

АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ASTRAKHAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

**ПРИКАСПИЙСКИЙ
ВЕСТНИК
МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ**

Научно-практический журнал

Издается с 2020 г.

ТОМ 3
№ 4

АСТРАХАНЬ – 2022

**CASPIAN
JOURNAL
OF MEDICINE AND PHARMACY**

Scientific and practical journal

First published 2020

VOLUME 3
№4

ASTRAKHAN – 2022

ПРИКАСПИЙСКИЙ ВЕСТНИК МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ**2022****Том 3****№ 4****Редакционная коллегия****Председатель**

О.А. БАШКИНА - доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Заместители председателя

М.А. САМОТРУЕВА - доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

М.В. ПЛОСКОНОС - доктор биологических наук (Астрахань)

Главный редактор

С.П. СИНЧИХИН - доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Члены редакционной коллегии

А.Т. АБДРАШИТОВА - доктор медицинских наук (Астрахань)

В.Г. АКИМКИН - доктор медицинских наук, профессор, академик РАН (Москва)

М.К. АНДРЕЕВ - доктор медицинских наук (Астрахань)

Ф.Р. АСФАНДИЯРОВ - доктор медицинских наук, доцент (Астрахань)

В.П. БАКЛАУШЕВ - доктор медицинских наук (Москва)

Р.О. БЕГЛЯРОВ - кандидат медицинских наук (Азербайджан)

В.В. БЕЛОПАСОВ - доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Е.Л. БОРЩУК - доктор медицинских наук, профессор (Оренбург)

А.П. БРАШКИН - кандидат медицинских наук, доцент (Астрахань)

Н.И. БРИКО - доктор медицинских наук, профессор, академик РАН (Москва)

В.В. ВАСИЛЬКОВА - кандидат медицинских наук, доцент (Астрахань)

Л.П. ВЕЛИКАНОВА - доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Г.Ч. ГЕРАЙБЕЙЛИ - доктор медицинских наук, профессор (Азербайджан)

И.Л. ДРОЗДОВА - доктор фармацевтических наук, профессор (Курск)

В.А. ЗЕЛЕНСКИЙ - доктор медицинских наук, профессор (Ставрополь)

Х.С. ИБИШЕВ - доктор медицинских наук, профессор (Ростов-на-Дону)

Б.И. КАНТЕМИРОВА - доктор медицинских наук (Астрахань)

У.И. КЕНЕСАРИЕВ - доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН и ЕАЕН (Казахстан)

А.П. КИБКАЛО - доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

В.В. КОЛОМИН - кандидат медицинских наук (Астрахань)

Д.А. КОНОВАЛОВ - доктор фармацевтических наук, профессор (Пятигорск)

А.А. КОРОЛЕВ - доктор медицинских наук, профессор (Москва)

Н.Г. КОРШЕВЕР - доктор медицинских наук, профессор (Саратов)

Н.В. КОСТЕНКО - доктор медицинских наук (Астрахань)

И.А. КУДРЯШОВА - доктор медицинских наук, доцент (Астрахань)

Н.И. ЛАТЫШЕВСКАЯ - доктор медицинских наук, профессор (Волгоград)

А.А. ЛИНДЕНБРАТЕН - доктор медицинских наук, профессор (Москва)

М.В. МАЖИТОВА - доктор биологических наук, доцент (Астрахань)

В.М. МИРОШНИКОВ - доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

О.Д. НЕМЯТЫХ - доктор фармацевтических наук, профессор (Санкт-Петербург)

Е.Г. ОВСЯННИКОВА - доктор медицинских наук, доцент (Астрахань)