХ. Экстракционную колонку C-18 промывают подкисленной водой в течение 2 мин, после чего соединения удаляют обратной промывкой непосредственно на аналитическую колонку (C-8 Nucleosil, 5 мкм, 250 мм × 4,6 мм). Скорость потока через обе колонки составляет 1 мл/мин, а аналиты количественно определяют путем измерения их УФ-поглощения при 225 нм. Подвижная фаза представляет собой смесь вода-метанол-ацетонитрил-ортофосфорная кислота (650:200:150:1 по объему). Метод линеен в диапазонах концентраций 0,10–5,00 мкг/мл для аспирина и 0,25–15,00 мкг/мл для салициловой кислоты. Оба соединения имеют предел количественного определения 0,10 мкг/мл и предел обнаружения 0,04 мкг/мл. Были проведены обширные тесты на стабильность, а валидационные исследования показали, что метод воспроизводим и повторяем. Превосходное извлечение из плазмы устраняет необходимость во внутреннем стандарте. Эту процедуру проще выполнить, и она требует меньше обработки проб, чем методы, описанные в настоящее время в литературе.

Сообщается [3], что салициловая кислота, жасмоновая кислота, метилсалицилат и метилжасмонат являются важными фитогормонами и защитными сигнальными соединениями, поэтому очень важно быстро и точно определить их уровни. В качестве

материала в исследовании использованы листья *Ulmus pumila*, зараженные *Tetraneura akinire Sasaki* на разных стадиях; после экстракции 80% метанолом и этилацетатом и очистки первичным вторичным амином (ПСА) и графитированной сажей (ГЦБ). Методом ГХ-МС определяли содержание сигнальных соединений - салициловой кислоты, жасмоновой кислоты, метилсалицилата и метилжасмоната. Результаты показали, что уровень салициловой кислоты, жасмоновой кислоты, метилсалицилата и метилжасмоната значительно увеличился у *U. pumila* после заражения *T. akinire Sasaki*, но максимумы этих четырех соединений наблюдались в разное время. Уровень салициловой кислоты достигал максимума на ранней стадии, а уровень жасмоновой кислоты достигал максимума на средней стадии; напротив, изменение содержания метилсалицилата и метилжасмоната было прямо противоположным.

Система амперометрического многоточечного анализа с проточной инъекцией (FIA) была разработана для последовательного определения двух аналитов с помощью одной инъекции пробы и одного детектора [4]. Трубочатые композитные угольные электроды с внутренним диаметром, аналогичным диаметру трубок коллектора FIA, были сконструированы таким образом, чтобы измерения можно было проводить без ухудшения гидродинамических характеристик пробки. Электрохимическое поведение трубочатой вольтамперометрической ячейки в низкодисперсионном коллекторе FIA, а также поведение системы FIA, включающей этот тип вольтамперометрической ячейки, предназначенной для многозонного детектирования, оценивали путем проведения измерений с гексацианоферратом(II) калия. Возможность применения подхода была продемонстрирована при последовательном определении салициловой и ацетилсалициловой кислот в фармацевтических препаратах при фиксированном потенциале 0,98 В. Система позволяет последовательно определять концентрации салициловой кислоты в диапазоне от $1,0 \times 10^{-5}$ до $5,0 \times 10^{-5}$ концентрации М и ацетилсалициловой кислоты от $1,0 \times 10^{-3}$ до $5,0 \times 10^{-3}$ М с хорошей точностью на обоих участках обнаружения и с относительными стандартными отклонениями (RSD) > или = 1,5% (n = 10) и 2,1% (n = 10) соответственно. Сравнение этих результатов с результатами процедуры Фармакопеи США показало RSD <5,0 и 1,0% для салициловой кислоты и ацетилсалициловой кислоты соответственно. Предлагаемый метод позволяет производить 15 определений в час, что соответствует анализу примерно 8 проб в час. Пределы обнаружения методики составили примерно $3,5 \times 10^{-6}$ и $1,1 \times 10^{-5}$ М соответственно для первого и второго участков мониторинга.

Салициловую кислоту используют как кератолитическое средство для лечения мозолей и бородавок; ее используют во многих мазях и лекарствах из-за способности

удалять роговой слой [5]. Поскольку такие продукты, содержащие салициловую кислоту, легко доступны, случаи отравления салициловой кислотой (салицилизмом) относительно многочисленны, особенно у детей младше 5 лет. Сообщалось, что симптомами отравления были головная боль, головокружение, шум в ушах, брадикаузия, амблиопия и потливость. Сообщалось о многих аналитических методах одновременной оценки салициловой кислоты и ее производной фармацевтической лекарственной формы, таких как: аспирин, ацетилсалициловая кислота, салициламид, салицилат натрия, п-аминосалициловая кислота и метилсалицилат. Некоторые из этих методов - УФ-спектрофотометрия, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), жидкостная хроматография - масс-спектрометрия (ЖХ-МС), газовая хроматография (ГХ) и сверхэффективная жидкостная хроматография (UPLC). ион-селективные электроды, доступные для количественного определения фармацевтических форм, являются одним из наиболее важных химических методов, используемых для определения салициловой кислоты в чистых и фармацевтических препаратах.

В растворе соляной кислоты с концентрацией 6 М салициловая кислота реагирует с пентахлорнитрозилиридатом $[\text{Ir}(\text{NO})\text{Cl}_5]$ - с образованием нового комплекса 1:1, дающего два максимума поглощения при 369 и 446 нм с молярным поглощением обоих $1,1 \times 10^4$ л/моль см [6]. Реакция второго порядка с кажущейся энергией E_a 16,8 кДж/моль. При постоянной температуре кажущаяся константа скорости k увеличивается до максимума, когда концентрация ионов водорода снижается до 4–5М, а концентрация ионов хлорида поддерживается на уровне ~6М. Обсуждается также механизм реакции. В щелочном растворе максимумы поглощения смещаются к 381 и 506 нм с молярными значениями поглощения $6,0 \times 10^3$ и $2,4 \times 10^4$ л/моль см соответственно. Салициловую кислоту можно определить спектрофотометрически с высокой чувствительностью и точностью. Бензойная и борная кислоты не мешают.

Константы диссоциации салициловой кислоты в воде и водно-этанольных смесях (8–87,6 мас. % этанола) определены модифицированным кондуктометрическим методом по предложению Гельба [7]. Результаты проверялись независимо от зависимости Λ С от $1/\Lambda$ салициловой кислоты в смешанных растворителях. Также определены $\Lambda^\circ \text{HClO}_4$ и Λ° салициловая кислота.

Равновесную молярную растворимость салициловой кислоты в девяти водно-спиртовых смесях, а также в чистой воде и чистом этаноле определяли при семи температурах от $T = (293,15 \text{ до } 323,15) \text{ К}$ [8]. Растворимость салициловой кислоты в этих смесях адекватно коррелирует с хорошо -известными методами корреляции/прогноза на основе модели Жуибана-Акри. Кажущиеся термодинамические величины, т.е. энергия

Гиббса, энтальпия и энтропия, для процессов растворения и смешивания рассчитывались с помощью уравнений Вант-Гоффа и Гиббса. График компенсации энтальпии-энтропии зависимости энтальпии от энергии Гиббса растворения не был линейным, показывая положительные наклоны от чистой воды к смеси $w_1 = 0,30$ и от смеси $w_1 = 0,50$ к чистому этанолу, что указывает на процессы переноса лекарственного средства, обусловленные энтальпией, но отрицательные в интервале $0,30 < w_1 < 0,50$, что указывает на энтропийные процессы переноса лекарственного средства из более полярных в менее полярные системы растворителей. Более того, с помощью обратных интегралов Кирквуда – Баффа видно, что салициловая кислота преимущественно сольватируется молекулами воды в смесях, богатых водой, но преимущественно сольватируется молекулами этанола в тех смесях $0,24 < x_1 < 1,00$.

Показано [9], что примесь салициловой кислоты (СК) в аспирине является обязательным показателем контроля качества лекарственного препарата. Поскольку свободная СК существенно токсична для человека, определение содержания свободной СК абсолютно необходимо для обеспечения здоровья людей. В этой работе был разработан простой колориметрический метод обнаружения СК в аспирине с использованием нанозима MIL-53(Fe). Поскольку MIL-53(Fe) обладает ферментативной имитирующей каталитическую активность, 3,3,5,5-тетраметилбензидин (ТМВ) может легко окисляться до сине-окисленного ТМВ (охТМВ) при наличии H_2O_2 . Кроме того, ингибирующее действие на каталитическую активность нанозима MIL-53(Fe) индуцируется за счет специфического комплексообразования между СК и Fe^{3+} в центре MIL-53(Fe), что приводит к более светлому цвету охТМВ. Изменение цвета охТМВ можно легко увидеть невооруженным глазом при добавлении различных концентраций СК. Таким образом, была создана простая колориметрическая платформа для эффективного мониторинга СК. Хорошая линейная зависимость ($R_2 = 0,9990$) была получена в диапазоне концентраций 0,4–28 мкмоль/л, а предел обнаружения составил 0,26 мкмоль/л. В частности, рационально спроектированная система хорошо применяется для обнаружения примеси СК в аспирине. Показано, что результаты обнаружения полностью соответствуют результатам ВЭЖХ. Эта новая колориметрическая платформа расширяет перспективы применения нанозимов в области фармацевтического анализа.

Титриметрический анализ салициловой кислоты по методу Индийской фармакопеи использует этанол [10]. Органические растворители, такие как этанол, хлороформ, бензол и т. д., являются дорогостоящими, токсичными и опасными для окружающей среды. Для преодоления вышеуказанных недостатков можно использовать концепцию смешанной платежеспособности. Целью настоящего исследования было избежать использования

органических растворителей и повысить растворимость салициловой кислоты в водной среде, содержащей солюбилизаторы, такие как цитрат натрия (5% мас./об.), глицерин (5% мас./об.), ПЭГ 400 (5% мас./об.), мочевины (5% мас./об.), ПЭГ 300 (10% мас./об.) и ПЭГ 4000 (10% мас./об.) соответственно. Смесь этих солюбилизующих агентов используется для многократного улучшения растворимости салициловой кислоты. На основе статистических данных доказано, что предложенные методы являются точными, точными и воспроизводимыми. Таким образом, эта концепция может стать благом в фармацевтической сфере, а также путем к зеленой химии.

В работе [11] были разработаны и апробированы простые, селективные и точные четыре спектрофотометрических метода количественного определения салициламида (САД) и аскорбиновой кислоты (АСК, витамина С) в их бинарной смеси. Метод А представляет собой спектрофотометрию площади под кривой, в которой для определения САД и АСК, выбирали площадь под кривой в диапазонах длин волн 225-245 нм и 265-285 нм. Метод В основан на спектрофотометрии с двумя длинами волн, где АСК, можно определить по разнице оптической плотности при 249,8 и 285,8 нм. Таким же образом; САД измеряется по разнице поглощения при 240,4 и 286,4 нм. В методе С используется изоабсорбционная точечная спектрофотометрия, при которой общая концентрация САД и АСК рассчитывается в их изоабсорбционных точках при 246,4 и 287 нм, тогда как только концентрация САД может быть определена с помощью спектрофотометрии первой производной (1D) при 315,4 нм, затем концентрация АСК может быть определена по вычитанию. Метод D представляет собой спектрофотометрию с вычитанием отношения, где АСК можно определить путем деления спектра смеси на спектр САД (как делитель) с последующим вычитанием постоянного значения оптической плотности области плато и, наконец, умножения полученного спектра на спектр дивизора. Разработанные методы успешно применяются для определения изучаемых лекарственных средств в различных лабораторно приготовленных смесях и в их фармацевтических рецептурах. Было проведено статистическое сравнение результатов, полученных с применением предложенных методов и заявленного метода ВЭЖХ, и было обнаружено, что между ними не было существенной разницы как в отношении точности, так и в отношении прецизионности.

Салициловая кислота — это материал, используемый для приготовления аспирина, который играет жизненно важную роль в истории медицины [12]. Поэтому изучение физического смешивания и совместной кристаллизации двух препаратов имеет важное значение. В данной работе были измерены терагерцовые (ТГц) спектры салициловой кислоты и аспирина соответственно, а затем они были физически измельчены до

молярной массы 1:1 и измерены их ТГц спектры. Затем салициловую кислоту и аспирин растворяли в этаноле для извлечения эвтектических соединений и измеряли их ТГц-спектры. Пик поглощения в ТГц спектре эвтектики отличается от пика поглощения физической смеси салициловой кислоты и аспирина, такая же ситуация существовала и в спектрах комбинационного рассеяния света. Кроме того, с помощью теории функционала плотности (DFT) смоделирована и оптимизирована структура эвтектики аспирина и салициловой кислоты и задан соответствующий режим колебаний. Наконец, были измерены ТГц спектры поглощения салициловой кислоты и аспирина в растворе и установлена корреляция между ТГц спектрами одного и того же вещества в твердых и водных растворах. Эти результаты обеспечивают уникальный метод характеристики структурного состава сокристаллов, который может быть использован для улучшения физико-химических свойств и фармакологической активности конкретных лекарственных средств на молекулярном уровне.

Описан новый, чувствительный и очень простой спектрофлуориметрический бипараметрический датчик для определения салициламида и/или салициловой кислоты в фармацевтических препаратах [13]. Метод объединяет временное удерживание и обнаружение флуоресценции обоих соединений на смоле Sephadex QAE A-25, упакованной в обычную проточную ячейку. Используется одноканальный коллектор с двумя альтернативными несущими. При pH 2,0 (первый носитель) салициловая кислота избирательно удерживается на твердом носителе и после появления аналитического сигнала десорбируется. При pH 11,0 (второй носитель) и салициловая кислота, и салициламид одновременно и временно сохраняются на твердом веществе, причем аналитический сигнал теперь соответствует обоим анализам. Монохроматоры были настроены на 260 (возбуждение) и 415 (эмиссия) нм соответственно. Калибровочный график для салициламида линеен в диапазоне 0,01–0,32 мкг/мл, а для салициловой кислоты – от 0,04 до 1,0 мкг/мл в присутствии друг друга. Относительное стандартное отклонение и частота отбора проб для определения салициламида (0,20 мкг/мл) и салициловой кислоты (0,50 мкг/мл) составляли 1,1% и 35 ч⁻¹, 0,9% и 45 ч⁻¹ соответственно. Хорошие результаты при применении для индивидуального определения или разрешения смесей в фармацевтических образцах свидетельствуют о полезности предлагаемого сенсора.

Наночастицы магнетита, покрытые хитозаном (Хитозан@Fe₃O₄), были использованы для модификации электрода из углеродной пасты (Хитозан@Fe₃O₄/CPE) для повышения чувствительности анализа салициловой кислоты (СК) с использованием прямоугольной вольтамперометрии (КВВ) [14]. Работоспособность и поведение целевых электродов

исследовали с помощью циклической вольтамперометрии (ЦВА). Результаты показали, что наблюдался процесс смешанного поведения. Кроме того, были также изучены параметры, влияющие на SWV. Установлено, что оптимальными условиями являются двухлинейный диапазон определения СК: 1-100 и 100-400 мМ. Предел обнаружения (LOD) и предел количественного определения (LOQ) для СК составляют 0,57 мМ и 0,90 мМ соответственно. Предложенные электроды были успешно использованы для определения СК в приложениях с использованием фармацевтических образцов.

Спектрофлуорометрия, прямая или в сочетании с методом разделения, обеспечивает чувствительный и точный метод определения некоторых флуоресцентных анальгетиков и определения примесей во многих комбинированных препаратах [15]. Критическое исследование УФ-спектров обычных анальгетиков и родственных соединений показывает, что эффект внутреннего фильтра флуоресценции должен быть незначительным ниже 10^{-5} М и что избирательные длины волн возбуждения и излучения должны минимизировать помехи от других флуоресцентных видов. Представлены флуорометрические методики определения салициламида, ацетилсалициловой кислоты и салициловой кислоты как примеси в препаратах, содержащих в качестве основных компонентов салициламид, ацетилсалициловую кислоту, ацетаминофен, кофеин и фенацетин. Внутренняя фильтрация является ограничивающим фактором только для прямого и непрямого определения салициламида и прямого определения ацетилсалициловой кислоты. Результаты флуорометрических определений выгодно отличаются от других эталонных методов. Салициловую кислоту определяют в диапазоне концентраций 10^{-7} М после отделения от салициламида, ацетаминофена и кофеина.

Применение физико-химических методов анализа для определения салициловой кислоты также рассматривалось и в ранних работах [16,17].

Таким образом, из представленного материала следует, что наиболее широко используемым аналитическим методом для определения салициловой кислоты является спектрофотометрический и титриметрический анализ, а также электрохимические методы.

Список использованной литературы

1. Abounassif M.A., Mian M.S., Abdul A.M. Salicylic Acid // Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients. 1994. Vol. 23. Pp. 421-460
2. McMahon G.P., Kelly M.T. Determination of Aspirin and Salicylic Acid in Human Plasma by Column-Switching Liquid Chromatography Using On-Line Solid-Phase Extraction // Anal. Chem. 1998. Vol. 70. N 2. Pp. 409-414
3. Huang Z-H., Wang Z-I., Shi B-L., Dong W. Simultaneous Determination of Salicylic Acid, Jasmonic Acid, Methyl Salicylate, and Methyl Jasmonate from *Ulmus pumila* Leaves by GC-MS // Inter. J. Anal. Chem. 2015. N 2. Pp. 698630-698637

4. Catarino R., Garcia M.B., Lapa R.A., Lima J.L., Barrado E. Sequential determination of salicylic and acetylsalicylic acids by amperometric multisite detection flow injection analysis // *J. AOAC Inter.* 2002. Vol. 85. N 6. Pp. 1253-1259

5. Abbas A.M., Rzajj J.M., Salman H., Al-Hashemi W. A Review on a Some Analytical Methods for Determination of Salicylic Acid // *Open Access Journal of Chemistry.* 2019. Vol. 3. N 3. Pp. 22-28

6. Yi-Bin Q. New reagent for spectrophotometric determination of salicylic acid // *Talanta.* 1991. Vol. 39. N 9. Pp. 1061-1066

7. Mandal A.K., Lahin S.C. Determination of the Dissociation Constants of Salicylic Acid in Water-Ethanol Mixtures by Modified Conductometric Methods // *Bulletin of the Chemical Society of Japan.* 1976. Vol. 49. N 7. Pp. 1829-1831

8. Akay S., Kavan B., Peria M., Jouyban A., Martinez F. Solubility of salicylic acid in some (ethanol+water) mixtures at different temperatures. Determination, correlation, thermodynamics and preferential solvation // *International Journal of Thermophysics.* 2023. Vol. 44. N 121. Pp. 13-26

9. Liang L., Huang Y., Wenren L., Zuo W. Colorimetric detection of salicylic acid in aspirin using MIL-53 (Fe) nanozyme // *Front. Chem.* 2020. Vol. 8. N 18. Pp. 29-36

10. Narayan A., Kumar D., Parashar A., Mahendra P. New Analytical Methods for Titrimetric and Spectrophotometric Analysis of Salicylic Acid Bulk Drug Sample // *CURRENT Research in Pharmaceutical Sciences.* 2013. Vol. 3. N 3. Pp. 99-101

11. Ali N.W., Zaazaa H.E.S., Abdelrahman M.M. Novel Spectrophotometric Methods for Determination of Salicylamide and Ascorbic acid in their binary mixture // *Journal of Chemical Society of Pakistan.* 2014. Vol. 36. N 6. Pp. 988-995

12. Peng B., Jingul Sh., Zeyu H., Qian S. Bingxin Y. Vibrational Spectroscopic Detection and Analysis of Salicylic Acid and Aspirin Binary Cocrystal // *Chinese Analytical Journal.* 2023. N 2. Pp. 54-72

13. Medina A.R., de Cordova M.L.F., Molina Diaz A. A simple solid phase spectrofluorimetric method combined with flow analysis for the rapid determination of salicylamide and salicylic acid in pharmaceutical samples // *Fresenius Journal of Analytical Chemistry.* 1999. Vol. 365. N 3. Pp. 619-624

14. Pitakrut S., Sanchayanukun Ph., Muncharoen S. Determination of salicylic acid content in pharmaceuticals using chitosan@Fe₃O₄/CPE electrode detected by SWV technique // *ADMET.* 2023. Vol. 11. N 2. Pp. 175-184.

15. Street K., Schenk G. Spectrofluorometric determination of acetylsalicylic acid, salicylamide and salicylic acid as an impurity in pharmaceutical preparations // *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 1981. Vol. 70. N 6. Pp. 641-646.

16. Strode C.W., Stewart F.N., Schott H.O., Coleman O.J. Determination of Salicylic Acid in Aspirin // *Anal. Chem.* 1957. Vol. 29. N 8. Pp. 1184-1186

17. Stewart M., Watsin I.D. Analytical reviews -in clinical chemistry: methods for the estimation of salicylate and paracetamol in serum, plasma and urine // *Ann. Clin., Biochem.* 1987. Vol. 24. Pp. 552-565

УДК 614.258

Рахматуллин А. Р.¹, Яхина Р.Р.², Галиев Р.Р.³, Изотова Л. Д.³, Хасанова Э. Т.²,
Шеремета Л.А.³, Баширов И. Г.³, Гибазов Н.Н.³,
Дельмухаметова А. В.³

**ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ ОТДЕЛЕНИЯ НЕОТЛОЖНОЙ
ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ИНСТРУМЕНТОВ БЕРЕЖЛИВОГО ПРОИЗВОДСТВА ГБУЗ РБ ДЕТСКАЯ
ПОЛИКЛИНИКА № 5 Г.УФА**

¹ Министерство здравоохранения Республики Башкортостан

² ГКУЗ МИАЦ Минздрава РБ

³ ГБУЗ РБ Детская поликлиника № 5 г. Уфа.

В настоящей статье представлены итоги модернизации кабинета неотложной травматологии и ортопедии (далее - Травмпункт) ГБУЗ РБ Детская поликлиника № 5 г. Уфа.

Проектный подход в современных реалиях является наиболее значимой стратегией в достижении целей в минимальные сроки и ресурсы. Проект, первоначально задуманный в Травмпункте одной детской поликлиники, в конечном итоге стал примером для масштабирования. Эффективно применено межведомственное взаимодействие Министерства здравоохранения Республики Башкортостан с МИАЦ и муниципальных представителей - Администрации городского округа города Уфа, Центра городского дизайна. Это дало гарантию четкого понимания поставленных задач проектными командами, результатом чего стал разработанный стандарт «Рекомендации по оформлению интерьеров, фасадов, фирменный стиль пунктов оказания первичной медико-санитарной помощи /кабинетов неотложной травматологии и ортопедии» для медицинских организаций Уфы.

При выборе методов бережливого производства учитывали степень их влияния на качество медицинской помощи: это и своевременность самой помощи, возможность принятия правильного клинического решения, и достижение запланированного результата.

В рамках проекта для выявления повторяющихся действий и рабочих зон, существование которых в значительной степени ведет к росту продолжительности выполнения отдельных рабочих операций, проведено картирование потока создания ценности. Применялся так же один из инструментов бережливого производства – «диаграмма спагетти»: визуализированы на примере плана помещений Травмпункта и перемещения пациентов, сотрудников на рабочем месте. В результате капитального ремонта травмпункта выстроены потоки пациентов: устранены пересечения потоков неотложных и плановых пациентов, в том числе и среди пациентов рентгенологического отделения, созданы комфортные условия пребывания пациентов, организован современный фронт-офис. Появилась логичная и понятная навигация для пациентов и сотрудников поликлиники.

Реализован потенциал цифрового рентгенологического оборудования, исключены временные потери на проявление рентгеновской пленки, что расширило возможности использования электронной медицинской карты и повысило экономическую эффективность исследований. При наложении гипса осуществлена возможность прямой визуализации на большом экране рентгенологических снимков в манипуляционном кабинете травмпункта. Ведение всей документации (электронная медицинская карта, направления, запись на прием и исследования) проводятся в медицинской информационной системе.

Таким образом, использование методов бережливого производства, стандартизация работ сделали проект максимально пациентоцентричным:

- снизились финансовые затраты.
- сократилось время, связанное с процедурами обработки бумажных документов.
- освоена возможность быстрого доступа к самым актуальным версиям документов.
- электронный документ используется многократно.

Ключевые слова: кабинет неотложной травматологии и ортопедии, детская поликлиника, инструменты бережливого производства, стандарт, качество медицинской помощи.

Rakhmatullin A.R.¹, Yakhina R.R.², Galiev R.R.³, Izotova L.D.³, Khasanova E.T.²,
Sheremeta L.A.³, Bashirov I.G.³, Gibazov N.N.³, Delmukhametova A.V.³

**ORGANIZATION OF THE WORK OF THE DEPARTMENT OF EMERGENCY
TRAUMATOLOGY AND ORTHOPEDICS USING LEAN MANUFACTURING TOOLS
GBUZ RB CHILDREN'S POLYCLINIC NO. 5 UFA**

¹ Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan

² GKUZ MIAC of the Ministry of Health of the Republic of Belarus

³ GBUZ RB Children's polyclinic No. 5 Ufa.

This article presents the results of the modernization of the office of emergency traumatology and orthopedics (hereinafter referred to as the Trauma Center) of the GBUZ RB Children's Polyclinic No. 5 in Ufa.

The project approach in modern realities is the most significant strategy for achieving goals in the shortest possible time and resources. The project, originally conceived in the Emergency Room of a children's clinic, eventually became an example for scaling. The interdepartmental interaction of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan with the IAC and municipal representatives - the Administration of the Ufa city District, the Center for Urban Design - has been effectively applied. This provided a guarantee of a clear understanding of the tasks set by the project teams, which resulted in the developed standard "Recommendations for interior design, facades, corporate identity of primary health care facilities / emergency rooms of traumatology and orthopedics" for medical organizations in Ufa.

When choosing lean manufacturing methods, the degree of their influence on the quality of medical care was taken into account: This includes the timeliness of the help itself, the possibility of making the right clinical decision, and achieving the planned result.

Within the framework of the project, in order to identify repetitive actions and work areas, the existence of which significantly leads to an increase in the duration of individual work operations, a mapping of the value stream was carried out. One of the lean manufacturing tools was also used – the "spaghetti diagram": visualized using the example of the plan of the Emergency room and the movement of patients and employees in the workplace. As a result of the overhaul of the trauma center, patient flows have been rebuilt: the intersections of emergency and planned patient flows have been eliminated, including among patients of the X-ray department, comfortable conditions for patients have been created, and a modern front office has been organized. There is a logical and understandable navigation for patients and staff of the clinic.

The potential of digital X-ray equipment has been realized, temporary losses on the development of X-ray film have been eliminated, which has expanded the possibilities of using an electronic medical record and increased the economic efficiency of research. When applying plaster, the possibility of direct visualization on a large screen of X-ray images in the manipulation room of the emergency room was realized. All documentation (electronic medical record, referrals, appointment and research) is maintained in the medical information system.

Thus, the use of lean manufacturing methods and standardization of work have made the project as patient-centered as possible: comfortable conditions of stay have been created, flow routing has been worked out, which is of particular importance in the work of the emergency room and allows patients in states of psychological stress to reduce stress levels and receive

affordable and high-quality medical care. The concept of switching to paperless document management allowed:

- reduce financial costs.
- reduce the time associated with paper document processing procedures.
- to master the ability to quickly access the most up-to-date versions of documents.
- use the electronic document repeatedly.

Key words: emergency room of traumatology and orthopedics, children's polyclinic, lean manufacturing tools, standard, quality of medical care.

Введение.

Целью данной работы стала демонстрация практической значимости применения методов бережливого производства в работе кабинета неотложной травматологии и ортопедии (далее - Травмпункт), что позволило уменьшить время ожидания приема врача-травматолога-ортопеда в Травмпункте детской поликлиники и создало комфортные условия ожидания приема врача, повышение удовлетворенности населения.

- Улучшение доступности медицинской помощи
- Разделение потока пациентов
- Обеспечение комфортных условий ожидания
- Переход к ведению медицинской документации исключительно в электронном виде
- Достойное оказание медицинской помощи
- Повышение удовлетворенности пациентов

Практическая значимость работы определяется ее результатами, позволившими разработать и научно обосновать предложения по совершенствованию оказания неотложной травматологической помощи детскому населению в амбулаторных условиях. Полученные данные об особенностях работы Травмпункта могут быть использованы при планировании организации амбулаторно-поликлинической помощи детскому населению. Результаты оценки состояния и качества помощи позволили выявить сильные и слабые стороны действующей системы и могут быть использованы при принятии управленческих решений, направленных на планирование и проведение мероприятий по улучшению качества амбулаторно-поликлинического лечения детского населения.

Материалы и методы использованы:

Анализ был проведен на основании отчетных документов о ситуации в Травмпункте Детской поликлиники №5 города Уфы.

Исследование проводилось о деятельности Травмпункта одной из крупных медицинских организаций Республики Башкортостан - ГБУЗ РБ Детская поликлиника №5 г. Уфа (далее – поликлиника), которая обслуживает детское население самого большого района города Уфа – Октябрьский район МР г. Уфа. К поликлинике прикреплено 58233

человека. Радиус обслуживания – территория в 30 км (28). Травмпункт поликлиники оказывает неотложную помощь по профилю «Травматология и ортопедия» несовершеннолетним не только Октябрьского районов города Уфы, но еще и Советского и южной части Орджоникидзевского районов города Уфы, а также близлежащие территории Уфимского района Республики Башкортостан. Единицей наблюдения явился ребенок (пациент). Общая численность обслуживаемого детского населения составила 125 685 детей. Целью поликлиники является достижение эффективного и качественного медицинского обслуживания детского населения районов города Уфы и Уфимского района, улучшение материально-технического оснащения кабинета неотложной травматологии и ортопедии в порядке целевого и эффективного использования финансовых бюджетных средств и их экономии.

Травматизм считается одной из важнейших медико-социальных проблем современности. С каждым годом количество случаев травматизма увеличивается, при этом отмечается его рост с длительной временной утратой трудоспособности, переходом на инвалидность.

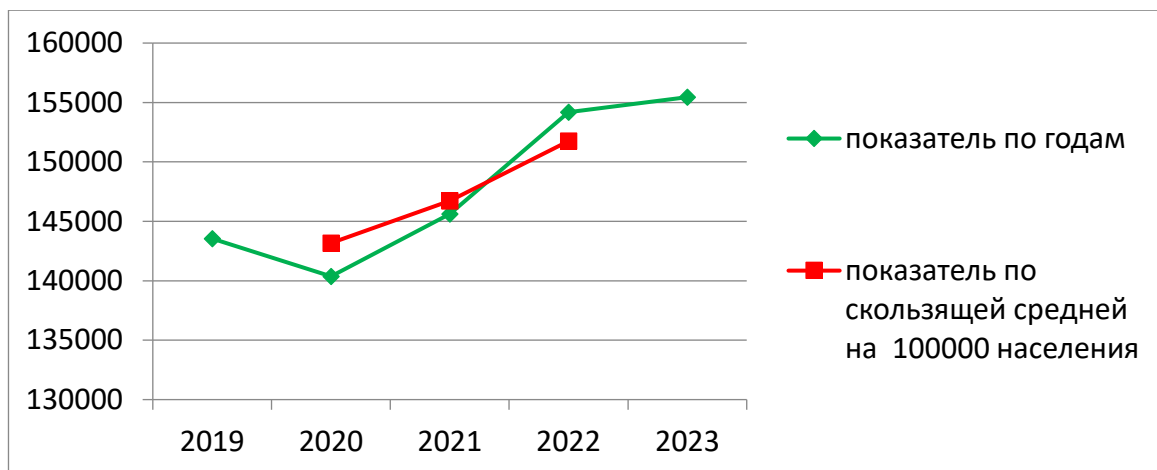


Рис. 1. Динамика заболеваемости травмами, отравлениями и некоторыми другими последствиями воздействия внешних причин (на 100000 тыс. населения).

Для анализа эффективности использовался метод скользящей средней. Метод скользящей средней позволил оценить динамику заболеваемости и спрогнозировать заболеваемость будущих периодов.

Низкие показатели заболеваемости в 2019–2020 годах обусловлены применением ограничительных мероприятий в период эпидемиологического неблагополучия и пандемии COVID-19, что привело с одной стороны к снижению доступности медицинской помощи, а с другой стороны к разобщению социальных связей и повлияло на снижение детского травматизма. В последующем отмечается рост заболеваемости травмами и некоторыми другими последствиями воздействий внешних причин.

Расчёты по методу скользящей средней демонстрируют повышение показателей заболеваемости травмами, отравлениями и некоторыми другими последствиями воздействия внешних причин, что привело к увеличению мощности посещений Травмпункта и потребность в расширении количества помещений.

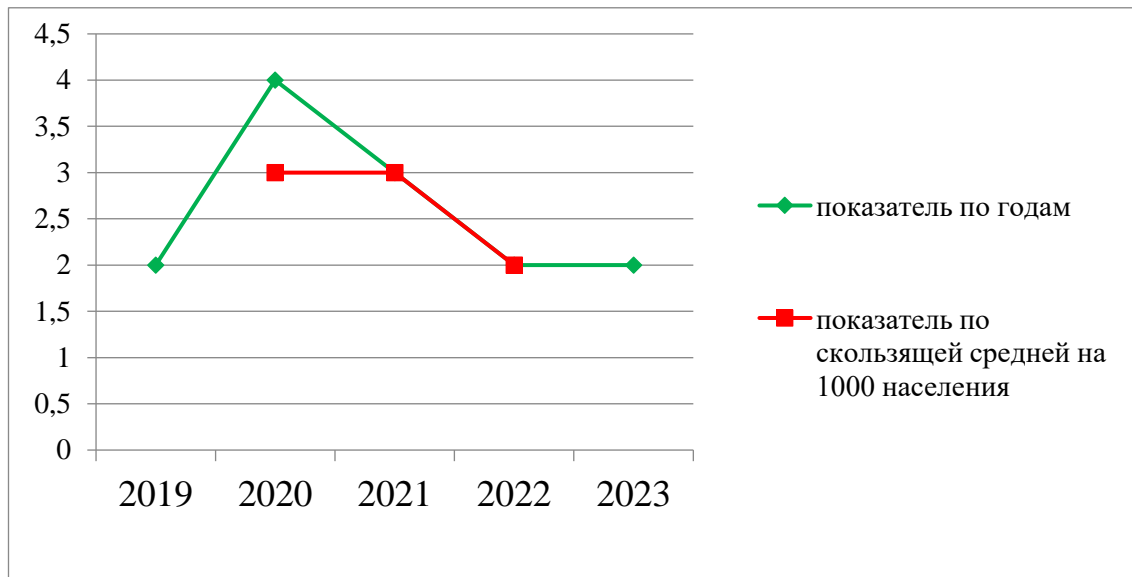


Рис.2. Динамика травм, отравлений и некоторые другие последствия воздействия внешних причин, обусловившие возникновение инвалидности у детей (на 1000 тыс. населения)

Нами определена последовательность выполнения действий в Травмпункте (рис. 3).

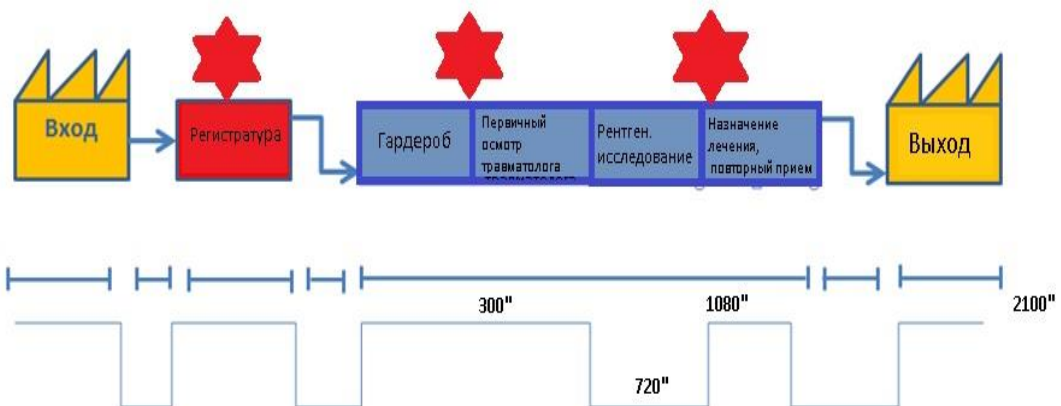


Рис.3. Карта потока создания ценности текущего состояния.

Пространственные решения отражены на рисунке 4.

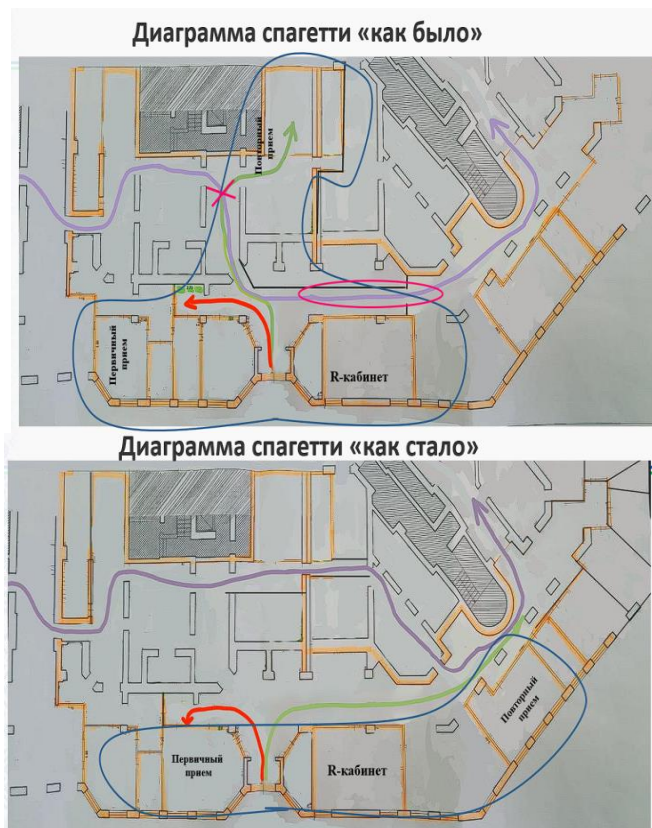


Рис.4. Разделение потоков пациентов травмпункта (первичный, повторный) и «проходящих».

Проблемы, выявленные с помощью этих инструментов:

- закрытая регистратура увеличивает время получения информации пациентами;
- бумажная медицинская документация;
- пересечение потоков пациентов в зависимости от цели посещения «первичные», «вторичные», «переходящие в другие подразделения»;
- создание живой очереди без записи при вторичном приеме;
- при посещении кабинета повторного приема детям с травмами и чаще в гипсе приходится подниматься по ступенькам;
- не соответствует требованиям СанПиН 2.6.1.1192-03 – «кабинет не должен быть проходным»
- небольшая площадь кабинета первичного и повторного приема не позволяет одновременно вести прием двум врачам-травматологам-ортопедам

Создана карта потока создания ценности идеального состояния после исключения всех проблем, обнаруженных при исследовании текущего состояния. Представлен поток, каким он может стать после устранения всех выявленных потерь и коренных причин идентифицированных проблем.



Рис. 5. Карта потока создания ценности идеального состояния.

Условиями формирования здорового образа жизни в медицинских учреждениях являются:

-определение порядка выполнения действий, как последовательно, так и параллельно, что позволило сократить общее время выполнения процесса и повысить его эффективность;

-произведено разделение зон ответственности: какой сотрудник или подразделение организации несет ответственность за выполнение того или иного действия или процесса в соответствии с алгоритмом «Оказание медицинской помощи в кабинете неотложной травматологии и ортопедии»;

-бизнес-процессы производят и потребляют различные документы (в бумажной или электронной форме), определены откуда и куда идут документы или информационные потоки;

- определены потенциально узкие места и возможность для улучшения процесса, которые будут использованы позже для его оптимизации при осуществлении реинжиниринга (изменения с целью улучшения) данного процесса;

– разработанная программа формирования здоровьесберегающего пространства в медицинском учреждении (размещение информационных стендов, плакатов и другого наглядного материала с информацией о рисках здоровья и значимости здорового образа жизни);

– разработанная и внедренная программа, использующая идеальную модель здорового образа жизни, является эффективным психолого-педагогическим средством для формирования устойчивых представлений о необходимых мероприятиях, направленных на профилактику заболеваний, сохранение здоровья;

– междисциплинарный принцип, на котором осуществляется данный процесс;

–сформирована доступная среда для маломобильных пациентов (пандусы, дверные проемы, санузелы для маломобильных пациентов, кнопки вызова, доска Брайля).

-проведена оптимизация шагов по лечению пациентов для оказания наиболее эффективной, своевременной, экономичной и высококачественной помощи.

-проведены несколько мероприятий по совершенствованию работы Травмпункта. Во входной группе предусмотрено грязезащитное покрытие в тамбуре (система решеток и ковриков с поддонами для грязи), убраны пороги.

-для обеспечения возможности прямого контакта администратора с пациентом оборудована «открытая» стойка регистратуры (фронт-офиса), предусмотрена низкая стойка для работы с маломобильными гражданами. Организация открытой регистратуры с увеличением площади входной группы и комфортного пребывания пациентов, на входе появились сидячие места для одевания и снятия бахил. Выделены зоны комфортного ожидания пациентов. Организован пост бесконтактной термометрии с фиксацией случаев повышения температуры. Гардероб разместили в непосредственной близости от входа в поликлинику. Размещена удобная навигация, освещение, видеонаблюдение.

-осуществляется запись посетителя на прием с помощью инфомата (выдается талон), установлено табло с информацией, сенсорные экраны.

-организованы просторные кабинеты приема врачей-травматологов-ортопедов.

-маршрутизированы потоки «проходящих в другие подразделения» пациентов путем открытия сквозного прохода, что позволило устранить проходимость рентгенологического кабинета;

-кабинет повторного приема выведен в другую рекреацию, что позволило полностью разделить потоки первичных и повторных пациентов; организована доступная среда для пациентов с ограничениями в передвижении: исключены передвижения по ступенькам пациентов в гипсе, построен туалет для инвалидов и пациентов с ограниченными возможностями.

-проведена работа по переходу на ведение медицинской документации исключительно в электронном виде: разработаны шаблоны для ведения электронной медицинской карты, в обязательном порядке создаются электронные направления на консультативно-инструментальные обследования, на госпитализацию в стационар; в полном объеме использован цифровой ресурс рентгенологического оборудования. Провели распределение потоков через Электронную очередь по талонам на первичный прием, осуществлена запись на вторичный прием по времени

Формализовано описание процессов Травмпункта, что в итоге нашло свое отражение в стандартной операционной карте (рис. 6).

ОКАЗАНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В КАБИНЕТЕ НЕОТЛОЖНОЙ ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ (КНТО)						СОК-13-001-2023						
Утвердил: Казиев Р.Р.		Согласовал: Щокина И.В.		Разработал: Итолова Л.Д.		Цель процесса: Сокращение времени нахождения пациента в КНТО поликлиники и сокращение перемещений (пациента, медицинской документации, рентгенологических пленок и пр.)			Страница 1 из 1			
		Согласовал: Габязов Н.Н.		Разработал: Ибрагимова А.Х.		Подразделение: КНТО Кабинет врача-травматолога-ортопеда (первичный, повторный прием)			Дата утверждения от 21.11.2023			
									Версия: 1			
№ шага	Рабочая пошаговая последовательность, используемый инструментариум	Время, сек.	Ключевые указания	Схема пошаговой рабочей последовательности Основные медицинские процессы (АЛГ5 - ОМП 1)								
1	При обращении пациента в регистратуру: - поздороваться, представиться, установить доверительные отношения, - уточнить причину обращения, провести идентификацию пациента, - получить согласие на обработку персональных данных, - получить талон электронной очереди и маршрутизировать в кабинет первичного или повторного приема	35''	☆ ▽									
2	Первичный прием пациента врачом травматологом-ортопедом: - поздороваться, представиться, установить доверительные отношения, - при входе пациенту предложить присесть на стул / кушетку, - провести идентификацию пациента, оформить ИДС, предоставить в доступной форме полную информацию о целях, методах оказания МП, связанном с ними риске, возможных вариантах вмешательства, о последствиях, о вероятности развития осложнений, о предполагаемых результатах), - провести гигиеническую обработку рук, надеть перчатки, - провести осмотр пациента, - сделать назначения с учетом наличия медицинских показаний и направить:	300''	☆ ▽ ◇									
2.1	В стационар на госпитализацию в отделение хирургического профиля (ГДКБ № 17, БСМП, РДКБ) с оформлением электронного направления на госпитализацию	25''	☆									
2.2	В процедурный кабинет для обеспечения обезболивания пациента (в/м, в/в, р/гс), проведения вакцинации и др.	25''	☆									
3	Провести внутримышечные, внутривенные манипуляции, дачу ЛП рег са	137''	☆									
2.3	В рентгенологический кабинет для проведения рентгенологического исследования	25''	☆									
4	Провести рентгенологическое исследование	94''	☆									
2.4	В кабинет компьютерной / магнитно-резонансной томографии по маршрутизации	45''	☆									
2.5	В перевязочный кабинет для проведения первичной хирургической обработки ран	15''	☆									
5	Провести первичную хирургическую обработку ран	754''	☆									
2.6	В гипсовый кабинет для иммобилизации и наложения гипса	15''	☆									
6	Наложить гипс	1300''	☆									
2.7	В физиотерапевтический кабинет на физиотерапевтическое лечение	15''	☆									
7	Провести физиотерапевтическое лечение	600''	☆									
2.8	Сделать запись в ЭМК пациента с применением шаблонов записей, подписать ЭЦП	300''	☆									
2.9	Записать по расписанию приема на плановый прием в кабинет повторного приема	25''	☆									
8	Повторный прием пациента врачом травматологом-ортопедом: - поздороваться, представиться, установить доверительные отношения, - при входе пациенту предложить присесть на стул / кушетку, - провести идентификацию пациента, проверить наличие ИДС - провести гигиеническую обработку рук, надеть перчатки, провести осмотр, - сделать назначения, по медицинским показаниям провести: 3, 4, 5, 6, 7 - при необходимости записать на плановый прием в кабинет повторного приема, - сделать запись в ЭМК пациента с применением шаблонов записей, подписать ЭЦП	1350''	☆ ▽ ◇									
С и 3	Медицинский халат	Медицинский костюм	Медицинская шапочка	Медицинская обувь	Одноразовые перчатки	Маска	Условные обозначения	Контроль качества	Требуется навык	Критический пункт	Стандартный запас	Безопасность

Рис. 6. СОК-15-001-2023 «Оказание медицинской помощи в кабинете неотложной травматологии и ортопедии».

Проведена оценка удовлетворенности пациентов при обращении в Травмпункт после проведенных мероприятий по внедрению методов бережливого производства.

Таблица 1

Анализ поступивших обращений по деятельности Травмпункта.

Показатель(абс.)	2019	2020	2021	2022	2023
Всего обращений	8	8	6	7	9
Из них благодарности	8	7	3	2	5

Всего за период с 2019 по 2023 год в адрес ГБУЗ РБ Детской поликлиники №5 города Уфы зафиксировано 38 обращений в адрес травмпункта, из них 25 благодарностей. Таким образом, наблюдается увеличение числа обращений с явным преобладанием благодарностей (67%).

Проведённый анализ динамики количества обращений и благодарностей за период 2019–2023 гг. указывает на высокий уровень благодарностей из общего количества обращений, направленных в травмпункт при реализации программы.

В течение 12 месяцев, сотрудниками Детской поликлиники №5 города Уфы проводилось анкетирование законных представителей детей Уфимского, Советского, Октябрьского и части Орджоникидзевского районов города Уфы, с целью изучения мнения об организации деятельности травмпункта поликлиники в удовлетворенности

оказываемой медицинской помощью их детям, доверии к медицинским работникам. Анкетированием было охвачено 320 родителей, посетивших травмпункт поликлиники. В структуре респондентов преобладали жители Октябрьского района 69,9 %, меньшая доля опрошенных респондентов обращались из Уфимского и Орджоникидзевского районов города Уфы, соответственно, 26,2% и 3,9%. Из числа респондентов: 230 человек (72%) являются постоянными пользователями медицинских услуг травмпункта (более трех посещений в год); 90 человек (28 %) – пользуются редко (менее одного посещения в год).

Целями анкетирования были:

- определение удовлетворенности населения работой травмпункта;
- изучение предложений об организации деятельности работы врачей травматологов-ортопедов;
- изучение мнения об организации деятельности травмпункта;

Результаты анкетирования распределились следующим образом:

I. Удовлетворенность работой травмпункта.

1. Количество опрошенных, которых полностью устраивает система записи на повторный и первичный прием к врачу, составляет 56,5%, количество респондентов, не удовлетворенных имеющейся системой записи, соответственно- 43,5%.



Рис.7. Удовлетворенность опрошенных о системе записи на прием к врачу.

2. Порядок работы Травмпункта (время работы, размещение специалистов, доступность обследования по направлению врача, работа регистратуры) полностью удовлетворены 95,6%, не удовлетворены -4,4%.

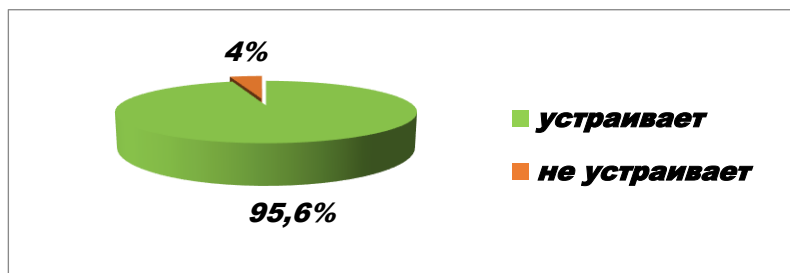


Рис. 8. Удовлетворенность работой Травмпункта.

3. Из числа опрошенных 52,4% респондентов отметили хорошую информированность об имеющихся услугах в Детской поликлинике №5, при этом 50,5% узнают информацию через регистраторов, 32,0% информированы посредством СМИ, 17,5% получают информацию от знакомых, 20,3% узнают о наличии тех или иных услуг от врача-травматолога, 25,2% используют информационные стенды (на данный вопрос была возможность ответить на один или несколько вариантов).

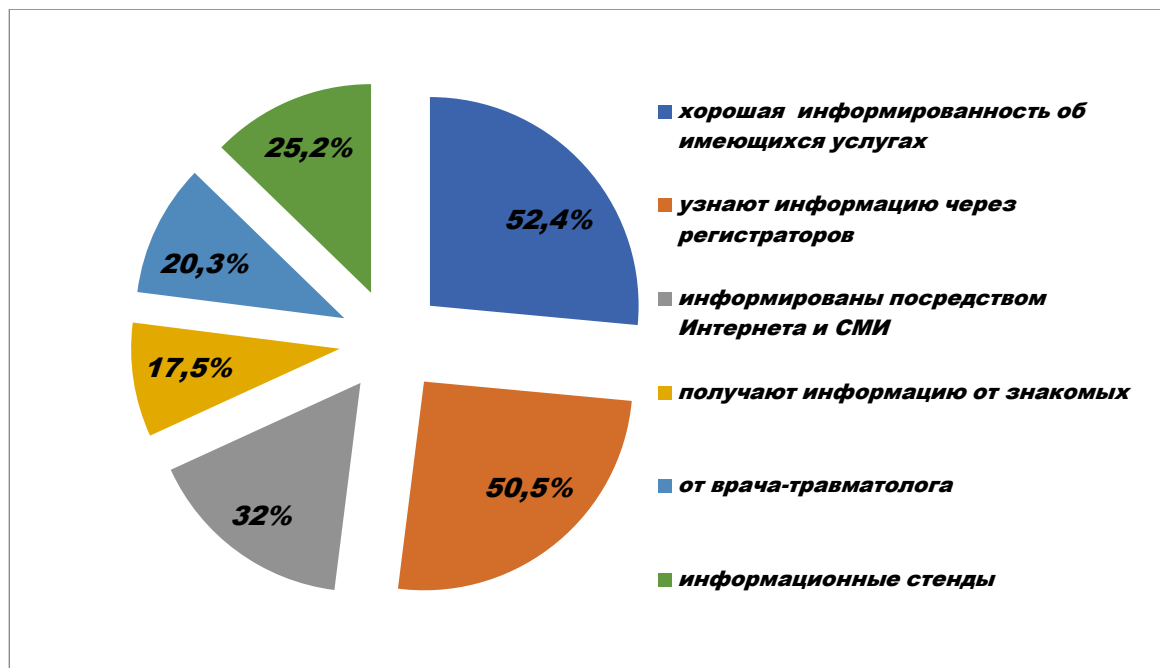


Рис. 9. Информированность об имеющихся услугах в Детской поликлинике №5

4. Вежливость, обходительность персонала МО отметили 100% из числа опрошенных респондентов.

5. Качество услуг учреждения полностью устраивает 88,5% от опрошенных, при этом 88,5% считают, что качество оказываемых услуг улучшилось за год, 11,5% затрудняются с ответом. При этом обслуживание в детской поликлинике лучше, чем в других государственных медицинских учреждениях считают 86,3% респондентов, 13,7% считают, что обслуживание хуже, чем в других амбулаторно-поликлинических учреждениях.

II. Организация работы травмпункта врачами-специалистами.

1. Из числа опрошенных респондентов:

- 51 человек (16%) более 2 раз обращаются к врачу-травматологу;
- 77 человек (24%) – посещают врача-травматолога 1–2 раза в год;
- 192 (60%) - посещают реже одного раза в год;

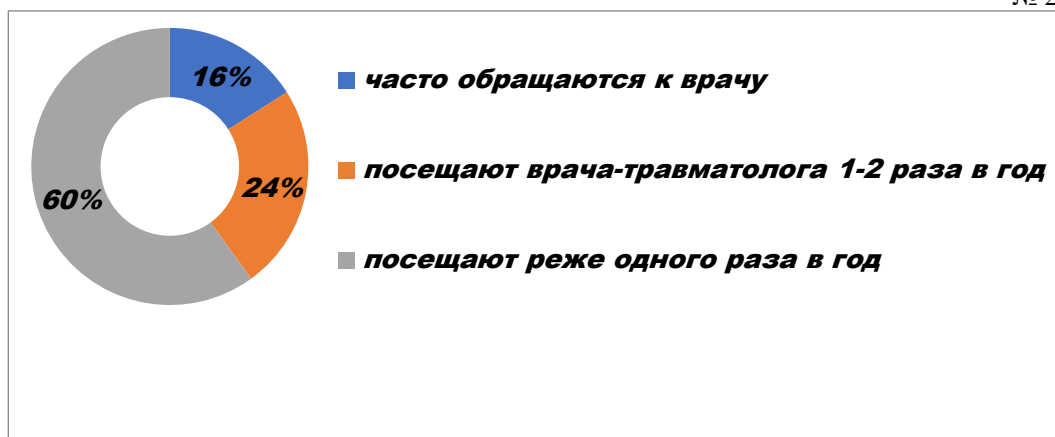


Рис. 10. Организация работы травмпункта врачами-специалистами.

Позитивными изменениями отмечено возможность посещения врача специалиста в день обращения - 292 человек (91%).

На основании результатов проведенного анкетирования, отмечается:

- потребность жителей прикрепленных районов в увеличении времени работы Травмпункта;
- потребность в индивидуальной работе с пациентами диспансерной группы;
- необходимость усиления разъяснительной работы по профилактике травм и последствий воздействий внешних причин среди населения;
- необходимость разъяснительной работы с медицинским персоналом по вопросам культуры общения с пациентами;
- необходимость корректировки расписания врачей.

Данные, выявленные в результате опроса анкетированием (320 человек), выявило хорошую информированность граждан об организации деятельности детской поликлиники. Данные выводы сделаны по следующим предложениям и высказываниям:

- большинство пациентов устраивает время и режим работы МО – 95,6%;
- запись пациентов по телефону улучшилась по сравнению с предыдущими годами – 54%;
- наличие «понятных» информационных указателей и возможность их использования – 70%.

Важное значение в оценке качества оказания медицинской помощи учреждением здравоохранения, имеет мнение о взаимоотношении «пациент-доктор». Результаты анкетирования выявили позитивное, доброжелательное отношение медицинского персонала поликлиники:

- доброжелательность, отзывчивость отметили 100% респондентов,
- МО соответствует санитарным и этическим нормам отметили 42 человека (84%).

Оценка достижения целевого значения критерия «Количество посадочных мест в зоне (зонах) комфортных условий ожидания для посетителей на 200 посещений плановой мощности поликлиники» Для оценки выполнения условий достижения целевого значения критерия – количество посадочных мест для комфортных условий пребывания пациентов, их законных представителей и членов их семей составляет не менее 1 посадочного места: плановая мощность 1020 посещений поликлиники в смену; [14]

Проанализировав последовательность шагов бизнес-процесса оптимизировано выполнение действий в Травмпункте до «Идеального состояния».

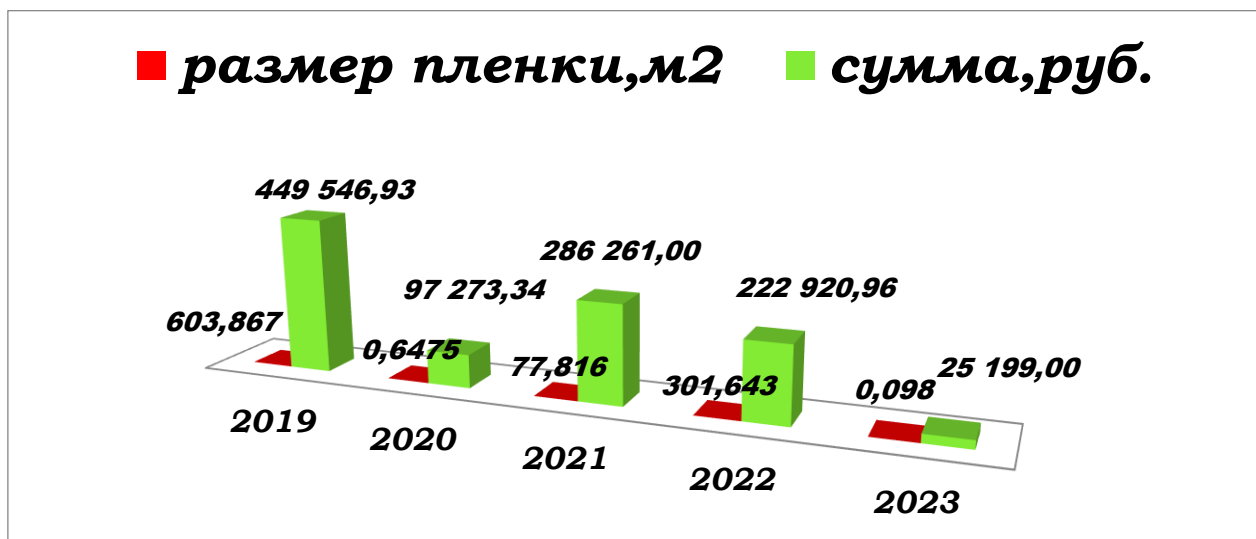


Рис. 11. Анализ расхода рентгенографической пленки ГБУЗ РБ Детская поликлиника №5 г.Уфа за 2019-2023гг.

Проведенный анализ динамики расхода рентгенографической пленки за период 2019–2023 гг. указывает на динамику снижения затрат на закупку рентгенографической пленки.

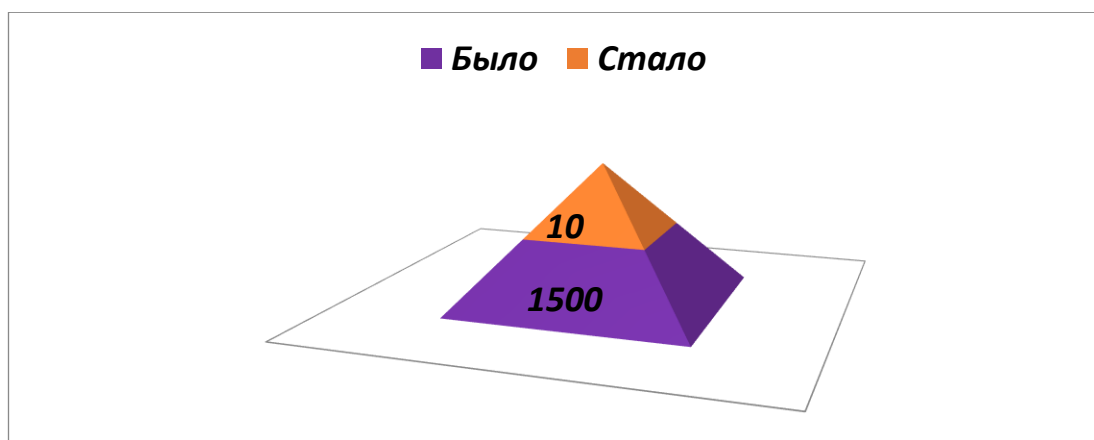


Рис. 12. Анализ количества бумажных направлений на дообследование, обследование, консультацию и госпитализацию в другие ЛПУ за период внедрения бизнес-процесса.

В результате отказа от направлений на бумажных носителях, заметна значительная тенденция к перманентному переходу на электронный документооборот.



Рис. 13. Анализ времени повторного приема за период внедрения бизнес-процесса.

Анализ периода повторного приема привел к сокращению времени повторного приема в связи с введением элементов бережливого производства: электронный документооборот, корректное распределение потоков пациентов (первичный, повторный прием), переход на "зеленую" систему визуализации снимков, что на прямую указывает на повышение доступности оказываемых услуг.

Разработана «Дорожная карта» внедрения проекта с четкой формулировкой проводимых мероприятий, сроков (10.01.2023- 01.12.2023г.) и ответственных по выполнению данных мероприятий.

Проект создан при поддержке Минздрава РБ, МИАЦ. Центромгородского дизайнера г. Уфа создан стандарт единого стиля оформления травматологических пунктов г. Уфа. Дизайн травмпунктов согласовывался министром здравоохранения Республики Башкортостан А.Р. Рахматуллин и главой администрации городского округа город Уфа Республики Башкортостан Р.Р. Мавлиевым.



Создан стандарт единого стиля оформления травматологических пунктов г. Уфа

ДЕТСКАЯ ТРАВМАТОЛОГИЯ



**Просторные
здания**



**Комфортные
пространства**



**Кабинеты приема
специализированных
врачей**



**Разделение
потоков**



**Современная,
удобная входная
группа**



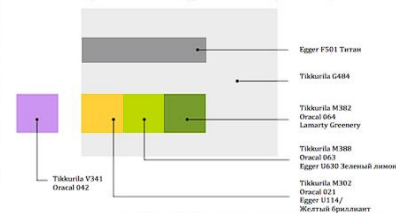
**Понятная
планировка
и маршрутизация**

В целях повышения удовлетворенности пациентов



ДЕТСКАЯ ТРАВМАТОЛОГИЯ

ДЕТСКАЯ ТРАВМАТОЛОГИЯ (Рис.3):
Основная поверхность стен: штукатурка и окраска в колер Tikkurila G484 (очень светлый серый).
Дополнительный колер стен (акцентные элементы): Tikkurila M382 (зеленый), Tikkurila V341 (лавандовый).
Отбойная доска шириной 260 мм: ЛДСП Еддег с пластиковой крошкой, колер F501 Титан.



Часть 1. ОФОРМЛЕНИЕ ИНТЕРЬЕРА

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ДОКУМЕНТА
СТАНДАРТЫ ЗОНИРОВАНИЯ ПРОСТРАНСТВ
ЗОНА ПРИВЕТСТВИЯ 4
ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОТДЕЛОЧНЫМ
МАТЕРИАЛАМ.
ЦВЕТА И ОТДЕЛКА СТЕН 4
ОТДЕЛКА ПОЛА 7
ПОТОЛКИ. ОСВЕТИТЕЛЬНЫЕ ПРИБОРЫ..... 8
ВИЗУАЛИЗАЦИИ 9

Часть 2. ФИРМЕННЫЙ СТИЛЬ 24

Часть 3. НАВИГАЦИОННАЯ СИСТЕМА 26

Часть 4. ОФОРМЛЕНИЕ ФАСАДОВ 27





В итоге модернизации Травмпункта изменился и внешний и его вид.



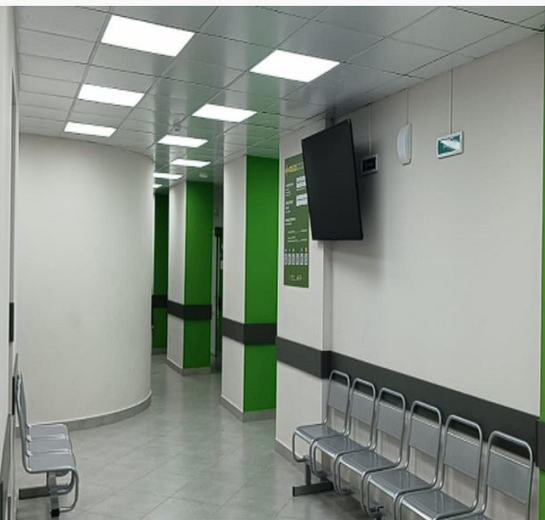
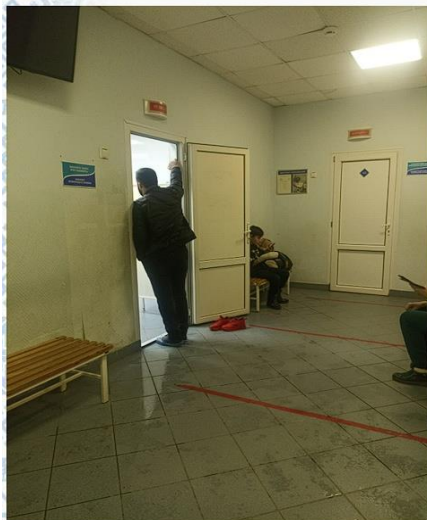
Было

Стало



Было

Стало



Было

Стало





Результаты.

Реформирование системы организации неотложной медицинской помощи детскому населению является сохранением и развитием государственной системы здравоохранения, обеспечение социальной справедливости в области охраны здоровья, обеспечение доступной и качественной медицинской помощи, а также изменение ее направленности в сторону оптимизации демографических процессов и формирования здорового образа жизни.

Обсуждение.

Дети в раннем возрасте отличаются большой подвижностью, которая нередко приводит к серьезным травмам. Они не осознают и не понимают всей ответственности за свои поступки, тем самым их действия напрямую направлены на причинение вреда. Детский травматизм — это внезапно возникшие повреждения, под воздействием внешних факторов. Причиной частого травматизма в современных условиях является и неблагоустроенность внешней среды, неосторожное, неправильное поведение ребенка в быту и на природе, и конечно же халатность, недосмотр взрослых. Дети более чувствительны к боли, и поэтому их травмы чаще всего сопровождаются травматическим шоком, который развивается стремительно быстро. Но при этом, даже глубокие нарушения в органах и системах в большинстве случаев обратимы, только необходимо вовремя и быстро оказать первую, а затем и квалифицированную врачебную помощь.

Целью проекта являлось:

- снижение финансовых затрат.
- сокращение времени, связанного с процедурами обработки бумажных документов.
- освоение возможности быстрого доступа к самым актуальным версиям документов.
- использование электронных документов многократно.

Тем самым используя бизнес-процессы и их взаимосвязь на основе стандартов серии ISO9000-2015 удалось совершенствовать маршрутизацию внутри учреждения и удовлетворения внутренних и внешних потребителей.

Заключение. Учитывая положительный опыт, полученный при реализации пилотного проекта, изложенные мероприятия можно рекомендовать для тиражирования в детских поликлиниках и провести реинжиниринг бизнес-процессов Травмпункта.

Список использованной литературы

1. Методические рекомендации Минздрава России Минздрав России, Госкорпорация "Росатом" Федеральный проект "бережливая поликлиника". Применение методов бережливого производства в медицинских организациях. Открытие проектов по улучшениям 01.01.2017 [01]
2. Бережливые технологии в медицинской помощи: текущий статус и дальнейшие возможности в России (аналитический обзор) Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ. Том 6, № 4, 2020, С. 78-103. https://med-prof.kurgan-med.ru/upload/medprof/regionalniy_centr/berezhlivye-tehnologii-v-meditsinskoj.pdf [02]
3. Ивашинников А. В., Нямцу А. М., Шуплецова В. А. Бережливое производство в здравоохранении / 2-е изд., испр. Тюмень: РИЦ «Айвекс», 2022. 180 с. [03]
4. Научно-практический рецензируемый журнал "Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики" 2023 г., № 4 Scientific Journal "Current problems of healthcare and medical statistics" 2023 г., № 4 ISSN 2312-2935 1106 УДК 614.2 DOI 10.24412/2312-2935-2023-4-1106-1128 Разработка и апробация стандарта системы управления медицинской организацией, направленной на повышение удовлетворенности пациентов медицинской помощью Д.С. Тюфилин¹, И.П. Шибалков¹, В.С. Высокочков¹, Д.А. Шелегова¹, И.А. Деев², О.С. Кобякова¹ С. 1106-1128 [04]
5. Построение национальной системы управления качеством и безопасностью медицинской деятельности: международный подход Радомир Бошкович Менеджмент качества в медицине / 01'2021 / С. 112-120. [05]
6. Вестник экономики, права и социологии, 2016, № 4 С. 69-72 Оценка эффективности внедрения бережливого производства на промышленных предприятиях Николаева А.Б. [06]
7. Глобальная ядерная безопасность, 2020 №1(34), с. 107–115 оценка результатов развертывания пср и возможности экстраполяции бережливых технологий на социальную сферу © 2020 И.А. Ухалина, С.П. Агапова, Н.А. Ефименко [07]
8. Новая модель медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь (3-е издание с дополнениями и уточнениями). Методические рекомендации. Каракулина Е.В., Введенский Г.Г., Ходырева И.Н., Крошка Д.В. [и др.] – М.: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, 2023, – 146 с. doi: 10.15829/FPPMSP-NMMO2023. EDN WDYLX [08]
9. Эпомен: медицинские науки, № 3, 2022 С. 15-28. Цифровые инструменты бережливых технологий в деятельности медицинских организаций Гордеева О.И., Сыч Г.В., Титова С.Н., Акульшина С.А., Петров И.С. [09]
10. Современные методы эффективной организации процесса диспансеризации населения в медицинских учреждениях на принципах бережливых медицинских технологий: Учебнометодическое пособие для обучающихся по направлениям медицинского образования [Электронный ресурс] / Г. М. Жирнова. – Электрон. текстовые дан. – М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2023. – URL: <https://niioz.ru/moskovskaya-meditsina/izdaniya-nii/metodicheskie-posobiya/> – Загл. с экрана. – 46 с. [10]

11. ГОСТ Р 57522-2017 «Руководство по интегрированной системе менеджмента качества и бережливого производства»[11]
12. Стандарт системы управления медицинской организацией, направленной на повышение удовлетворенности пациентов медицинской помощью Москва, 2023 [12]
13. Процессное управление в медицинских организациях. Берсенева Е.А. Бюллетень национального НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко. 2020. № 4. С 80-99. [13]
14. Новая модель медицинской организации, оказывающей первичную медикосанитарную помощь (3-е издание с дополнениями и уточнениями). Методические рекомендации. Каракулина Е.В., Введенский Г.Г., Ходырева И.Н., Крошка Д.В. [и др.] – М.: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, 2023, – 146 с. doi: 10.15829/FPPMSP-NMМО2023. EDN WDYLXI. [14]

Сведения об авторах статьи:

Рахматуллин Айрат Разифович - Министр здравоохранения Республики Башкортостан , к. м. н., priemn.mz@bashkortostan.ru.

Яхина Роза Радиковна - директор ГКУЗ РБ Медицинского информационно-аналитического центра, ufa.miac@doctorrb.ru.

Галиев Рустам Рухылбаянович - главный врач ГБУЗ РБ Детской поликлиники №5 города Уфы, glav.vrach@ufadp5.ru.

Хасанова Эльвира Тимергалеевна - руководитель Регионального центра организации первичной медико-санитарной помощи ГКУЗ РБ Медицинского информационно-аналитического центра, ufa.miac@doctorrb.ru.

Изотова Лейсан Денисована - врач-педиатр кабинета ВКК и БМД ГБУЗ РБ Детской поликлиники №5 города Уфы, ufa.dp5@doctorrb.ru.

Шеремета Лидия Андреевна - главная медицинская сестра ГБУЗ РБ Детской поликлиники №5 города Уфы, glavsister@ufadp5.ru.

Баширов Ильшат Газимович - начальник отдела ОМТС ГБУЗ РБ Детской поликлиники №5 города Уфы, ufa.dp5@doctorrb.ru.

Гибазов Нуршат Нургарифанович - заведующий кабинетом неотложной травматологии и ортопедии ГБУЗ РБ Детской поликлиники №5 города Уфы, ufa.dp5@doctorrb.ru.

Дельмухаметова Алина Венеровна - заведующая кабинетом ВКК и БМД, к. м. н., ГБУЗ РБ Детской поликлиники №5 города Уфы, azaufa87@ya.ru

Вклад авторов:

№	Ф.И.О. автора	Авторский вклад
1	Рахматуллин А.Р.	генерация идеи проекта, постановка задач проекта, разработка дизайн-проекта, утверждение окончательного варианта статьи, критический пересмотр текста рукописи (включая этапы до или после публикации рукописи)
2	Яхина Р.Р.	разработка концепции, формулирование идеи, утверждение окончательного варианта статьи, разработка дизайн-проекта, критический пересмотр текста рукописи (включая этапы до или после публикации рукописи)
3	Галиев Р.Р.	формулирование исследовательских целей и задач, разработка дизайн-проекта, написание текста статьи, аннотирование данных (создание метаданных), аккумуляция исследовательских данных, редактирование текста рукописи, обобщение результатов проекта, формулировка выводов, интерпретация результатов проекта, критический пересмотр текста рукописи (включая этапы до или после публикации рукописи).
4	Хасанова Э.Т.	формулирование исследовательских целей и задач, разработка дизайн-проекта, написание текста статьи, редактирование текста рукописи, обобщение результатов проекта, формулировка выводов, интерпретация результатов проекта, критический пересмотр текста рукописи (включая этапы до или после публикации рукописи)
5	Изотова Л.Д.	получение данных для анализа, анализ результатов исследования и подготовка данных, написание текста статьи, выполнение работы по систематизации материала, моделирование (компьютерное, математическое), применение статистических, математических методов для анализа данных, аннотирование данных (создание метаданных), аккумуляция исследовательских данных, обобщение результатов проекта, формулировка выводов, интерпретация результатов проекта.
6	Шеремета Л.А.	проведение исследования, анализ результатов исследования и подготовка данных
7	Баширов И.Г.	разработка дизайн-проекта, анализ результатов исследования и подготовка данных

8	Гибазов Н.Н.	анализ результатов исследования и подготовка данных
9	Дельмухаметова А.В.	<p>получение данных для анализа, анализ результатов исследования и подготовка данных, написание текста статьи, выполнение работы по систематизации материала, моделирование (компьютерное, математическое),</p> <p>применение статистических, математических методов для анализа данных, Аннотирование данных (создание метаданных),</p> <p>аккумуляция исследовательских данных, обобщение результатов проекта, формулировка выводов, интерпретация результатов проекта.</p>

УДК 632.935.41

Прокопьев М.В., Сакаева Е.З., Гизатуллина Э.И., Салихова Г.Д., Галиева Л.Н.,
Кашапова Р.Р.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭЛАСТОГРАФИИ ПЕЧЕНИ СДВИГОВОЙ ВОЛНЫ В ДИАГНОСТИКЕ СТАДИЙ ФИБРОЗА ПРИ ДИФFUЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

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

Данное исследование призвано продемонстрировать возможности метода эластографии при выявлении хронических заболеваний печени. Проанализирован опыт внедрения метода в наше отделение, выделены значимые факторы получения достоверного результата, факторы, влияющие на утяжеление степени фиброза со стороны печени. На большой выборке показано, что данные эластографии, полученные в нашем отделении, вполне соотносились с данными эталонного метода – биопсии. При этом эластография имеет меньше противопоказаний и отлично подходит для скрининга ранних признаков заболевания.

Ключевые слова: эластография печени, ультразвуковая диагностика, фибротест, эластография сдвиговой волны.

Prokopyev M.V., Sakaeva E.Z., Gizatullina E.I., Salikhova G.D., Galieva L.N.,
Kashapova R.R.

EXPERIENCE OF APPLICATION OF SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY OF THE LIVER IN DIAGNOSTICS OF FIBROSIS STAGES IN DIFFUSE LIVER DISEASES

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

This study is designed to demonstrate the possibilities of elastography method in detecting chronic liver diseases. The experience of introduction of the method in our department was analyzed, significant factors of obtaining reliable results and factors influencing the severity of fibrosis degree on the liver side were highlighted. It was shown on a large sample that elastography data obtained in our department correlated well with the data of the reference method - biopsy. At the same time elastography has fewer contraindications and is excellent for screening of early signs of the disease.

Key words: liver elastography, ultrasonic diagnostics, fibrotest, shear-wave elastography (SWE).

Введение. Современная диагностика болезней паренхиматозных органов продолжает развиваться и открывает новые возможности в определении состояний, выявление которых ранее было возможно только с применением гистологических методов. Болезни печени, которые ранее диагностировались преимущественно на поздних стадиях, сейчас могут эффективно выявляться с применением такого точного метода как эластография. Данный метод основан на изучении показателей упругости ткани, которые находятся в прямой корреляции с хроническими дистрофическими и дегенеративными состояниями, сопровождающимися фиброзом.

Различные виды хронического поражения печени (при вирусном гепатите, постоянной интоксикации, аутоиммунных заболеваниях и так далее) характеризуются прогрессивным течением. Несмотря на то, что печень состоит из клеток так называемой «растущей популяции» и имеет высокие репаративные резервы, при хронических заболеваниях происходит срыв компенсаторных механизмов с последующим перерождением структурных единиц.

Так жировой гепатоз постепенно переходит в стеатоз, стеатогепатит и, наконец, цирроз. Хронические вирусные и токсические гепатиты также ведут к циррозу печени – необратимому поражению паренхимы с нарушением гисто и цитоархитектоники, путей оттока желчи, появлением узлов – регенератов. В отдельных случаях цирроз печени перерождается в гепатоцеллюлярную саркому. Оба этих осложнения (и цирроз, и гепатосаркома) ассоциируются с крайне низкой пятилетней общей выживаемостью, не имеют эффективного этиопатогенетического лечения. Однако, до их развития проходит, как правило, несколько десятков лет, в ряде заболеваний, например, при вирусных гепатитах, удается применять настолько эффективную терапию, что продолжительность жизни таких больных становится сопоставимой с общей популяцией.

Тем не менее, долгое время не было метода, который позволял бы выявлять статистически значимый маркер, связывающий стадию фиброза печени с физическими характеристиками ее паренхимы. В 2003 году появился такой аппарат, который обрабатывал информацию о характере сдвиговых волн и преобразовывал в количественный показатель- аппарат FibroScan, компании Echosens, сформировалась такая область ультразвуковой диагностики как эластография.. С тех пор появились новые усовершенствованные методики эластографии.

Данный метод показал свою клиничко – диагностическую значимость – он имел высокую чувствительность к начальным изменениям паренхимы печени в то время, как другие визуализирующие методы были неэффективны в силу отсутствия явных морфологических изменений органа. Особое значение эластография приняла при ведении пациентов с хроническим вирусным гепатитом. Можно было следить за эффективностью терапии и вовремя ее корректировать, добиваясь почти полной «заморозки» патологических пролиферативных процессов в структурных единицах печени.

Актуальность. Эластография является неинвазивным и достаточно точным скрининговым методом заболеваний печени, который подходит для первичной

диагностики, оценки динамики патологического процесса, а отдельные методы эластографии дают достаточно точные данные, близкие по своей значимости к гистологическим методам.

Тем не менее, эластография (особенно высокоточные ее варианты) не так активно внедряется в клиническую практику и до сих пор используются ограниченно. Доклад о нашем опыте, накопленном за последние годы, позволит актуализировать проблему диагностики заболеваний печени и сформировать тактику по эффективной диагностике и контролю над прогрессированием заболевания вплоть до достижения ремиссии.

Цель. Доклад о первом опыте применения эластографии в условиях нашего отделения. Обозначить преимущества и перспективность данного метода в диагностике заболеваний паренхимы печени.

Материалы и методы. Мы представляем клинический опыт применения эластографии, накопленный в нашем отделении за 2021 – 2023 года. В данной статье будут описаны методики внедрения данного метода в клиническую практику, а также примеры в которых оценивалась диагностическая значимость эластографии в сравнении с данными биопсии.

Наконец, мы представляем структуру встречаемости различных степеней фиброза, а также этиологию заболевания в регионе. Так на конец 2023 года состоит на диспансерном учёте с диагнозом цирроз в Республике Башкортостан состоит 2630 человек (дети-32, подростки-10, взрослые- 2588). Внедренный нами метод способствует повышению качества диагностики диффузных заболеваний печени с целью раннего выявления, раннего начала активного лечения, направленного на улучшение прогноза для жизни и труда.

В данном исследовании был задействован аппарат Philips Epiq 7 оснащенный функцией эластографии сдвиговой волны (рисунок 1). Данный вид эластографии является информативным и наиболее оператор – независимым.

Стандартно применялся межреберный ультразвуковой доступ (рисунок б). Использовался метод pSWE (point Shear Wave Elastography).

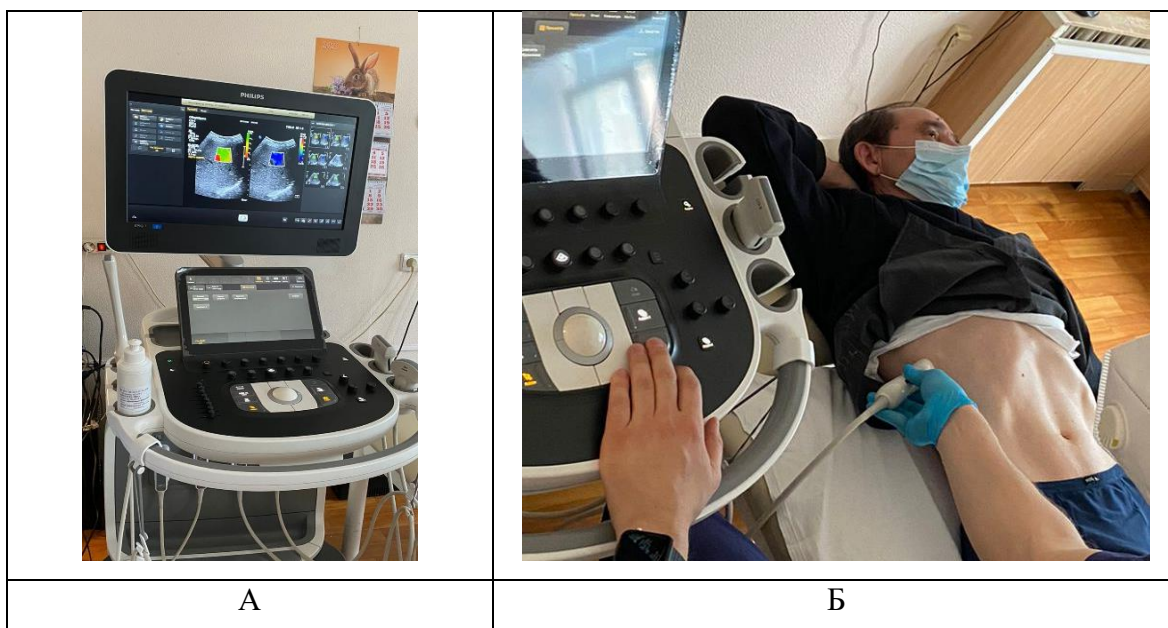


Рисунок 1. эластография. А – аппарат Philips Epiq 7 оснащенный функцией эластографии сдвиговой волны, Б – стандартный ультразвуковой доступ, применяющийся в нашем отделении.

Методика эластографии. Мы выделили факторы, влияющие на воспроизводимость метода:

1. Выраженные движения кожного покрова при дыхании, сердцебиении – пациент во время исследования находился в спокойном состоянии, излишняя подвижность грудной клетки могла исказить результаты, поэтому датчик старались выставлять по средней подмышечной линии, а не медиальнее, оценка левой доли печени может быть сопряжена с искажением в результате подвижности печени, связанной с сердцебиением, поэтому при стандартном исследовании оценивали только правую долю

2. Затухание сигнала – эластография использовалась только на глубине до 6 сантиметров от поверхности датчика (и до 2 сантиметров меж датчиком и глиссоновой капсулой), приведённое расстояние нивелировалось строго перпендикулярным расположением датчика по отношению к поверхности тела. Увеличение данного расстояния при стандартных условиях (если не проводилась дополнительная калибровка), ассоциировалась с недостоверным результатом.

3. Глубина расположения зоны интереса выбиралась исходя из толщины преград между датчиком и печенью, при глубине более 8 сантиметров «прицеливание» было технически невыполнимо.

4. Неадекватное узкое окно – не у всех пациентов можно адекватно провести исследования в виду узких межреберных промежутков

5. Сосуды по ходу ультразвукового луча – появление на пути УЗ – луча крупных кровеносных сосудов искажало результаты

С учетом вышеописанных факторов мы выбирали оптимальную зону интереса, подстраиваясь под особенности анатомии конкретного пациента.

Получение оптимальных результатов было возможно с учетом исследования только правой доли вне крупных сосудов и через межреберное окно, субкостальный доступ не использовался. 8 сегмент печени был наиболее подходящим для диагностики, при невозможности – 5 и 6. Замеры проводили несколько раз для выявления взвешенного среднего значения и исключения ошибок.

Исследование проводили натощак, вне фазы обострения, в положении лежа на спине с максимально отведенной кзади правой рукой

Проведение эластографии.

Для тренировки протокола эластографии было отобрано 100 пациентов без каких – либо патологий печени.

Помимо этого, была проведена работа в архиве отделения и отобран 621 случай проведения эластографии у пациентов с заболеванием печени.

Результаты.

Методическое исследование – тренировка. При исследовании когорты пациентов с заведомо здоровой печенью мы пришли к выводу, что метод эластографии является оператор – зависимым. Требуется достаточно длительное обучения для достижения достоверных результатов. При этом, на первых этапах обучения большинство ошибок было в сторону завышения показателя фиброза. Мы пришли к выводу, что, помимо факторов, описанных ранее, на недостоверные результаты могут повлиять состояния, приводящие к повышению жесткости печени, а именно, воспаление в печени, с повышением АЛТ или АСТ более чем в 5 раз; обструктивный холестаз; застойная сердечная недостаточность; острый гепатит любой этиологии; инфильтративные заболевания печени.

Исследование пациентов с подтвержденной болезнью печени. Данные 621 пациента, исследуемого данным методом. Оказалось, что большинство пациентов находились в стадии F0 (фиброзные изменения отсутствовали), что соответствовало 4,68 кПА с размахом вариации (2,91–6,35). На втором месте по встречаемости была стадия F2 (начальные фиброзные изменения печени) 7,09 кПА с размахом вариации

(6,43–9,14), на третьем – F4 (ультразвуковые признаки цирроза печени) 17,41 кПА с размахом вариации (11,34–36,5). Реже всего ставилась степень F3 (ультразвуковые признаки фиброзных изменений печени) – всего у 65 человек показатель был 10,05 кПА с диапазоном вариации (9,6–10,85) (рисунок 2,3).

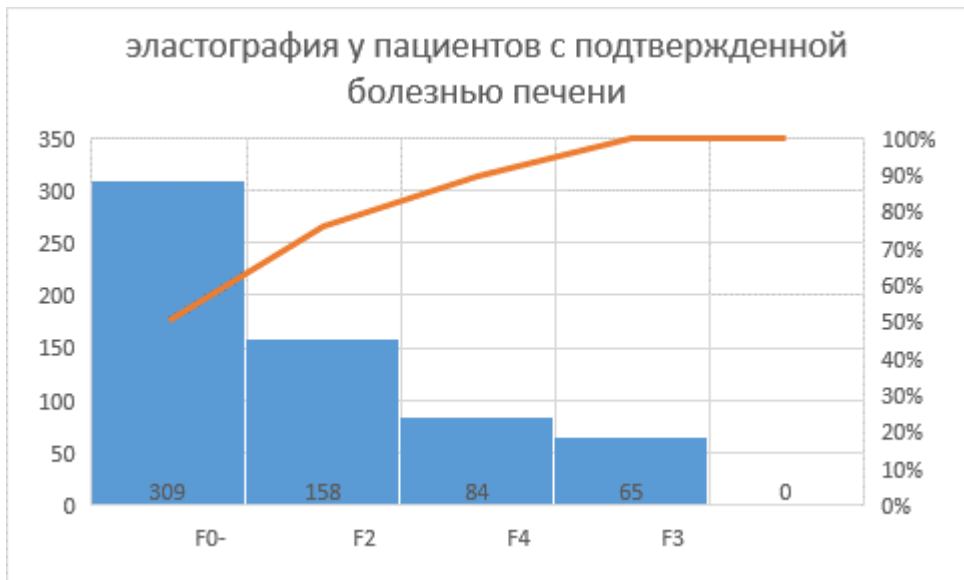


Рисунок 2, распределение пациентов по степени фиброза по шкале METAVIR

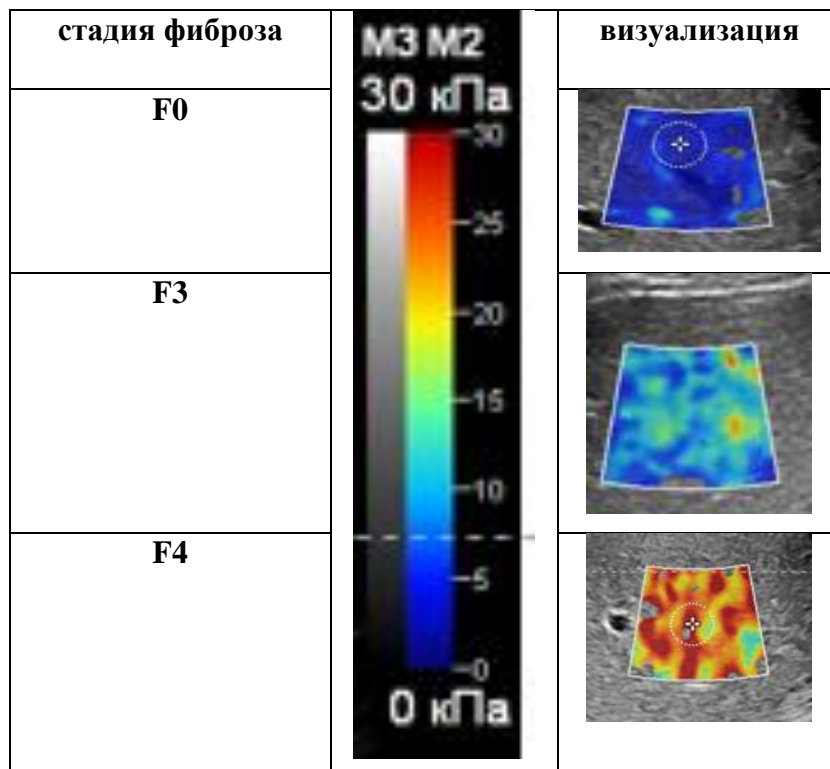


Рисунок 3. Эластограмма при различной степени фиброза

Стоит отметить, что у 5 пациентов эластография не проводилась в связи с выраженным асцитом. В целом нам удалось достичь приемлемой диагностической мощности метода, а расхождения в диагнозе цирроз составило 0% ($p\text{-value} < 0,05$)

Обсуждение. Эластография печени – неинвазивный ультразвуковой метод оценки. Всего существует 4 метода эластографии: (1) компрессионная эластография. Данный метод исторически является первым, вошедшим в ультразвуковую диагностику печени, в настоящее время не используется, рутинно, только лишь в аппаратах фирмы HITACHI. Ограничением компрессионного метода является глубина, на которой можно достоверно оценить паренхиму печени, так как может мешать излишняя жировая прослойка и ригидность грудной клетки. Также данный метод во многом является косвенным – большинство расчетов очень сильно зависят от точной и регулярной калибровки.

Эластография сдвиговой волны нашла гораздо большее применение, она включает (2) транзистентную эластографию (основанную на механическом толчковом импульсе, формирующемся за счёт осциляции штифта, встроенного в датчик), и метод эластографии на основе генерации сдвиговой волны за счет силы акустического излучения – (3) ARFI точечная эластография сдвиговой волны и (4) 2D SWE – двухмерная эластография сдвиговой волны.

Эластография- транзистентная или сдвиговой волны?

Два данных метода являются близкими по принципу работы и в отличие от транзистентного метода обладают большей прецизионностью, чувствительностью по отношению к ранним стадиям фиброза, при этом предоставляют не количественные данные, полученные при «стрельбе вслепую», а данные, полученные под четким визуальным контролем.

Именно эти характеристики являются причиной выбора в пользу эластографии, основанной на генерации акустической сдвиговой волны. В нашем исследовании применялась двухмерная эластография сдвиговой волной (2D-SWE).

ARFI- и SWE- эластография- отличия.

Главным различием между точечной и двухмерной эластографией сдвиговой волны является то, что при точечной датчик испускает толчковую волну именно на то место, которое выбирает сам оператор. В месте, на которое установил фокус оператор, формирует поперечные (сдвиговые) волны (рисунок 4).

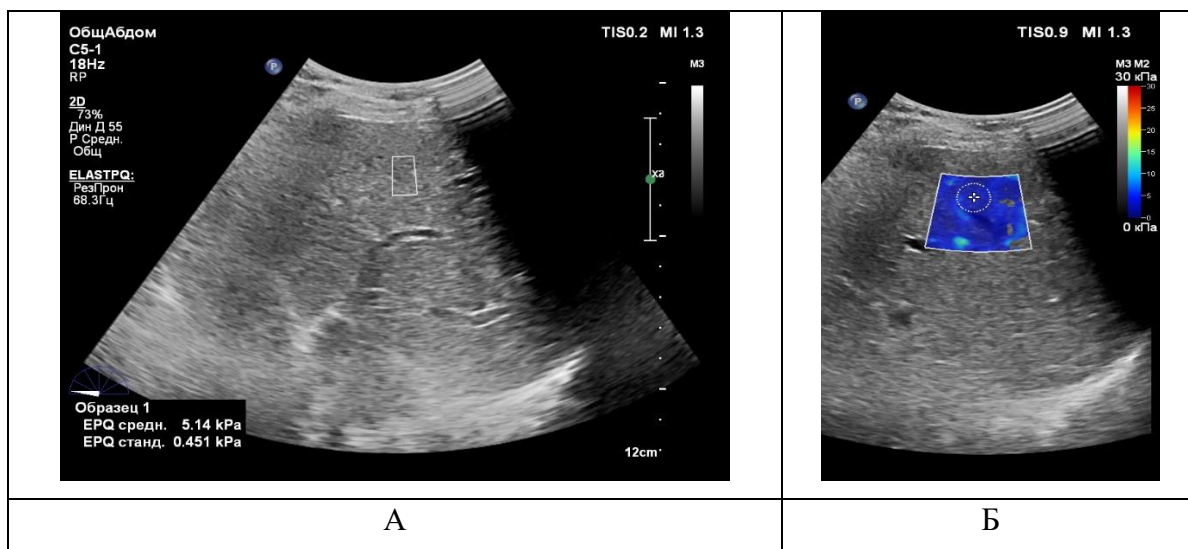


Рисунок 4, метод акустической сдвиговой волны. А- точечный, Б – двухмерный.

В свою очередь, при двухмерном варианте формируется целый фронт поперечных волн, идущих в параллельных плоскостях на различной глубине печени. Отсюда понятно преимущество SWE- эластографии имеется достаточно широкий конус маха, дающий более широкую визуализацию, что увеличивает диагностический объем метода.

В целом, метод эластографии на основе генерации сдвиговой волны за счет силы акустического излучения на данный момент является наиболее оптимальным для применения в клинике.

Заключение.

1. Эластография – оператор – зависимый метод, применение которого может давать достоверный результат только при достаточной квалификации специалиста
2. Нами был проанализирован достаточно большой объем исследований, в ходе которого выяснилось, что метод является достаточно чувствительным в отношении ранних изменений структуры печени. Выявлены критерии успешного проведения исследования, а также факторы, завышающие степень фиброза.
3. Требуется дальнейшее внедрение метода в практику, особенно для контроля за эффективностью терапии у пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Список использованной литературы

1. С Борсуков А.В., комплексная эластография печени: совершенствование клинических алгоритмов//Радиология-2016. <https://congress-ph.ru/common/htdocs/apload/fm/rar/16/prez/423.pdf>.
2. Li, Hongliang et al. "Deep learning in ultrasound elastography imaging: A review." Medical physics vol. 49,9 (2022): 5993-6018. doi:10.1002/mp.15856

3. Ozturk, Arinc et al. “Liver fibrosis assessment: MR and US elastography.” *Abdominal radiology (New York)* vol. 47,9 (2022): 3037-3050. doi:10.1007/s00261-021-03269-4

4. Fang, Cheng, and Paul S Sidhu. “Ultrasound-based liver elastography: current results and future perspectives.” *Abdominal radiology (New York)* vol. 45,11 (2020): 3463-3472. doi:10.1007/s00261-020-02717-x

5. Barr, Richard G et al. “Update to the Society of Radiologists in Ultrasound Liver Elastography Consensus Statement.” *Radiology* vol. 296,2 (2020): 263-274. doi:10.1148/radiol.2020192437

6. Fang, C et al. “Ultrasound-based liver elastography in the assessment of fibrosis.” *Clinical radiology* vol. 75,11 (2020): 822-831. doi:10.1016/j.crad.2020.01.005

7. Fang, C et al. “Ultrasound-based liver elastography in the assessment of fibrosis.” *Clinical radiology* vol. 75,11 (2020): 822-831. doi:10.1016/j.crad.2020.01.005

Сведения об авторах статьи:

Прокопьев Максим Владимирович – врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450054, г. Уфа, ул. Шафиева, 2. Тел./факс: 89279476543. E-mail: makprkrev@mail.ru.

Сакаева Елена Загировна – заведующая отделением ультразвуковой диагностики отделения клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450054, г. Уфа, ул. Шафиева, 2.

Гизатуллина Эльвира Ингильевна – врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450054, г. Уфа, ул. Шафиева, 2.

Салихова Гульназ Даниловна – врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450054, г. Уфа, ул. Шафиева, 2.

Галиева Лилия Назибовна – врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450054, г. Уфа, ул. Шафиева, 2.

Кашапова Регина Рафисовна – врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450054, г. Уфа, ул. Шафиева, 2.

УДК 547.541.2

Сулейманова Э.И.

**СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ НИКОТИНА В
БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБРАЗЦАХ**

Азербайджанский Государственный Университет Нефти и Строительства

Никотин представляет собой стимулирующий препарат, который ускоряет передачу сообщений между мозгом и телом. Это основной психоактивный ингредиент табачных изделий. Такие продукты, как сигареты, сигары, трубочный табак, жевательный табак, а также влажный и сухой нюхательный табак, а также сушеные листья табачного растения, содержат никотин. Ввиду специфичности никотина, обусловленной его особыми свойствами необходима разработка новых эффективных методов определения никотина в биообразцах, промышленных отходах и других источниках. Среди таких эффективных методов следует выделить метод спектрофотометрии. В этой работе показаны результаты исследований в области применения спектрофотометрического метода для определения никотина.

Ключевые слова: никотин, спектрофотометрический метод, предел обнаружения, биообразцы, чувствительность по Сэнделлу, относительная погрешность

Suleymanova E.I.

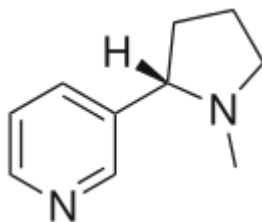
**SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF NICOTINE IN
BIOLOGICAL SAMPLES**

Azerbaijan State University of Oil and Industry

Nicotine is a stimulant drug that speeds up the transmission of messages between the brain and body. It is the main psychoactive ingredient in tobacco products. Products such as cigarettes, cigars, pipe tobacco, chewing tobacco, and wet and dry snuff, as well as dried leaves of the tobacco plant, contain nicotine. Due to the specificity of nicotine, due to its special properties, it is necessary to develop new effective methods for determining nicotine in biosamples, industrial waste and other sources. Among such effective methods, the spectrophotometric method should be highlighted. This work shows the results of research in the field of application of the spectrophotometric method for the determination of nicotine.

Key words: nicotine, spectrophotometric method, detection limit, biosamples, Sandell sensitivity, relative error

Никотин представляет собой токсичный алкалоид, который содержится во многих растениях из семейства пасленовых, в частности в листьях и стеблях табака, махорки, томате и др. В ряде случаев никотин использовали в качестве инсектицида для насекомых, что обусловлено высокой токсичностью никотина.



НИКОТИН

Никотин представляет собой гигроскопичную маслянистую жидкость со следующими физико-химическими свойствами: плотность - $1,01 \text{ г/см}^3$, температура кипения 247°C , температура плавления минус 79°C , показатель преломления 1,5882.

Никотин находит широкое применение в медицине, в частности для лечения различных заболеваний, в качестве болеутоляющего средства от целого ряда болезней. Поэтому необходима разработка эффективных методов качественного и количественного определения никотина в биологических объектах. Среди известных аналитических методов наиболее удобным и весьма эффективным методом является метод спектрофотометрии. В этой работе нами рассмотрены наиболее основные спектрофотометрические методы определения никотина в биологических образцах. Следует отметить, что исследования в области спектрофотометрического определения никотина берут свое начало с середины прошлого столетия [1-4]. Они продолжались и в новом столетии. Так, в работе [5] описан простой спектрофотометрический метод определения никотина, основанный на реакции никотина с перманганатом калия в присутствии гидроксида натрия с образованием водорастворимого продукта зеленого цвета, проявляющего максимальное поглощение при 610 нм. Закон Бера соблюдается в диапазоне концентраций никотина 0,1-7,5 мкг/мл. Относительное стандартное отклонение составляет 2,2% для 10 повторов 5 мкг/мл, а предел обнаружения 3σ составляет 0,08 мкг/мл никотина. Аналитические параметры были оптимизированы и метод применен для определения никотина в сигаретах.

Описан новый простой и чувствительный спектрофотометрический метод определения никотина [6]. Метод основан на бромировании никотина с образованием дибромникотина, который вступает в реакцию с йодидом калия с выделением йода. Высвобождающийся йод избирательно окисляет лейкокристаллвиолет, а кристаллвиолет образовавшийся краситель демонстрирует максимальное поглощение при 592 нм. Закон Бера соблюдается в диапазоне концентраций 0,2 г - 2,2 г никотина в конечном объеме раствора 25 мл (0,008-0,088 ppm). Молярная поглощающая способность составляет $1,40 \cdot 10^6 \text{ л/моль см}$. Метод свободен от влияния других основных токсикантов. Оптимизированы различные аналитические параметры и метод применен для определения никотина в сигаретном дыме, продуктах питания и биологических образцах.

Разработан метод комплексно-экстракционно-спектрофотометрического определения никотина в водном табачном экстракте, основанный на том принципе, что светопоглощение комплекса никотина и метилоранжа пропорционально концентрации

никотина в хлороформе [7]. В этом методе 2,0 мл табачного экстракта подвергали взаимодействию с 2,0 мл насыщенного раствора метилоранжа в присутствии 2,0 мл (рН 5,0) буферного раствора лимонная кислота/гидрофосфат натрия, экстрагировали 20 мл хлороформа при комнатной температуре в течение 2–3 минут, выдерживали от 3 до 5 минут, а затем определяли светопоглощение на длине волны 420 нм в течение 6 минут. Содержание никотина рассчитывали по калибровочной кривой. Светопоглощение комплекса линейно коррелировало с концентрацией никотина в диапазоне 0,0425–0,2550 мг/мл, коэффициент корреляции составил 0,9994. Среднее извлечение никотина составило 98,32%, а его CV - менее 5%.

В работе [8] описан спектрофотометрический метод определения суммы алкалоидов табака и никотина. Метод основан на бромировании никотина с образованием дибромникотина, который реагирует с йодидом калия в присутствии крахмала с образованием водорастворимого синего комплекса. Комплекс демонстрирует максимальное поглощение при 580 нм. Закон Бера соблюдается в диапазоне концентраций 3,7–29,6 мкг общих алкалоидов табака в конечном объеме раствора 25 мл. Молярная поглощающая способность цветной системы составляет $9,4 \times 10^4$ л моль⁻¹ см⁻¹. Воспроизводимость оценивали путем проведения семи повторных анализов раствора, содержащего 14,8 мкг общих алкалоидов в конечном объеме раствора 25 мл. Стандартное отклонение и относительное стандартное отклонение значений оптической плотности составили 0,01 мкг/мл и 2,7% соответственно. Метод свободен от влияния других основных токсикантов. Оптимизированы аналитические параметры и метод применен для определения общего содержания алкалоидов и никотина в табачных листьях, сигаретном дыме и биологических образцах. Этот метод обладает высокой чувствительностью, и его сравнивали с другими известными методами.

Описана новая простая, точная, чувствительная и экономичная процедура оценки никотина (косвенными) методами (А и Б) определения никотина в объемных и биологических пробах [9,10]. Первый метод основан на окислении никотина N-бромсукцинимидом (NBS) и определении непрореагировавшего NBS путем измерения снижения оптической плотности красителя метилоранжа (МО) при подходящей длине волны $\lambda_{\max} = 507$ нм. График поглощения-концентрации является линейным в диапазоне (0,1–4,8 мкг/мл). Второй метод основан на окислении никотина сернокислотой кислотой в кислой среде и определении непрореагировавшего окислителя путем измерения снижения оптической плотности с помощью амарантового красителя; (AM)

при подходящей λ_{\max} (530 нм) соответственно. Регрессионный анализ графиков закона Бера показал хорошую корреляцию в диапазонах концентраций (0,3-5,9 мкг/мл) соответственно. Приводятся пределы обнаружения, а также количественная оценка. Был проведен анализ растворов, содержащих три различные концентрации никотина. Сообщается о процентной ошибке и значениях RSD. Предложенные методы были применены для определения никотина в сигаретном табаке и в биологических образцах (с добавлением человеческой плазмы и мочи), и результаты показывают, что этот метод одинаково точен, как установлено по значениям t и F . Надежность метода была подтверждена исследованиями реакции восстановления с использованием метода стандартных добавок.

Показано [11], что точное определение содержания свободного никотина в табаке имеет большое значение для оценки качества табачного листа и сигарет, а также для изучения снижения содержания смол и рецептуры сигарет. Разработан метод прямого определения содержания свободного никотина в табаке, основанный на экстракции растворителем и газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС). Оптимизирована экстракция свободного никотина из табака с использованием различных растворителей и физических методов (встряхивание, ультразвуковые колебания и статическая экстракция). В конечном итоге 24-часовая статическая экстракция циклогексаном с последующим анализом ГХ-МС дала превосходные результаты. Извлечение стандартной добавки составляло 98,0–104,7% с пределом обнаружения 5,3 мкг/г и относительным стандартным отклонением от 1,3 до 4,1% ($n = 5$). Квадратичная регрессия стандартной кривой была превосходной ($R^2 \geq 0,9994$). Содержание свободного никотина определялось в 67 образцах табака, при этом в параллельных образцах наблюдались относительные отклонения 0,1–3,1%. Чтобы оценить влияние солей никотина, присутствующих в табаке, перед экстракцией и анализом в образцы добавляли яблочную кислоту, лимонную кислоту, уксусную кислоту и цитрат никотина. Результаты не показывают влияния связанных никотиновых соединений на этот метод. Результаты экспериментов показывают, что прямое определение свободного никотина в табаке было достигнуто с помощью простой статической экстракции циклогексаном. Более того, высокая эффективность извлечения свободного никотина также была достигнута за счет простоты эксплуатации и хорошей повторяемости.

Работа [12] направлена на определение содержания никотина в международных табачных брендах и роста табака ливийских рынках. Был использован метод

экстракции для извлечения никотина из тринадцати табачных марок, трех местных сортов табака и десяти международных марок, продаваемых на рынке. Концентрация никотина (мг никотина/г сигареты) во всех исследованных табачных марках измерялись с использованием ультрафиолетово-видимой (УФ-Вид) спектрофотометрии при длине волны $\lambda=602$ нм. Было обнаружено, что содержание никотина в сигаретах ливийской табачной марки (AlRiadei) составляет в среднем 4,20 мг никотина/г сигареты, в то время как международные табачные бренды содержат от $3.85E-02$ до $1.40E01$ мг никотина/г сигареты. Самый высокий уровень концентрации никотина был обнаружен в международном бренде Capital, в то время как самый низкий показатель был обнаружен у международного бренда под названием Бизнес. Результаты этой работы показали, что содержание никотина во всех изученных брендах находилось в смертельной дозе для взрослого человека, но выше, чем значительное влияние на потребление никотина. Кроме того, цена табака не была связана с содержанием никотина и качеством табака, но связан с названием бренда.

В работе [13] был синтезирован новый молекулярно-отпечатанный полимер/оксид цинка (MIP/ZnO) и применен в качестве адсорбента для микротвердофазной экстракции пипеткой (MIP/ZnO PT- μ SPE) никотина из морской воды и плазмы человека с последующим его спектрофотометрическим обнаружением. Различные факторы, влияющие на эффективность экстракции, такие как тип и объем элюирующего растворителя, объем образца, количество циклов экстракции и элюирования, pH, тип и количество сорбента, а также ионная сила раствора образца, были исследованы и оптимизированы с применением обоих факторов. Использовали метод переменных за раз и метод поверхности отклика (RSM). Для RSM использовался экспериментальный план с четырьмя параметрами на трех уровнях. При оптимальных условиях экстракции линейный диапазон аналита составлял 1–250 мкг/л с пределом обнаружения 0,33 мкг/л. Этот метод успешно применяется для анализа следовых количеств никотина в образцах морской воды и плазме человека.

Целью исследования [14] является определение никотина в соках, безалкогольных и энергетических напитках с использованием УФ-видимого спектрофотометра. В представленном исследовании шестнадцать образцов (четыре сока, семь безалкогольных напитков и пять энергетических напитков) собраны на местных рынках Эль-Бейды, Ливия. Разработан и апробирован быстрый, простой и надежный метод экстракции для определения никотина в исследуемых образцах спектрофотометрическими методами. Метод валидирован в широком линейном

диапазоне 1,62-81,06 мкг/мл с коэффициентами корреляции, стабильно превышающими 0,9999 по данным УФ-видимого спектрофотометра. Минимальный уровень никотина наблюдался в образцах соков, тогда как в образцах энергетических напитков наблюдалось самое высокое содержание никотина. Спектрофотометрические измерения показывают, что результаты концентрации никотина в образцах соков находятся в диапазоне 0,3233-0,5238 мкг/мл, тогда как его концентрации в образцах безалкогольных напитков находятся в диапазоне 0,7251-0,9949 мкг/мл, а концентрации в энергетических напитках образцы находятся в диапазоне 0,8521-1,3471 мкг/мл. Критериями валидации являются линейность, предел обнаружения и предел количественного определения. Содержание никотина во всех образцах, проанализированных в этой исследовании, было ниже допустимых пределов, установленных Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США.

Сообщается [15], что электронные сигареты стали популярной альтернативой курению табака. Когда электронная сигарета активируется, жидкость испаряется при нагревании, образуя аэрозоль, который пользователи вдыхают. Хотя электронные сигареты позиционируются как менее вредные, чем традиционные сигареты, существуют постоянные опасения по поводу их долгосрочных последствий для здоровья, включая потенциальное повреждение легких. Поэтому крайне важно внимательно следить и изучать состав жидкостей для электронных сигарет. Жидкости для электронных сигарет обычно состоят из пропиленгликоля, глицерина, ароматизаторов и никотина, хотя поступали сообщения о несоответствующих концентрациях никотина и наличии незаконных добавок. В этом исследовании изучались спектроскопические методы для проверки соответствия маркировки никотина и обнаружения присутствия запрещенных добавок: кофеина, таурина, витамина Е и каннабидиола (КБД) в жидкостях для электронных сигарет. Всего для анализа было тщательно отобрано 236 образцов жидкостей для электронных сигарет. К собранному данным был применен хемометрический анализ, который включал спектры среднего инфракрасного (MIR) и ближнего инфракрасного (NIR) диапазона. Подходы контролируемого моделирования, такие как частичный дискриминантный анализ наименьших квадратов (PLS-DA) и мягкое независимое моделирование классовой аналогии (SIMCA), были использованы для классификации образцов на основе присутствия никотина и целевых добавок. Это исследование демонстрирует эффективность методов MIR- и NIR-спектроскопии в сочетании с хемометрическими методами (SIMCA и PLS-DA) для обнаружения специфических молекул в жидкостях

для электронных сигарет. MIR с предварительной обработкой данных с автоматическим масштабированием и PLS-DA достиг 100% степени классификации для КБД и витамина Е, тогда как NIR с тем же подходом достиг 100% для КБД и таурина. В целом, MIR в сочетании с PLS-DA дал наилучшую классификацию всех целевых молекул, что указывает на предпочтение этого метода как единственного метода.

Таким образом, представленный анализ результатов исследований по определению никотина в биообразцах показывает, что спектрофотометрический метод анализа является наиболее выгодным, а в некоторых случаях исключительным методом для качественного и количественного определения никотина. Эти исследования продолжают интенсивно развиваться и количество работ, посвященных этим исследованиям, ежегодно возрастает.

Список использованной литературы

1. Pleasants S.W., Haynes C.M., Harrow L.S. A rapid spectrophotometric determination of total nicotine alkaloids in tobacco smokes // *Journal of Analytical Chemistry and Microbiology*. 1959. Vol. 42. N 2. Pp. 424-429
2. Willits C.O., Swain M.L., Connelly J.A., Brice B.A. Spectrophotometric Determination of Nicotine // *Anal. Chem.* 1950. Vol. 22. N 3. Pp. 430-433
3. Eschle K. Spectrophotometric determination of nicotine // *Mitt Geb Lebensmittelunters Hyg.* 1959. Vol. 50. Pp. 258-263
4. McClure W.F., Norris K.H., Weeks W. Rapid Spectrophotometric Analysis of the Chemical Composition of Tobacco // *Beitriige zur 'fabakforschung.* 1977. Vol. 9. N 1. Pp. 13-18
5. Al-Tamrah S.A. Spectrophotometric determination of nicotine // *Analytical Chimica Acta.* 1999. Vol. 379. N 1. Pp. 75-80
6. Asthana A., Rastogi R., Sunitab G., Guptab V.K. A Simple Spectrophotometric Method for the Determination of Nicotine in Environmental Samples // *Journal of the Chinese Chemical Society.* 2004. Vol. 51. Pp. 949-953
7. Wu S-X., Dong J-Y. Determination of nivotinr in aqueous tobacco extract by complex-extracting-spectrophotometry // *Tobacco Science and Technology.* 2006. N 2. Pp. 33-36
8. Manish R., Ramachandran K.N., Gupta V.K. Spectrophotometric method for the determination of total tobacco alkaloids and nicotine // *Analyst.* 1994. Vol. 199. N 8. Pp. 1883-1885
9. Omara H.A., Atraf S.E. Spectrophotometric determination of nicotine in cigarette tobacco and biological samples of smokers // *Chemistry.* 2014. N 2. Pp. 231-237
10. Omara H.A., Younis H.M. Spectrophotometric Determination of Nicotine in Cigarette Tobacco in Libyan Market Using Iron (III) and Potassium Ferricyanide // *Sirte University Scientific Journal.* 2015. Vol. 5. N 2. Pp. 31-35
11. Li L., Zhang H., Wen J., Shen Y., Dongliang L. Direct Determination of Free Nicotine Content in Tobacco // *ACS Omega.* 2022. Vol. 7. N 27. Pp. 23061-23068
12. Al-Darmon M., Erhayem M., Ragwan M. Analytical Determination of Nicotine Content in Tobacco Brands in Libyan Markets // *International Conference on Chemical, Civil and Environmental Engineering.* 2015. Istanbul. Turkey. Pp. 49-53
13. Hashemi S.H., Keykha F. Application of the response surface methodology in the optimization of modified molecularly imprinted polymer based pipette-tip micro-solid phase

extraction for spectrophotometric determination of nicotine in seawater and human plasma // Analytical Methods. 2019. Vol. 42. N 11. Pp. 5405-5412

14. Elmanfe G., Saad H., Hossin Y. Determination of Nicotine in Juices, Soft and Energy Drinks collected from Libyan Local Markets Using UV-Visible Spectrophotometer // Libyan Journal of Basic Sciences. 2022. N 2. Pp. 14-18

15. Akhtar Z., Barhdadi S., Braekeleer K., Delporte C. Spectroscopy and Chemometrics for Conformity Analysis of e-Liquids: Illegal Additive Detection and Nicotine Characterization // Chemosensors. 2024. Vol. 12. N 1. Pp. 9-14

УДК 547.541.2.

Султанова Дж.Ф.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГЛУТАРОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫХИнститут Нефтехимических процессов Министерства Науки и Образования
Азербайджанской Республики, г. Баку

Глутаровая кислота представляет собой двухосновную карбоновую кислоту, относительно хорошо растворимую в воде. Она находит широкое применение в различных сферах производственной деятельности, в частности, в процессе получения некоторых пластификаторов (1,5-пентандиол), целого ряда полимеров и др. областях. Кроме того, глутаровая кислота находит применение и в фармакохимии и фармацевтической промышленности. В этой работе нами рассмотрены основные направления применения глутаровой кислоты в медицинской химии.

Ключевые слова: глутаровая кислота, глутараты, биологическая активность, ацидурия, грамм-положительные и грамм-отрицательные бактерии

Sultanova J.F.

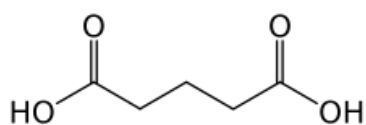
BIOLOGICAL ACTIVITY OF GLUTARIC ACID AND ITS DERIVATIVESInstitute of Petrochemical Processes of the Ministry of Science and Education
of the Republic of Azerbaijan, Baku

Glutaric acid is a dibasic carboxylic acid that is relatively soluble in water. It is widely used in various areas of industrial activity, in particular, in the process of producing certain plasticizers (1,5-pentanediol), a number of polymers, and other areas. In addition, glutaric acid is used in pharmacochemistry and the pharmaceutical industry. In this work, we reviewed the main areas of application of glutaric acid in medicinal chemistry.

Key words: glutaric acid, glutarates, biological activity, aciduria, gram-positive and gram-negative bacteria

Глутаровая кислота естественным образом вырабатывается в организме в ходе метаболизма некоторых аминокислот, включая лизин и триптофан. Дефекты этого метаболического пути могут привести к расстройству, называемому глутаровой ацидурией, при котором токсичные побочные продукты накапливаются и могут вызвать тяжелую энцефалопатию.

Глутаровая кислота обладает всеми свойствами дикарбоновых кислот и имеет следующие физико-химические показатели: температура плавления 95-98⁰С, температура кипения 200⁰С (при 20 мм.рт.ст.), плотность 1,4 г/см³, показатель преломления 1,4178.



глутаровая кислота

Присутствуя в достаточно высоких количествах, глутаровая кислота может действовать как ацидоген и метаботоксин. Ацидоген – это кислотное соединение,

вызывающее ацидоз, который оказывает множественное неблагоприятное воздействие на многие системы органов. Метаботоксин — это эндогенно вырабатываемый метаболит, который вызывает неблагоприятные последствия для здоровья при хронически высоких уровнях. Хронически высокие уровни глутаровой кислоты связаны как минимум с тремя врожденными нарушениями метаболизма, включая глутаровую ацидурию типа I, дефицит малонил-КоА-декарбоксилазы и глутаровую ацидурию типа III. Глутаровая ацидурия I типа (глутаровая ацидемия I типа, дефицит глутарил-КоА-дегидрогеназы, GA1 или GAT1) — наследственное заболевание, при котором организм не может полностью расщеплять аминокислоты лизин, гидроксизин и триптофан из-за дефицита митохондриальных глутарил-КоА дегидрогеназа (EC 1.3.99.7, GCDH). Чрезмерные уровни их промежуточных продуктов распада (например, глутаровой кислоты, глутарил-КоА, 3-гидроксиглутаровой кислоты, глутаконовой кислоты) могут накапливаться и вызывать повреждение мозга (а также других органов). Дети с глутаровой ацидемией I типа часто рождаются с необычно большой головой (макроцефалия). Макроцефалия является одним из самых ранних признаков GA1. GA1 также вызывает вторичный дефицит карнитина, поскольку глутаровая кислота, как и другие органические кислоты, детоксифицируется карнитином. Аномально высокие уровни органических кислот в крови (органическая ацидемия), моче (органическая ацидурия), мозге и других тканях приводят к общему метаболическому ацидозу. Ацидоз обычно возникает, когда pH артериальной крови падает ниже 7,35. У младенцев с ацидозом первоначальные симптомы включают плохое питание, рвоту, потерю аппетита, слабый мышечный тонус (гипотония) и недостаток энергии (вялость). Они могут прогрессировать до нарушений работы сердца, печени и почек, судорог, комы и, возможно, смерти. Это также характерные симптомы нелеченой глутаровой ацидурии. Многие дети с органической ацидемией страдают умственной отсталостью или задержкой развития. У взрослых ацидоз или ацидемия характеризуются головными болями, спутанностью сознания.

В связи с этим, интерес к глутаровой кислоте с точки зрения фармакохимии чрезвычайно велик. В этой работе нами рассмотрены основные направления применения этой кислоты в фармацевтической области.

Так, в работе [1] показано, что риновирусы как группа особенно чувствительны к инактивации в растворах с pH менее 5,3. Глутаровая кислота, по-видимому, обладает вирулицидной активностью в дополнение к подкисляющему эффекту против риновирусов. Модельная система, в которой риновирус типа 14 инкубировался в

присутствии глутаровой кислоты (ГК) (рН 4,0) при 0 °С, была разработана для разделения собственной вирулицидной активности и подкисляющего действия. В этих условиях вирулицидная активность в отношении риновируса 14 типа напрямую зависела от концентрации присутствующей ГК и доли кислоты в дипротонированной форме. В описанных условиях была проверена вирулицидная активность ГК и ряда других соединений, включая аналоги ГК и другие моно- и дикарбоновые кислоты. В целом, по мере удлинения алканового мостика, разделяющего две функции карбоновой кислоты, вирулицидная активность снижалась. Когда в модельной системе были протестированы 26 дополнительных штаммов риновирусов, 19 инактивировались достаточно медленно, чтобы их можно было сравнить. Из них 63% были более чувствительны к ГА, чем к натрий-ацетатному буферу, а 26% были более чувствительны к натрий-ацетатному буферу. Одиннадцать процентов были устойчивы как к ГА, так и к натрий-ацетатному буферу. Вирулицидная активность ГК для большинства протестированных штаммов, по-видимому, обусловлена сочетанием низкого рН и другим механизмом действия, предположительно не связанным с рН.

Глутаровая кислота (ГК) обнаруживается в высоких концентрациях при глутаровой ацидемии типа 1 (ГК 1), наследственном нейрометаболическом заболевании интоксикации, характеризующемся острой дегенерацией полосатого тела, прогрессирующими экстрастриарными аномалиями, изменениями белого вещества и церебральной атрофией [2]. У нелеченых пациентов с ГК 1 отмечается повышенная смертность и манифестация тяжелым комплексным двигательным расстройством из-за повреждения полосатого тела. Все больше данных указывает на то, что ГК играет центральную роль в повреждении головного мозга ГК 1, нарушая основные процессы, необходимые для развития и функционирования мозга. В этой главе будут обновлены текущие знания о нейротоксических эффектах ГК, которые в основном были получены в ходе исследований на животных. ГК нарушает нейротрансмиссию, окислительно-восстановительный гомеостаз, биоэнергетику, гематоэнцефалический барьер, сосуды головного мозга и миелинизацию, а также вызывает реактивный астроглиоз и гибель нейронов. Кроме того, введение ГК *in vivo* крысам провоцирует задержку моторного развития, когнитивные нарушения и судороги. Исследования, проведенные на людях, подтверждают большинство данных о животных относительно нейротоксических эффектов, вызванных ГК. Будут также обсуждаться потенциальные новые методы лечения, направленные на устранение вредных эффектов ГК для улучшения исходов у пациентов с ГК 1.

В работе [3] синтезирована новая серия тройных комплексов Cu(II), Co(II), Ni(II) и Fe(II) глутамина, глутаровой и глутаминовой кислот с производными имидазола. Природа связи и стереохимия комплексов были установлены на основе элементного анализа, инфракрасных и электронных спектров, измерений проводимости и термогравиметрического анализа. Строение комплексов $[\text{Co}(\text{glu})(\text{IMI})_2]$ и $[\text{Fe}(\text{glu})(\text{IMI})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ подтверждено с помощью квантово-механических расчетов на основе точных методов DFT. Расчеты показали, что оба комплекса имеют искаженную тетраэдрическую геометрию. В случае $[\text{Co}(\text{glu})(\text{IMI})_2]$ глут-лиганд координировался через концевую часть, состоящую из карбоксилатной и аминной групп. Методом рН-метрии в водной среде определены константы образования разнолигандных комплексов меди (II) и никеля (II) с глутамин-глутаминоглутаровой кислотой в качестве первичных лигандов и имидазолом или его производными в качестве вторичных лигандов. Полученные данные были использованы для оценки значений констант стабильности металл-лигандов с использованием метода титрования Ирвинга-Россотти. Исследования смешаннолигандных комплексов ионов этих металлов проводились рН-метрически в тех же условиях. Кроме того, взаимодействие этих комплексов с ДНК тимуса теленка (СТ-ДНК) исследовали при рН 7,2 с использованием УФ-видимого поглощения и измерения вязкости. Результаты показали, что исследованные комплексы прочно связываются с СТ-ДНК интеркалятивным способом. Кроме того, полученные соединения проверены на их антибактериальную активность *in vitro* против двух типов бактерий: *Pseudomonas aeruginosa* и *Bacillus cereus*. В целом, на основании полученных в работе данных, синтезированные металлокомплексы можно рассматривать как перспективные антибактериальные соединения.

Биосинтетические пути получения глутаровой кислоты в микроорганизмах были описаны в работах [4,5].

В работе [6] сообщается о метаболической инженерии штамма *Corynebacterium Glutamicum*, сверхпродуцирующего L-лизин, для производства глутаровой кислоты на высоком уровне. Путь биосинтеза глутаровой кислоты был установлен у *C. glutamicum* путем оптимальной экспрессии генов, кодирующих ключевые ферменты *Pseudomonas putida* и *C. glutamicum* для эффективного превращения L-лизина в глутаровую кислоту. Дальнейшая метаболическая инженерия и сверхэкспрессия недавно открытого гена-экспортера глутаровой кислоты привели к производству 105,3 г/л глутаровой кислоты без побочных продуктов глюкозы. Описанные стратегии метаболической инженерии

будут полезны для разработки микробных штаммов для биологического производства других химических веществ в дополнение к глутаровой кислоте.

Показано [7], что в присутствии ионов двухвалентных переходных металлов в их хлоридных формах с помощью глутаровой кислоты и *o*-фенилендиамина сконструирован и синтезирован уникальный ряд макроциклических комплексов. Для анализа этих новых комплексов были использованы методы УФ-видимой, ИК-, ЭПР- и ESI-MS-спектроскопии. Для оценки их термического поведения был использован анализ ТГА. Предполагаемая общая формула полученных комплексов была $[M(L)X_2]$ (L = лиганд, $X = Cl^-$ и $M = Co^{2+}, Ni^{2+}$ и Cu^{2+}). Центральные ионы металлов окружены октаэдрическим окружением. Эти макроциклические комплексы были протестированы на их антимикробную эффективность в отношении выбранных штаммов бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli*), а также штаммов грибов (*Aspergillus niger* и *Candida albicans*), и их эффективность сравнивалась с эффективностью стандартных препаратов - стрептомицина и итраконазола соответственно. Кроме того, антиоксидантную активность макроциклических комплексов оценивали с помощью анализа DPPH.

Строение и биологически активные свойства глутаровой кислоты и ее производных также исследовалось в работах [8-10].

В работе [11] описаны синтез и энантиомерное разделение производных 2-фталимидино-глутаровой кислоты, являющихся мощными ингибиторами рпухолевого метастазирования.

Показан способ получения оптически активного моноамида 3-замещенной глутаровой кислоты путем подвергания прохирального диамида 3-замещенной глутаровой кислоты воздействию источника фермента, который асимметрично гидролизует прохиральные диамида 3-замещенной глутаровой кислоты [12]. С помощью этого метода из легкодоступного недорогого исходного материала с высоким выходом можно получить оптически активный моноамид 3-замещенной глутаровой кислоты, который можно использовать в качестве промежуточного продукта для фармацевтической промышленности.

Темплатный синтез соединений в умеренных условиях был ускорен в присутствие этанола путем гомогенного смешивания тиомочевины с глутаровой кислотой на нагретой пластине. Для выращивания кристаллов использовался водяной конденсатор. Для подтверждения роста кристаллов были проведены углубленные исследования реакции с использованием УФ-ВИДНИР и СЭМ. Спектры «УФ-Вид» демонстрируют,

что кристалл имеет сильное поглощение в диапазоне 295-310 нм в широком диапазоне частот спектра, включая видимую и ближнюю ИК области. Изучена биологическая активность синтезированных соединений и показано, что они могут быть использованы в качестве антибактериальных средств [13].

Исследования в области изучения биоактивности глутаровой кислоты и ее функциональнозамещенных производных также были описаны в работах [14-20].

Результаты этих исследований показывают высокую роль глутаровой кислоты и ее производных в различных биологических процессах. Это подтверждает значимость глутаровой кислоты для живых организмов.

Список использованной литературы

1. Kuhrt M.F., Fancher M.J., McKinlay M.A., Lennert S.D. Virucidal activity of glutaric acid and evidence for dual mechanism of action // *Antimicrob Agents Chemother.* 1984. Vol. 26. N 6. Pp. 924-927
2. Amaral A.U., Ferrerira G.C., Seminotti B., Leipnitz G. Glutaric Acid Neurotoxicity: Mechanisms and Actions // *Handbook of Neurotoxicity.* 2021. N 8. Pp. 1-35
3. Abdel-Rahman L.H., Mohammed A.M., Nabawia I., Ismael M. Synthesis, characterization and biological activity of new mixed ligand transition metal complexes of glutamine, glutaric and glutamic acid with nitrogen based ligands // *Inorganic and Nano-metal Chemistry.* 2017. Vol. 47. N 3. Pp. 467-480
4. Yeong H., Park Y-L., Yang S-Y., Jung H-R. Selective extraction of glutaric acid from biological production systems using n-butanol // *Journal of Industrial and Engineering Chemistry.* 2019. Vol. 82. Pp. 32-47
5. Rohles C.M., Glaser L., Kohistedt M., Giebelmann G., Pearson S. A bio-based route to the carbon-5 chemical glutaric acid and to bionylon-6,5 using metabolically engineered *Corynebacterium glutamicum* // *Green Chem.* 2018. Vol. 20. Pp. 4662-4674
6. Taehee H., Kim G.B., Sang Y-L. Glutaric acid production by systems metabolic engineering of an L-lysine-overproducing *Corynebacterium glutamicum* // *Applied Biological Science.* 2020. Vol. 117. N 48. Pp. 30328-30334
7. Rajrani G., Sangwan V., Singh A. Synthesis, Spectral Characterization and Biological Evaluation of Glutaric acid based Macrocyclic Complexes // *Asian Journal of Chemistry.* 2023. Vol. 35. N 9. Pp. 31-40
8. Bhowmick A., Chatterjee A., Bhata R.G. A Visible Light Driven Direct synthesis of Industrially Relevant Glutaric Acid Diesters from Aldehydes // *Chemical Communications.* 2023. Vol. 59. N 73. Pp. 11875-11878
9. Collman J.P., Yan Y-L., Jianping L., Dinolfo P.H. Efficient Synthesis of Trisimidazole and Glutaric Acid Bearing Porphyrins: Ligands for Active-Site Models of Bacterial Nitric Oxide Reductase // *Org. Lett.* 2006. Vol. 8. N 5. Pp. 923-926
10. Hong Y-G., Moon Y-M., Choi T-R., Jung H-R. Enhanced production of glutaric acid by NADH oxidase and GabD-reinforced bioconversion from L-lysine // *Biotechnology and Bioengineering.* 2019. Vol. 116. N 2. Pp. 333-341
11. Shah J.H., Swartz G.M., Papathanassiou A.E., Treston A.M. Synthesis and Enantiomeric Separation of 2-Phthalimidino-glutaric Acid Analogues: Potent Inhibitors of Tumor Metastasis // *J. Med. Chem.*, 1999, Vol. 42, N 16, pp. 3014-3019
12. Pat. 2011013340A1. WO. 2010. Method for producing optically active 3-substituted glutaric acid monoamide

13. Sindhu P., Chahar M., Singhal S., Ahlawat A. Study of biological activities of thiourea and glutaric acid based template mediated complexes doped with metal (II) sulphates // *NeuroQuantology*. 2020. Vol. 20. N 11. Pp. 8542-8551
14. Qian L., Yang Ch., Feng L., Zhao Y. Glutaric Acidemia, pathogenesis and nutritional therapy // *Front. Nutr.* 2021. Vol. 8. Pp. 14-22
15. Bhattacharjee J., Tucci A.F. Relationship of glutaric acid to the homocitriv acid pathway of biosynthesis of lysine in yeast // *Journal of Biological Chemistry*, 1969. Vol. 244. N 6. Pp. 1417-1423
16. Sui X., Zhao M., Yingli L., Jing W. Enhancing glutaric acid production in *Escherichia coli* by uptake of malonic acid // *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*. 2020. Vol. 47. N 3. Pp. 311-318
17. Zhang W., Rao M., Cheng Z-I., Zhu X., Yang J. Efficient synthesis of glutaric acid from L-glutamic acid via diazotiation/hydrogenation sequence // *Chemical Papers*. 2015. N 3. Pp. 172-178
18. Sang L. Production of 5-aminovaleric and glutaric acid by metabolically engineered microorganism // *Metabolic Engineering*. 2012. N 6. Pp. 82-91
19. Pawar R., Nahire S. Measurement, Correlation and DFT study for solubility of glutaric acid in water + ethanol binary solvents at T=(293.15 to 313.15)K // *Asian Journal Research Chem.* 2020, Vol. 13. N 3. Pp. 169-174
20. Besrat A., Polan C.E., Henderson L.M. Mammalian metabolism of glutaric acid // *Chemistry and Metabolism of Substances of low molecular weight. Journal of Biological Chemistry*. 2015. N 4. Pp. 216-219

УДК 547.541.2.

Султанова Дж.Ф.

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СВОЙСТВА МАЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫХИнститут Нефтехимических процессов Министерства Науки и Образования
Азербайджанской Республики, г. Баку

Малоновая кислота — очень гидрофобная молекула, практически нерастворимая (в воде) и относительно нейтральная. В организме человека малоновая кислота участвует в ряде ферментативных реакций. В частности, у человека малоновая кислота участвует в биосинтезе жирных кислот. За пределами человеческого организма малоновая кислота была обнаружена, но не определена количественно, в нескольких различных продуктах питания, таких как красная свекла, кукуруза, алая фасоль, обыкновенная свекла и коровье молоко. Это может сделать малоновую кислоту потенциальным биомаркером потребления этих продуктов. Изменение содержания малоновой кислоты у человека связано с несколькими заболеваниями, такими как эозинофильный эзофагит, комбинированная малоновая и метилмалоновая ацидурия и ранняя преэклампсия; малоновая кислота также связана с врожденным метаболическим расстройством, дефицитом малонил-коа-декарбоксилазы.

Ключевые слова: малоновая кислота, малонаты, биологическая активность, ферментазы, грамм-положительные и грамм-отрицательные микроорганизмы

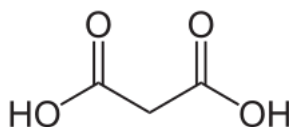
Sultanova J.F.

BIOLOGICALLY ACTIVE PROPERTIES OF MALONIC ACID AND ITS DERIVATIVESInstitute of Petrochemical Processes of the Ministry of Science and Education of the
Republic of Azerbaijan, Baku

Malonic acid is a very hydrophobic molecule, practically insoluble (in water) and relatively neutral. In the human body, malonic acid is involved in a number of enzymatic reactions. In particular, in humans, malonic acid is involved in the biosynthesis of fatty acids. Outside of the human body, malonic acid has been found, but not quantified, in several different foods, such as red beets, corn, scarlet beans, beets, and cow's milk. This may make malonic acid a potential biomarker for consumption of these foods. Alterations in malonic acid levels in humans are associated with several diseases, such as eosinophilic esophagitis, combined malonic and methylmalonic aciduria, and early preeclampsia; malonic acid is also associated with the inborn metabolic disorder malonyl-coa decarboxylase deficiency.

Key words: malonic acid, malonates, biological activity, enzymes, gram-positive and gram-negative microorganisms

Малоновая (пропандиовая) кислота представляет собой двухосновную кислоту со следующими физико-химическими свойствами: температура плавления 15-137⁰С, плотность 1,619 г/см³, при кипении разлагается. Она имеет формулу вида:



Малоновая кислота является классическим примером конкурентного ингибитора фермента сукцинатдегидрогеназы в дыхательной цепи транспорта электронов. Ингибирование этого фермента снижает клеточное дыхание. Поскольку малоновая кислота является естественным компонентом многих продуктов питания, она присутствует в организме у млекопитающих, включая человека. Помимо этого, малоновая кислота и ее производные с различной функциональностью имеют важное биологическое значение и в представленной работе отражены результаты исследований, посвященных этой области органической и фармацевтической химии. Так, в работе [1] сообщается, что ВИЧ - вирус, вызывающий СПИД (синдром приобретенного иммунодефицита), является одной из самых серьезных проблем в области здравоохранения и развития в мире. В этой статье была разработана новая серия производных 2-(дифенилметилен)малоновой кислоты как тройные ингибиторы обратной транскриптазы, интегразы и протеазы ВИЧ. Модели докинга показали, что целевые соединения обладают соответствующим сродством к активным центрам трех ключевых ферментов ВИЧ. Синтезированные аналоги малоновой кислоты оценивали на активность против вируса ВИЧ (NL4-3) в культурах клеток HeLa. При этом некоторые соединения оказались наиболее эффективным средством против ВИЧ с ингибированием 55,20% при 10 мкМ и EC_{50} 8,4 мкМ. Интересно, что все синтезированные соединения не проявляют значительной цитотоксичности в концентрации 10 мкМ. В результате эти соединения могут стать достойными кандидатами для разработки новых антиВИЧ-агентов.

На основе синтезированного нового лиганда (L), состоящего из дигидразида малоновой кислоты и 2-пиридинкарбоксальдегида, были созданы новые комплексы некоторых металлов Ni(II), Cu(II) и Zn(II). Для идентификации этих соединений использовались FT-IR, UV-Vis, масс-спектрометрия, 1H -ЯМР, ^{13}C -ЯМР, CHN, хлоридсодержащие методы, молярная проводимость, магнитная восприимчивость и атомная абсорбция. Для каждого комплекса никеля, меди и цинка результаты характеристики выявили комплексы с гексадентатно-октаэдрической координационной геометрией и тетрадентатным лигандом. Биологическую активность новых соединений оценили на двух грамположительных (*Staphylococcus aureus* и *Bacillus subtilis*) и двух грамотрицательных (*Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*) бактериях, а также на грибах рода *Candida*. За исключением комплекса никеля, который не оказал эффективного ингибирующего действия против псевдомонад, их результаты по ингибированию были хорошими.

Целью работы [3] была разработка и синтез соединений, обладающих инсулино-сенсibiliзирующей активностью. Используя изостеризмы и принцип генерации аналогов при создании лекарственных средств, сконструированы и синтезированы 19 производных малоновой кислоты на основе известных соединений, обладающих инсулино-сенсibiliзирующей активностью, и оценена их инсулино-сенсibiliзирующая активность в преадипоцитных клетках 3T3-L1. Показано, что три из синтезированных соединений показали сильную инсулин-сенсibiliзирующую активность *in vitro*. Эти соединения могут обладать хорошей сахароснижающей активностью и выбраны для дальнейшей оценки гипогликемии *in vivo*.

Удобный и универсальный энантиоселективный синтез биологически важных производных α -четвертичных аминокислот основан на последовательном двойном алкилировании или арилировании диметилмалоната с последующей десимметризацией эстеразой печени свиньи (ЭПС) и перегруппировкой Курциуса [4]. PLE-опосредованный гидролиз прохиральных диалкилированных малонатных диэфиров дает соответствующие хиральные полуэфиры с высоким выходом и с энантиомерным избытком от 43% до >98%. Перегруппировка Курциуса последних продуктов после улавливания промежуточных изоцианатов бензиловым спиртом или аминами приводит к соответствующим Cbz-защищенным аминоэфирам или мочевинам. Абсолютные конфигурации основных продуктов в пяти примерах были установлены путем преобразования в соединения с известными удельными вращениями или с помощью рентгеновской кристаллографии производных, полученных с хиральными аминами известной конфигурации.

Биологическая оценка новых амидов на основе изатина в ответ на острую потребность в новых фармацевтических средствах с разнообразным терапевтическим действием осуществлена в работе [5]. Использование различных химических реакций, таких как обработка 1-метилиндолин-2,3-диона с малонитрилом и затем модифицируя его различными ариламинами, была создана серия амидов на основе изатина, основанных на хорошо зарекомендовавших себя противомикробных, противовирусных и, возможно, противораковых свойствах производных изатина. Структурное подтверждение этих соединений было проведено методом ядерно-магнитного резонансного анализа и инфракрасной спектроскопии. Антибактериальная активность в отношении *Bacillus subtilis* и *Escherichia coli* оценивалась биологически, и их эффективность сравнивалась с эффективностью традиционных препаратов и антибиотиков. Результаты подтверждают потенциал синтезированных амидов в

качестве строительных блоков для новых лекарств, поскольку они демонстрируют примечательную антибактериальную активность в дополнение к легким противогрибковым эффектам. Предварительные противораковые и противовирусные исследования дополняют научные знания о том, что амиды на основе изатина и производных малоновой кислоты являются перспективным классом соединений с потенциалом для терапевтических разработок. Последствия этих выводов указывают на захватывающий потенциал для дальнейшего исследования разработки этих веществ для терапевтических целей.

Сообщается [6], что малоновая кислота используется в качестве обычного компонента многих продуктов и процессов в фармацевтической и косметической промышленности. Авторы работы разработали новый искусственный путь синтеза малоновой кислоты, в котором оксалоацетат, промежуточный продукт пути цитоплазматического восстановления трикарбоновой кислоты (rTCA), превращается в малоновый полуальдегид, а затем в малоновую кислоту, последовательно катализируемую α -кетодикарбоксилазой и малоновым полуальдегидом. дегидрогеназа. После систематического скрининга авторы обнаружили фермент оксалоацетатдикарбоксилазу Mdc, катализирующий первый этап искусственно созданного пути *in vitro*. Затем этот синтетический путь был функционально сконструирован у целлюлозолитического термофильного гриба *Myceliophthora thermophila*. После усиления поглощения глюкозы титр малоновой кислоты достигал 42,5 мг/л. В этом исследовании представлен новый биологический путь производства малоновой кислоты из возобновляемых ресурсов в будущем.

Показано [7], что корни растения эзо-но-гишигиши (*Rumex obtusifolius*) содержали высокую концентрацию малоновой кислоты (более 100 мг/100 г сырой массы) и щавелевой кислоты (15 ~ 45 мг/100 г сырой массы). Эффект от нескольких соединений, выделенные из корней *R. obtusifolius*, на рост некоторых грибов, бактерий были исследованы на примере проростков салата. Предполагается, что одна из причин устойчивости к разложению корней *R. obtusifolius* в почве является наличие этих органических кислот.

Синтез и изучение биологически активных свойств некоторых новых производных малоновой кислоты стали предметом исследований в работах [8-13].

Конденсация малоновой кислоты с *o*-фенилендиамином приводит к образованию основания Шиффа 7,16-дигидродибензо[1,4,8,11]тетраазациклотетрадецин-6,8,15,17-тетраол (89,39%) [14]. Его металлокомплексы (II) были получены из хлоридных солей

Cd^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} и Zn^{2+} . Растворимость, температура плавления/разложения, FT-IR, молярная проводимость, магнитные моменты были использованы для определения лигандов и их комплексов. Результат FT-IR указывает на полосу 1633 см^{-1} , что соответствует азометину и подтверждает образование лиганда. Произошло bathochromное смещение пика до 1607 см^{-1} , 1596 см^{-1} , 1611 см^{-1} , 1573 см^{-1} и 1566 см^{-1} в спектрах. Соединения были протестированы на их антибактериальную активность против золотистого стафилококка и кишечной палочки с использованием агара чашечно-тарелочным методом. Установлено, что лиганд и его комплексы активны в отношении золотистого стафилококка и кишечной палочки.

Показано [15], что девять новых синтезированных производных малоновой кислоты обладают антиоксидантной активностью, которая составляет от 30 до 60% антиоксидантной активности ионола и витамина E *in vitro* и не уступает активности последних веществ *in vivo*. Предполагается, что производные малоновой кислоты могут влиять на антиоксидантные ферменты - каталазу, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу и супероксиддисмутазу.

COVID-19 – это болезнь, которая вызывает глобальную пандемию [16]. Существует острая необходимость в разработке новых лекарств для его лечения. В этом исследовании авторы оценили ингибирующую активность ряда производных фуллеренов против основной протеазы SARS-CoV-2, вируса, вызывающего COVID-19. В результате было обнаружено, что производные фуллерена типа малоновой кислоты проявляют сильную ингибирующую активность.

Интеграза ВИЧ-1 (IN.) является привлекательной и проверенной мишенью для разработки новых методов лечения СПИДа [17]. В поисках новых ингибиторов IN. авторы спроектировали и синтезировали три серии бис-амидных и гидразидсодержащих производных малоновой кислоты. Авторы статьи провели исследование докинга, чтобы изучить потенциальные взаимодействия названных соединений с незаменимыми аминокислотами в активном сайте IN.

Изучение биологической активности производных малоновой кислоты также рассмотрено в работах [18-22]. Таким образом, малоновая кислота и ее производные являются важными объектами современной фармакохимии.

Список использованной литературы

1. Lotfaliei M., Rezae E., Hajimahdi Z., Mahboubi M. Novel 2-(Diphenylmethylidene) Malonic Acid Derivatives as Anti-HIV Agents: Molecular Modeling, Synthesis and Biological Evaluation // Iran J. Pharm. Res. 2022. Vol. 21. N 1. Pp. 123827-123832

2. Hammoda R.G., Shaakan N. Synthesis, Spectroscopy and Biological Activity Study of Some New Complexes with Schiff Base Derived From Malonic Acid Dihydrazide with 2-pyridine Carboxaldehyde // Baghdad Science Journal. 2024. Vol. 21. N 5. Pp. 13-18
3. Tang L., Yang Y-Sh., Ru-Yan J. Study on Design, Synthesis and Insulin Sensitizing Activity of Malonic Acid Derivatives // Chinese Pharmaceutical Journal. 2007. Vol. 42. N 11. Pp. 866-872
4. Josub V., Haberl A.R., Leung J., Tang M. Enantioselective Synthesis of α -Quaternary Amino Acid Derivatives by Sequential Enzymatic Desymmetrization and Curtius Rearrangement of α,α -Disubstituted Malonate Diesters // J. Org. Chem. 2010. Vol. 75. N 5. Pp. 1612-1619
5. Iqbal Kh., Bano R., Freeha H., Zahoor A.Kh. Design, synthesis, characterization, and Biological Studies of Isatin Derivatives // Journal of Xi'an Shiyou University, Natural Science Edition. 2024. Vol. 20. N 2. Pp. 787-792
6. Shuying G., Zhao Zh., Yonghong Y., Inghen L. Designing and Constructing a Novel Artificial Pathway for Malonic Acid Production Biologically // Front. Bioeng. Biotechnol. 2021. Vol. 9. N 2. Pp. 45-51
7. Kasai T., Okuda M., Sano H., Mochizuki H. Biological activity of the constituents in roots of *ezo-no-gishigishi* (*Rumex obtusifolius*) // Agricult. Biol. Chem. 1982. Vol. 46. N 11. Pp. 2809-2813
8. Klikar M., Jelinkova V., Ruzickova Z., Mikusek T. Malonic Acid Derivatives on Duty as Electron-Withdrawing Units in Push-Pull Molecules // European Journal of Organic Chemistry. 2017. Vol. 19. N 5. Pp. 2764-2779
9. Bensasson R.V., Berberan-Santos M.N., Brettreich M., Frederiksen J. Triplet state properties of malonic acid derivatives $C_{60}[C(COOR)_2]_n$ R = H, Et; n = 1-6 $[C(COOR)_2]_n$ // The Owner Societies. 2001. N 2. Pp. 4679-4683
10. Cheng H-L., Xian H-X., Chen J-Z., Wang Z. An *in-situ* masking strategy enables radical monodecarboxylative C-C bond coupling of malonic acid derivatives // Chemical Science. 2021/ Vol. 12. N 6. Pp. 11786-11792
11. Klein J., Berqmann E.D. The Reaction of Acetals with Malonic Acid and its Derivatives. A Contribution to the Knowledge of the Knoevenagel-Doebner Reaction // J. Amer. Chem. Soc., 1957. Vol. 79. N 13. Pp. 3452-3454
12. Lamparth I., Hirsch A. Water-soluble malonic acid derivatives of C_{60} with a defined three-dimensional structure // Journal of the Chemical Society. Chemical Communications. 1994. N 14. Pp. 1727-1729
13. Al-Ashqar S. Comparative Studies of New Complexes Synthesized by Chemical and Tribochemical Reactions Derived from Malonic Acid Dihydrazide (L; MAD) with Cu^{2+} and Co^{2+} Salts // Open Journal of Inorganic Chemistry. 2018. Vol. 18. N 1. Pp. 28-42
14. Yusuf S., Salga M.S., Sani M. Synthesis, characterization and antibacterial studies of macrocyclic Schiff base derived from malonic acid and o-phenylenediamine and its Co (II), Cd (II), Cu (II), Ni (II) and Zn (II) complexes // Science World Journal. 2018. Vol. 13. N 4. Pp. 65-68
15. Dorovskikh V.A., Zrazhevskaja E.V., Borodin E.A., Borodina G.P. The antioxidizing activity of malonic acid derivatives // Eksp. Klin. Pharmacol. 1992. Vol. 55. N 3. Pp. 34-37
16. Katagishi D., Yasuda D., Takahashi K., Nakamura S. Malonic Acid-Type Fullerene Derivatives Strongly Inhibit The SARS-Cov-2 Main Protease // Research Square. 2022. N 1. Pp. 1-9
17. Sechi M., Azzena U., Delussu M.P., Dallochio R. Design and Synthesis of Bis-amide and Hydrazide-containing Derivatives of Malonic Acid as Potential HIV-1 Integrase Inhibitors // Molecules. 2008. Vol. 13. N 10. Pp. 2442-2461
18. Wakil S. A malonic acid derivative as an intermediate in fatty acid synthesis // J. Amer. Chem. Soc. 1958. Vol. 80. N 23. Pp. 6465-6469

19.Mohamadpour F. Malonic Acid as A Green and Efficient Catalyst for the Mass-scale Synthesis of Pyrrole Medicinal Drugs // Makara Journal of Science. 2020. Vol. 24. N 3. Pp. 188-193

20.Dox A.W., Yoder L. Some derivatives of normal-butyl-malonic acid // J. Amer. Chem. Soc. 1922. Vol. 44. N 7. Pp. 1578-1581

21.Pat. JPS551022A. JP. 1978. Medicine containing 22*retinilidene**malonic acid derivative*its manufacture and use / Kurausu Sh., Yoahimu P., Akusenu N. /

22.Manoilova L.M., Kirillova E.N., Beilin V.G., Zozulva R.N. Asymmetric substituted diamides of malonic acid containing sulfur. Structure and pharmacological properties // Pharmaceutical Chemistry Journal. 1977. Vol. 11. N 2. Pp. 1381-1387

УДК:616-01/-099

Ушаева Л.А.^{1,2}, Завьялов Д.В.², Шубин Л.Б.², Рыбачков В.В.², Староверов И.Н.²,
Голубев К.Н.¹, В.Н. Тавакин В.Н.³

**КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ
РОСГВАРДИИ,
НЕ УЧАСТВУЮЩИХ В БОЕВЫХ ДЕЙСТВИЯХ**

¹ ФГКУЗ «2 военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации», Пятигорск, Россия

² ФГБОУ ВО «Ярославский медицинский университет Минздрава России», Ярославль, Россия

³ Управление Северо-Кавказского округа Росгвардии, Пятигорск, Россия

В статье описана частота встречаемости и клинические характеристики заболеваний верхних отделов органов желудочно-кишечного тракта у военнослужащих Росгвардии, не принимающих участие в боевых действиях. Изучено 138 медицинских карт стационарного больного (форма 003/у) за 2021 г., находящихся на лечении в стационарах различного профиля с отягощенным гастроэнтерологическим анамнезом. Выявленная гастропатология верхних отделов пищеварительного тракта с большей частотой представлена неосложненной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (25%) и эрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (12%) у кадровых офицеров, в то время как у военнослужащих контрактной службы – хроническим поверхностным гастритом (25%) и с меньшей частотой язвенной болезнью ДПК (15%). Особенности клинического течения изучаемой патологии указывает на необходимость создания современных клинико-диагностических программ по раннему выявлению заболеваний верхних отделов органов пищеварения.

Ключевые слова: военнослужащие, заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта, язвенная болезнь, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастрит.

Ushaeva L.A.^{1,2}, Zavyalov D.V.², Shubin L.B.², Rybachkov V.V.², Starovov I.N.²,
Golubev K.N.¹, Tavakin V.N.³

**CLINICAL ASPECTS OF DISEASES OF THE UPPER GASTROINTESTINAL
TRACT IN MILITARY PERSONNEL OF THE RUSSIAN GUARD WHO ARE NOT
INVOLVED
IN HOSTILITIES**

¹ 2nd Military Clinical Hospital of the National Guard Troops of the Russian Federation, Pyatigorsk

² Yaroslavl Medical University of the Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia

³ Department of the North Caucasian District of the Russian Guard, Pyatigorsk, Russia

The article describes the frequency of occurrence and clinical characteristics of diseases of the upper gastrointestinal tract in servicemen of the Russian Guard who do not take part in hostilities. 138 medical records of inpatient patients (form 003/y) for 2021, who are being treated in hospitals of various profiles with a burdened gastroenterological history, were studied. The revealed gastropathology of the upper digestive tract is represented with a higher frequency by uncomplicated duodenal ulcer (25%) and erosive form of gastroesophageal reflux disease (12%) in career officers, while in contract servicemen – by chronic superficial gastritis (25%) and with a lower frequency by duodenal ulcer (15%). The peculiarities of the clinical course of the pathology under study indicate the need to create

modern clinical and diagnostic programs for the early detection of diseases of the upper digestive organs.

Key words: military personnel, diseases of the upper gastrointestinal tract, peptic ulcer, gastroesophageal reflux disease, gastritis.

Актуальность. На сегодняшний день высокая распространенность патологии органов пищеварения, особенности ее клинического течения с частыми рецидивами, поздними госпитализациями, длительной утратой трудоспособности, существенным влиянием на качество жизни и вытекающими отсюда экономическими затратами на лечение, не вызывают сомнений [1,2,3].

При сравнительном анализе структуры соматической патологии у военнослужащих Вооруженных Сил Российской Федерации болезни органов пищеварения занимают второе место (30,6%) с тенденцией роста по этому классу. В общей структуре заболеваний органов желудочно-кишечного тракта заболевания пищевода составили 21,5%, обострения хронического гастрита 48,1%, язвенной болезнью 24,3% [4].

За последние десятилетия отмечено изменение патоморфоза этой патологии с увеличением доли болезней пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки [5]. Преобладание этих заболеваний среди лиц трудоспособного возраста, длительное и осложненное течение, частые рецидивы превращают их в серьезную не только медицинскую, но и экономическую проблему [6,7,8].

В изученных литературных источниках имеется разрозненная информация по интересующей нас патологии у военнослужащих и особенностям ее клинического течения [9,10]. Поскольку данная патология является многофакторной и зависит не только от патогенетических механизмов, но и возможности реализации сочетанных факторов риска профессиональной деятельности, научный анализ в данном аспекте у военнослужащих, не участвующих в боевых действиях, не проводился. Комплексный анализ клинических проявлений патологии верхних отделов органов пищеварения, а так же изучение факторов риска, позволит разработать эффективную превентивную систему оказания высокоспециализированной медицинской помощи указанному контингенту с использованием персонифицированных программ наблюдения.

Цель. Проанализировать клинические особенности патологии проксимального отдела органов пищеварения у военнослужащих, не участвующих в боевых действиях.

Материал и методы. Изучено 138 медицинских карт стационарного больного (форма 003/у) военнослужащих и сотрудников полиции СКО Росгвардии за 2021 г., не принимающих участие в боевых действиях, все мужчины в возрасте от 21 до 65 лет,

офицеров – 64, военнослужащих контрактной службы – 74. Все пациенты были из стационаров различного профиля с отягощенным гастроэнтерологическим анамнезом.

При анализе документации учитывались следующие характеристики: возраст, жалобы, гастроэнтерологический анамнез (длительность и характер течения заболевания), наличие осложнений, данные физикального осмотра, результаты эндоскопического обследования, оценивалась нуждаемость в гастроэнтерологической помощи на момент госпитализации.

Статистические показатели анализировались в программе MedCalc® Statistical Software version 22.009 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023), используя метод переменных частот.

Результаты и обсуждение. Количественный и качественный анализ встречаемости патологии ВО ЖКТ у военнослужащих СКО Росгвардии показал, чаще встречались язвенная болезнь ДПК с неосложненным течением (40%), хронический поверхностный гастрит (30%) и эрозивные формы ГЭРБ (16%), реже сочетанные эрозивно-язвенные повреждения (7 %), неэрозивная форма ГЭРБ (6%) и язвенная болезнь желудка с неосложненным течением (1%).

Таблица 1

Распределение патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта у военнослужащих, не участвующих в боевых действиях

Нозологическая единица	Военнослужащие, не участвующие в боевых действиях			
	Офицеры		Военнослужащие контрактной службы	
	абс. число (n)	процент (%)	абс. число (n)	процент (%)
Хроническая язва желудка, неосложненная	0	0	2	1
Хроническая язва лДПК, неосложненная	34	25	20	15
ГЭРБ, неэрозивная форма	0	0	8	6
ГЭРБ, эрозивная форма, неосложненная	16	12	6	4
Хронический поверхностный гастрит	8	5	34	25

Нозологическая единица	Военнослужащие, не участвующие в боевых действиях			
	Офицеры		Военнослужащие контрактной службы	
	абс. число (n)	процент (%)	абс. число (n)	процент (%)
Сочетанная патология	6	4	4	3
Итого:	64	46	74	54

У офицеров преобладает неосложненная хроническая язва ЛДПК – у 34 (25 %), эрозивные формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни – у 16 (12 %), хронический поверхностный гастрит – у 8 (5 %) и сочетанная патология – у 6 (4%), у военнослужащих контрактной службы – чаще хронический поверхностный гастрит – у 34 (25%), реже хроническая язва ЛДПК с неосложненным течением – у 20 (15 %), неэрозивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – у 8 (6), эрозивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – у 6 (4 %), сочетанная патология – у 4 (3%) и хроническая неосложненная язва желудка – у 2 (1 %).

Сравнение подгрупп по сопоставимым параметрам с достоверно значимыми различиями при $P < 0,0001$ показало влияние каждой переменной на возникновение изучаемой гастропатологии.

Возрастной диапазон военнослужащих, не участвующих в боевых действиях, распределился следующим образом: от 21 до 35 – 2 (1 %) человека, от 36 до 45 – 58 (42%), от 46 до 55 – 64 (46%), от 55 до 65 – 14 (10 %). В подгруппе офицеров преобладал возраст 46–55 лет – 36 (56 %), в подгруппе военнослужащих контрактной службы – 36–45 лет – 42 (57%).

Отсроченных осложнений в данной группе обследуемых не зарегистрировано.

Фоновая патология представлена у 112 (81 %) пациентов преимущественно другими соматическими заболеваниями, у 22 (16 %) – психическими расстройствами, у 4 (3 %) последствиями ЗЧМТ. При этом в подгруппе офицеров больше было пациентов с другой соматической патологией (48) и психическими нарушениями (16), в подгруппе военнослужащих контрактной службы преобладала соматическая патология (64), 4 ЗЧМТ и 6 человек с психическими расстройствами.

У всех респондентов был отягощен гастроэнтерологический анамнез: у 52 (38 %) язвенной болезнью ДПК, у 44 (32%) хроническим поверхностным гастритом, у 18 (13

%) – ГЭРБ с эрозивными формами, у 10 (7 %) – сочетанной патологией, у 6 (4 %) – ГЭРБ с неэрозивными формами, у 4 (3 %) – эпителиальным образованием пищевода – папилломой, у 2 (1 %) язвенной болезнью желудка и у 2 (1 %) ЖКБ.

Длительность заболевания составила до 3-х лет – у 38 (28%), до 5-ти лет – у 42 (30 %) и более 10 лет – 58 (42 %), причем у офицеров преобладала продолжительность болезни более 10 лет – 42 человека, у военнослужащих контрактной службы – до 3-х лет – 30 человек.

Заболевания с латентным течением диагностировано у 30 (22%), рецидивирующим – у 100 (72%), и непрерывным – у 8 (6%).

Офицеры активных жалоб на момент госпитализации на верхние отделы органов пищеварения не предъявляли – 28 (20%), у 20 (15 %) отмечены симптомы кишечной диспепсии, у 16 (11%) – желудочной диспепсии, у военнослужащих контрактной службы у 24 (17%) симптомы отсутствовали, у 18 (13%) преобладали симптомы кишечной диспепсии, как у 16 (12%) отмечено сочетание жалоб, у 14 (10%) – желудочной диспепсии и у 2 (1%) – боли.

Вышесказанное подтверждает, что на момент госпитализации патология ВО ЖКТ протекала бессимптомно у большей части пациентов – 52 (38 %) или с неспецифическими симптомами – кишечной диспепсией у 38 (28%).

Физикальное обследование показало отсутствие боли у 42 и 62 пациентов соответственно, только у небольшой части офицеров (14) отмечена боль во всех отделах живота и у 8 в эпигастрии, тогда как у военнослужащих контрактной службы локализация боли была одинаковой у 6 в эпигастрии и у 6 человек во всех отделах живота.

Также существенным моментом в проводимом исследовании явилось отсутствие достоверных различий по некоторым переменным. Так хроническое течение болезни выявлено у 99 % обследуемых. Своевременно обращались за медицинской помощью из обеих подгрупп 35 % респондентов, не своевременно – 49%, не обращались – 16%. В 36 % случаев медицинская помощь была оказана своевременно, в 48 % – с опозданием, в 16 % – не оказана. Результаты эндоскопического обследования показали наличие патологических изменений у всех респондентов.

Мы предположили, что выявленные закономерности не случайны. Верифицированная патология была различной в зависимости от видового состава респондентов. В частности, количественный анализ переменных частот показал, что у офицеров достоверно чаще встречались неосложненные формы язвенной болезни ДПК

(25%) и эрозивная ГЭРБ (12%), а у военнослужащих контрактной службы – хронический поверхностный гастрит (25%) и реже язвенная болезнь ДПК (15%).

Сравнивая полученные эпидемиологические и клинические данные у военнослужащих Росгвардии СКО с аналогичными результатами систематических обзоров и мета-анализов в общей популяции по нашей стране, мы отметили, что неосложненная ЯБЖ и ДПК колеблется от 8,6% до 61%, средний случайный эффект 22 % (I²=99,6% при P<0,0001) [Тюльтаева Л.А., 2009, Сырбу И.Ф., 2012, Новоселов А.В., 2013, Белова С.В., 2014, Третьякова О.В., 2014, Володин Д.В., 2017], гастроэзофагеальной рефлюксной болезни от 10,5% до 54,3%, средний случайный эффект 16,9 (I²=99,9% при P<0,0001) [Лисина М.В. (2017), Туранов Н.Л. (2010), Морошек А. А.(2020), Губергриц Н.Б. (2015)], хронического неатрофического гастрита от 28,4 % до 94,7 %, средний случайный эффект 44% (I²=99,2% при P<0,0001) [Авраменко А.А.,2013, Топчий Т.Б., 2013, Бессонов П.П., 2015, Охротникова М.В., 2016, Володин Д.В., 2017, Сухань Д.С., 2018].

Сравнивая подгруппы по гастроэнтерологическому анамнезу, отмечено, что пациентов с язвенной болезнью ДПК было больше в подгруппе офицеров (34), тогда как у военнослужащих контрактной службы с хроническим поверхностным гастритом (36), более того у офицеров большую часть составляла эрозивная форма ГЭРБ (16), а у контрактников – язвенная болезнь ДПК. Гастроэнтерологический анамнез у военнослужащих контрактной службы отличался большим разнообразием нозологий, но с небольшой частотой встречаемости по НЭРБ, ЭГЭРБ, ЯБЖ, ЖКБ, эпителиальными образованиями пищевода, а также сочетанной патологией.

При этом в обеих подгруппах примерно с равной частотой встречался рецидивирующий характер течения болезни, и лишь у небольшой части – латентный – 14 у офицеров и – 16 у военнослужащих контрактной службы.

Полученные результаты свидетельствуют о большой вариабельности распространенности изучаемых форм патологии как в общей популяции, так и у военнослужащих. Интерес к изучаемым нозологическим группам в конкретной популяции военнослужащих, так и в общей популяции не случаен, то есть под воздействием каких-то факторов встречаемость ее становится выше.

Мы считаем, что рост изучаемой патологии не случаен и связан прежде всего с коморбидностью, обусловленной новой коронавирусной инфекцией COVID-19, и воздействием конкретных факторов риска профессиональной деятельности военнослужащих.

Заключение.

1. Гастроэнтерологический профиль военнослужащих и сотрудников Росгвардии, не участвующих в боевых действиях, с большей частотой представлен язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки с неосложненным течением (25%) и эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (12%) у кадровых офицеров, и хроническим поверхностным гастритом (25%), и с меньшей частотой язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (15%) – у военнослужащих контрактной службы.

2. Клинический аспект изучаемой патологии указывает на необходимость разработки персонифицированных алгоритмов маршрутизации пациентов с целью ранней верификации заболеваний верхних отделов органов пищеварения.

Список использованной литературы

1. Ермолаева А.Д. Приоритетные направления оптимизации фармацевтической помощи гастроэнтерологическим больным. Автореферат дис. ... канд. фарм. наук. Москва. 2019. 24 с.
2. Ножкина Н.В., Зарипова Т.В., Бессонова Е.Н. Современные медико-социальные аспекты смертности населения от болезней органов пищеварения // Здоровье населения и среда обитания. 2018. № 12 (309). С. 47–52.
3. [Электронный источник] /режим доступа: Росстат <https://rosstat.gov.ru>
4. Кручинина Н.Е., Дейнега В.И., Кручинин Е.З. и др. Сравнительная характеристика некоторых факторов патогенеза хронической гастродуоденальной патологии у военнослужащих различных профессиональных групп // Военно-медицинский журнал. 2006. № 4. С. 29-30.
5. Алексеенко С.Н., Дробот Е.В. Профилактика заболеваний: учебное пособие для студентов высших учебных заведений. Изд. Дом Акад. естествознания. Москва: 2015. 449 с.
6. Валеев М.В. Оптимизация методов диагностики и лечения гастродуоденальных кровотечений: автореф. дис. ... канд. мед. наук: Уфа. 2022. 23 с.
7. Жебрун А.Б., Лазебник Л.Б., Щербаков П.Л. Диагностика и лечение заболеваний желудочно-кишечного тракта, ассоциированные с инфекцией *Helicobacter pylori* // Практическое руководство для врачей. М. 2006; 94 с.
8. Veijola L.I. Association of autoimmune type atrophic corpus gastritis with *Helicobacter pylori* infection / Veijola LI., Oksanen AM., Sipponen PI. et al. // *Gastroenterol.* 2010; 16: 1: 83-88.
9. Григорьев С.Г., Евдокимов В.И., Сиващенко П.П. Медико-статистические показатели состояния здоровья военнослужащих Вооруженных сил Российской Федерации (2003-2016 гг.): монография / Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. СПб.: Политехника-принт, 2017. 119 с.
10. Януль А.Н., Силивончик Н.Н., Рудой А.С. и др. Динамическое наблюдение группы военнослужащих с гастродуоденальными эрозиями в период срочной военной службы // *Гепатология и гастроэнтерология.* 2020. № 1. С. 55-61.
11. Тюльтаева Л.А. Клинические и эпидемиологические параметры течения заболеваний органов пищеварения в условиях социального стресса и пути совершенствования гастроэнтерологической помощи населению. Автореферат дис. ... докт. мед. наук. Самара; 2009.

Доступно по: https://new-disser.ru/_avtoreferats/01004804261.pdf. Ссылка активна на 22.02.2024 г.

12. Сырбу И.Ф., Новохатний П.В. Эзофагогастроуденофиброскопия в дифференциальной диагностике острого панкреатита // Запорожский медицинский журнал. 2012. № 2(71). С. 060-061.

13. Новоселов А.В. Оптимизация терапии акне на фоне сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта, обусловленной инфекцией *Helicobacter Pylori*. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2013. 22 с.

14. Белова С.В., Топоркова Л.А., Мусаелян Н.Б. и др. Оптимизация лечения эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с хирургической патологией гепатопанкреатодуоденальной зоны // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 2. С. 385.

15. Третьякова О. В. Распространенность и факторы риска гастродуоденальных заболеваний у жителей города Красноярск старше 45 лет. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. Красноярск, 2014. 24 с.

16. Володин Д.В. Хронический гастрит и язвенная болезнь, ассоциированные и неассоциированные с персистенцией *Helicobacter pylori* инфекции: патогенез, диагностика, лечение, прогноз. Автореферат дис. ... доктора мед. наук. Москва, 2017. 22 с.

17. Лисина М.В., Личман Л.А., Гребенкина И.Н. и др. Анализ эффективности скрининга для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в поликлиническом звене // РМЖ. 2017. Т. 25, № 17. С. 1211-1214.

18. Туранов Н.Л., Ламекина Я.А., Зинченко С.А. и др. Рентгенодиагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ее осложнений // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2010. № 2. С. 195-207.

19. Морошек А. А., Бурмистров М.В. Комплексный подход в лечении пациентов с осложнёнными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Казанский медицинский журнал. – 2020. – Т. 101, № 4. – С. 595-602. – DOI 10.17816/KMJ2020-595.

20. Губергриц Н.Б., Беляева Н.В. Оптимизация лечения рефлюкс-эзофагита и рефлюкс-гастрита при хроническом панкреатите с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2015. № 1-2. С. М9-М10.

21. Топчий Т.Б. Изучение распространенности и особенностей течения основных типов хронического гастрита. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2013. 25 с.

22. Бессонов П.П., Бессонова Н.Г. Диагностика атрофического гастрита у сельских жителей Республики Саха (Якутия) // Новое слово в науке: перспективы развития. 2015. № 4(6). С. 50-51.

23. Охотникова М.В. Клинико-морфологическая оценка терапевтического действия модифицированного метода лечения гастрита с хроническими эрозиями. Автореферат дис. канд. мед. наук. Пермь, 2016. 22 с.

24. Володин Д.В. Хронический гастрит и язвенная болезнь, ассоциированные и неассоциированные с персистенцией *Helicobacter pylori* инфекции: патогенез, диагностика, лечение, прогноз. Автореферат дис. ... доктора мед. наук. Москва, 2017. 22 с.

25. Сухань Д.С., Вернигородский С.В., Шкарупа В.М. Инфицированность *Helicobacter pylori* среди взрослых жителей Винницкой области, больных неатрофическим и атрофическим хроническим гастритом // Современная гастроэнтерология. 2018. № 5 (103). С. 44–49.

Сведения об авторах статьи:

Ушаева Людмила Александровна, к.м.н., ассистент кафедры хирургии ИНПО ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ярославль, ул. Революционная, 5; ФГКУЗ «2 военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации, г. Пятигорск, ул. Партизанская, 1; eLibrarySPIN: 7169-8706; e-mail: analitika2301@mail.ru

Завьялов Дмитрий Вячеславович, д.м.н., доцент кафедры онкологии с гематологией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ярославль, ул. Революционная, 5; ORCID ID: 0000-0002-9173-6878; eLibrary SPIN: 8048-7985; e-mail: zavialoff@mail.ru

Шубин Леонид Борисович, к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ярославль, ул. Революционная, 5; ORCID: 0000-0003-4562-7731; eLibrary SPIN: 8021-7289; ResearcherID: A-9339-2019; e-mail: LBSH@yandex.ru

Рыбачков Владимир Викторович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ярославль, ул. Революционная, 5; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2477-1753>; e-mail: julia3111@mail.ru

Староверов Илья Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии ИНПО ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ярославль, ул. Революционная, 5; ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9855-9467; e-mail: istaroverov@mail.ru

Голубев Константин Николаевич, подполковник м/с, начальник 2 военного клинического госпиталя войск национальной гвардии Российской Федерации, ФГКУЗ «2 военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации» (г. Пятигорск), 357501, г. Пятигорск, ул. Партизанская, дом 1, e-mail: con5511@mail.ru

Тавакин Валерий Николаевич, подполковник м/с, начальник медицинского отдела Северо-Кавказского округа войск национальной гвардии Российской Федерации, Управление Северо-Кавказского округа Росгвардии, 357528, Ставропольский край, г. Пятигорск, ул. Ермолова, д. 12Б, e-mail: valerii_tavakin@mail.ru

УДК 615.814.1:616.751

Ясинская А. С.

РЕФЛЕКСОТЕРАПИЯ МИОФАСЦИАЛЬНОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА

Клиническая больница скорой медицинской помощи г.Уфы, г.Уфа

В статье представлены результаты применения рефлексотерапии в сочетании с массажем и лечебной физкультурой в лечении миофасциального болевого синдрома. В данной группе исследования наиболее значимыми факторами формирования миофасциальных триггерных точек явились статическая нагрузка, связанная с длительным пребыванием в положении сидя, а также поструральная перегрузка, связанная с избыточной массой тела.

Ключевые слова: миофасциальный болевой синдром, акупунктура, боль в нижней части спины, восстановительное лечение, медицинская реабилитация.

Yasinskaya A. S.

REFLEXOTHERAPY FOR MYOFASCIAL PAIN SYNDROME

Clinical Emergency Hospital of Ufa, Ufa

The article presents the results of using reflexology in combination with massage and physical therapy in the treatment of myofascial pain syndrome. In this study group, the most significant factors in the formation of myofascial trigger points were static load associated with prolonged sitting, as well as postural overload associated with excess body weight.

Key words: myofascial pain syndrome, acupuncture, low back pain, rehabilitation treatment, medical rehabilitation.

Актуальность. Миофасциальный болевой синдром (МФБС) представляет собой скелетно-мышечное заболевание, возникающее в локализованных, напряженных участках скелетных мышц и фасций, называемых триггерными точками (ТТ) [2,4,6]. Распространенность МФБС среди пациентов, обращающихся в медицинские организации по поводу боли находится в пределах от 30 до 93%, что может быть связано с отсутствием четких критериев и рекомендаций по диагностике и лечению МФБС [1,3,13]. В лечении миофасциального болевого синдрома применяют лекарственную терапию (местные анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, миорелаксанты), а также немедикаментозное лечение, к которым, относятся: лечебные упражнения, постизометрическая релаксация (ПИР), инъекционная терапия ТТ лекарственным препаратом, массаж, кинезиотейпирование, а также иглокальвание [2,4,6,13].

Иглокальвание (акупунктура, рефлексотерапия) - практика, основанная на традиционной китайской медицине, при которой иглы используются для восстановления внутреннего баланса организма [6]. В последнее время растет интерес к использованию иглокальвания при различных болевых состояниях. Ученые Zhang Y. и соавт. провели систематический анализ 16 обзорных статей и 11

рандомизированных контролируемых исследований, опубликованных за последние 5 лет, посвященных клинической эффективности рефлексотерапии у взрослых пациентов с хронической скелетно-мышечной болью, в том числе с МФБС. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что иглоукалывание действительно способствует уменьшению боли у пациентов и является безопасным методом дополнительного восстановительного лечения [14]. Segura-Perez M. и соавт. проводили проспективное исследование в реабилитационном отделении университетской больницы в Испании в период с 2009 по 2013 год. Пациенты были включены, если у них был медицинский диагноз МФБС. Протокол мультимодальной реабилитации включал иглоукалывание миофасциальных триггерных точек, растяжку, кинезиотейпирование, эксцентрические упражнения и обучение пациентов. В выборку исследования вошли 150 пациентов, статистически значимые различия были получены по снижению интенсивности боли ($4 \pm 2,03$; $P = 0,002$). Клинически значимое уменьшение (Визуально-аналоговая шкала ≥ 30 мм; $P < 0,001$) было получено в 78,7% случаях [10].

Цель исследования: оценить эффективность рефлексотерапии при миофасциальном болевом синдроме и выявить наиболее значимые факторы риска у пациентов с МФБС, которые получают лечение на базе физиотерапевтического отделения ГБУЗ РБ Клинической больницы скорой медицинской помощи (КБСМП) г.Уфы за период январь — март 2023 года.

Материалы и методы. Продольное обсервационное исследование оценки эффективности иглоукалывания при миофасциальном болевом синдроме проводилось на базе физиотерапевтического отделения ГБУЗ РБ КБСМП г.Уфы за период январь — март 2023 года. Объект исследования - пациенты, с МФБС спины более трех месяцев, проходившие лечение в отделении физиотерапии, в количестве 43 человек. Все пациенты проходили рентгенографию позвоночника в зависимости от предъявляемых жалоб. Критерии исключения являлись: онкологический процесс, миеломная болезнь, возраст старше 75 лет, температура свыше 36,6 градусов, заболевания сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации, а также психические заболевания.

Пациентам, принимавшим участие в исследовании, была проведена рефлексотерапия по индивидуальному рецепту с учетом дифференцированного подхода, а также массаж спины и лечебная физкультура (ЛФК) в группе. Перед началом процедуры рефлексотерапии проводилась консультация рефлексотерапевта пациентам с выполнением диагностики по пульсу на обеих верхних конечностях, осмотр языка и интерпретация данных, а также определение дисбаланса в канально-

меридианной системе организма. Рефлексотерапия проводилась по индивидуальному рецепту, во всех случаях были задействованы акупунктурные точки (АТ) меридиана мочевого пузыря, т. е. Шу-точки спины, а также локальные точки в триггерной зоне, АТ в зависимости от дисбаланса канально-меридианной системы. Иглоукалывание проводилось в положении лежа на спине в течение 30 минут, гармонизирующим методом, ежедневно, в течение 10 дней, с перерывом на выходные дни. Массаж спины проводился в течение 40 минут, с акцентом на триггерную зону, ежедневно 10 дней, за исключением выходных дней. Занятия лечебной физкультуры под контролем инструктора ЛФК проходили в группе в течение 10 дней, ежедневно, с перерывом на выходные дни. С целью оценки клинической эффективности применялись опросники визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) в мм, краткая форма Мак-Гилловского болевого опросника в баллах, до начала и по окончании лечения. Статистическая обработка данных проводилась в лицензионной программе IBM SPSS Statistics Версия 23. Все исследования выполнены с соблюдением правил биомедицинской этики (сохранение врачебной тайны и конфиденциальность информации, получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). Полученные данные представлены в виде экстенсивного показателя (доля, удельный вес %). Полученные результаты оценивались как статистически значимые при двухстороннем уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение.

В исследовании приняли участие 43 пациента, средний возраст пациентов составил $45,1 \pm 9,7$ лет, среди них доля мужчин 55,8% ($n=24$, средний возраст $45,8 \pm 10,3$ лет), доля женщин составила 44,2% ($n=19$, средний возраст $42,2 \pm 8,8$ лет). Среди пациентов работающие составили 72,2% ($n=31$), неработающие - 6,9% ($n=3$), пенсионеры - 20,9% ($n=9$). Среди работающих пациентов отмечена длительная статическая нагрузка: работа за компьютером в положении сидя в 74,2% случаев ($n=23$), физическая работа, связанная с длительным пребыванием в положении стоя в 25,8% случаев ($n=8$). В данной группе пациенты, имеющие инвалидность первой группы, отсутствовали, инвалидность второй группы наблюдалась в 4,6% случаев ($n=2$), а инвалидность третьей группы в 11,6% случаев ($n=5$). Среди пациентов избыточная масса тела наблюдалась в 48,8% случаях ($n=21$), а ожирение первой степени у 13,9% ($n=6$), недостаточная масса тела и дефицит веса в 9,3% ($n=4$), а,

соответственно, нормальная масса тела наблюдалась в 20,9% случаях (n=9). Onyemaeschi N.O. и соавт. считают, что ожирение часто сочетается с хронической болью в спине, и неясно, является ожирение причиной или следствием боли в спине [8]. Метаболические нарушения участвуют в формировании миофасциальных триггерных точек, т. к. абдоминальный характер распределения жировой ткани приводит к постуральной перегрузке и развитию гиперлордоза в поясничном отделе позвоночника. Патолофизиологически избыточная масса тела оказывает как биомеханическое, так и метавоспалительное действие на позвоночник, поддерживая хронический болевой синдром [5, 7, 11, 12]. На рис.1 отражено разъяснение показателей ИМТ, согласно рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ).

Индекс массы тела, кг/м ²	Соответствие между массой человека и его ростом
16 и менее	Выраженный дефицит массы тела
16-18,5	Недостаточная (дефицит) масса тела
18,5-25	Норма
25-30	Избыточная масса тела (<u>предоужирение</u>)
30-35	Ожирение первой степени
35-40	Ожирение второй степени
40 и более	Ожирение третьей степени (<u>морбидное</u>)

Рис.1. Показатели индекса массы тела (ИМТ), согласно рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ)

По локализации триггерной зоны было выделено три области: наличие триггерной зоны в верхней части спины с уровня С1-ThVII наблюдалось в 65,2% случаев (n=28), средней части спины с уровня ThVIII- ThXII - 11,6% (n=5), в нижней части спины с уровня LI-SI - 23,2% (n=10). При проведении рентгенографии позвоночника патологический шейный лордоз составил 46,5% (n=20), выраженный грудной кифоз - 6,9% (n=3), значительные изменения поясничного лордоза - 34,8% (n=15), в остальных случаях - 11,2% (n=5) изменения позвоночника соответствовали физиологическим изгибам. У всех пациентов 100% (n=43) был МФБС более трех месяцев. Динамика иглоукалывания при миофасциальном болевом синдроме, оценивая с помощью шкал, отражена на рис.2.

Визуально-аналоговая шкала боли (ВАШ), в мм		Краткая форма болевого опросника Мак- Гилла, в баллах	
критерий достоверности $p < 0,05$			
до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
6,02±1,09	3,19±1,18	76,16±5,27	68,97±4,89

Рис.2. Динамика иглоукалывания при миофасциальном болевом синдроме

Выводы.

Согласно данным Patel M. и соавт. иглоукалывание эффективно для уменьшения болевого синдрома в спине у пациентов, и применение рефлексотерапии имеет наиболее благоприятный исход в лечении миофасциального болевого синдрома [9]. Рефлексотерапия является методом, прерывающим основные звенья патогенеза, ведущие к патологии мышечной системы, и поэтому акупунктура является патогенетической терапией МФБС [4]. Иглоукалывание может быть использовано в лечении МФБС как самостоятельный способ, так и в сочетании с другими немедикаментозными методами (например, массаж, постизометрическая релаксация, фасциотомия, лечебная физкультура и др.) [2,4].

Таким образом, проведенное обсервационное исследование позволило сделать заключение, о том, что рефлексотерапия эффективна при лечении миофасциального болевого синдрома в сочетании с массажем и лечебной физкультурой. Необходимо отметить, что в данной группе исследования наиболее значимыми факторами формирования миофасциального болевого синдрома явились статическая нагрузка, связанная с длительным пребыванием в положении сидя, а также постуральная перегрузка, связанная с избыточной массой тела. Необходимо продолжить исследования о взаимосвязи миофасциальных триггерных зон с метаболическими нарушениями.

Список использованной литературы

1. Михайлов В. П. и др. Роль миофасциальных структур в формировании болевых синдромов и их немедикаментозной коррекции // Хирургия позвоночника. – 2010. – №4. – С. 55–60.
2. Новиков Ю. О. Роль неблагоприятных производственных факторов в формировании дорсалгий //Здравоохранение Башкортостана. – 2000. – №. S4. – С. 139–140.
3. Сирицына Ю. Ч., Сиваков А. П. Миофасциальный синдром: этиология, клиника, принципы лечения // Медицинские новости. – 2020. – №8. – С. 13–17.
4. Хабиров Ф. А., Хабирова Ю. Ф. Миофасциальная боль- современные проблемы диагностики и лечения в практике врача первичного звена // Практическая медицина. – 2019. – Т.17. – №7. – С.8-16. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-8-16.

5. Durán-Nah J.J., Benitez-Rodriguez C.R., Miam-Viana E.J. Chronic low back pain and associated risk factors, in patients with social security medical attention: A case-control study. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2016; 54 (4): 421–8.
6. Galasso A, Urits I, An D, Nguyen D, Borchart M, Yazdi C, Manchikanti L, Kaye RJ, Kaye AD, Mancuso KF, Viswanath O. A Comprehensive Review of the Treatment and Management of Myofascial Pain Syndrome. *Curr Pain Headache Rep.* 2020 Jun 27;24(8):43. DOI: 10.1007/s11916-020-00877-5. PMID: 32594264.
7. Heuch I., Heuch I., Hagen K. et al. Body mass index as a risk factor for developing chronic low back pain: a follow-up in the Nord-Trøndelag Health Study. *Spine (Phila Pa 1976).* 2013; 38 (2): 133–9. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3182647af2
8. Onyemaechi N.O., Anyanwu G.E., Obikli E.N. et al. Impact of overweight and obesity on the musculoskeletal system using lumbosacral angles. *Patient Prefer Adherence.* 2016; 10: 291–6. DOI: 10.2147/PPA.S90967
9. Patel M, Urits I, Kaye AD, Viswanath O. The role of acupuncture in the treatment of chronic pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2020 Sep;34(3):603-616. DOI: 10.1016/j.bpa.2020.08.005. PMID: 33004170.
10. Segura-Perez M, Hernandez-Criado MT, Calvo-Lobo C, Vega-Piris L, Fernandez-Martin R, Rodríguez-Sanz D. A Multimodal Approach for Myofascial Pain Syndrome: A Prospective Study. *J Manipulative Physiol Ther.* 2017 Jul-Aug;40(6):397-403. DOI: 10.1016/j.jmpt.2017.06.001. Epub 2017 Jul 21. PMID: 28739020.
11. Shiri R., Karppinen J., Leino-Arjas P. The association between obesity and low back pain: a meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2010; 171 (2): 135–54. DOI: 10.1093/aje/kwp356
12. Shiri R., Solovieva S., Husgafvel-Pursiainen K. et al. The role of obesity and physical activity in non-specific and radiating low back pain: the Young Finns study. *Semin Arthritis Rheum.* 2013; 42 (6): 640–50. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2012.09.002
13. Urits I, Charipova K, Gress K, Schaaf AL, Gupta S, Kiernan HC, Choi PE, Jung JW, Cornett E, Kaye AD, Viswanath O. Treatment and management of myofascial pain syndrome. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2020 Sep;34(3):427-448. DOI: 10.1016/j.bpa.2020.08.003.
14. Zhang Y, Wang C. Acupuncture and Chronic Musculoskeletal Pain. *Curr Rheumatol Rep.* 2020 Sep 25;22(11):80. DOI: 10.1007/s11926-020-00954-z. PMID: 32978666; PMCID: PMC8719359.

Сведения об авторе статьи:

Ясинская Анна Сергеевна врач-невролог, рефлексотерапевт отделения ранней реабилитации ГБУЗ РБ Клиническая больница скорой медицинской помощи г.Уфы, г.Уфа, ул. Батырская 39/2, e-mail: nutta23@rambler.ru

Abstract. Abstract. Abstract. Abstract. Abstract. Abstract. Abstract. Abstract. Abstract. Abstract. Abstract. Abstract. Abstract. Abstract. Abstract. Abstract. Abstract. Abstract. Abstract. Abstract.

Key words: morphological and histological changes, ultrasound cavitation, mesh implants

5. Текст статьи, напечатанным шрифтом Times New Roman, 12 кеглем, через 1,5 интервала, поля 2,0 без переноса. Рекомендуемый объем статьи, включая таблицы, рисунки, литературу и аннотацию до 15 страниц формата А4. Все страницы должны быть пронумерованы.
6. Текст статьи, все приведенные цитаты должны быть автором тщательно выверены, проверены по первоисточникам. Цитируемая литература приводится в конце статьи на отдельном листе.
7. Список использованной литературы печатается в алфавитном порядке, сначала – русские, затем зарубежные авторы, согласно ГОСТ Р 7.0.5-2008. 12 кеглем, через 1,15 интервала, поля 2,0 без переноса. В тексте ссылки даются в квадратных скобках (если ссылка на несколько источников – то через запятую без пробелов) в соответствии с номером в списке литературы (например, [2, 35]).

Образец

Список использованной литературы

1. Выбор способа эксплантации при лечении послеоперационных вентральных грыж / А.С. Ермолов [и др.] // Герниология. 2004. № 3. С. 18.
2. Лаврешин, П.М. Дифференциальный подход к лечению послеоперационных вентральных грыж / П.М. Лаврешин, В.К. Гобеджешвили, Т.А. Юсупова // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2014. № 3. С. 246-251.
3. Пантелеев, В.С. Применение низкочастотного ультразвука и фотодитазина в сочетании с лазероантибиотикотерапией у больных с гнойно-некротическими ранами / В.С. Пантелеев, В.А. Заварухин, Д.Р. Мушарапов, Г.Н. Чингизова // Казанский медицинский журнал. 2011. № 2. С. 61-63.
4. Тимошин А.Д., Юрасов А.В., Шестаков А.Л. Хирургическое лечение паховых и послеоперационных грыж брюшной стенки. М.: Триада-Х, 2003. 144 с.
5. Szczerba, S. Definitive surgical treatment of infected or exposed ventral hernia mesh / S. Szczerba, G. Dumanian // Annals of Surgery. 2003. Vol. 237, № 3. P. 437-441.
6. Stoppa, R. Wrapping the visceral sac into a bilateral mesh prosthesis in groin hernia repair // Hernia. 2003. Vol. 7. P. 2-12.
7. Jezupors, A. The analysis of infection after polypropylene mesh repair of abdominal wall hernia / A. Jezupors, M. Mihelons // 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.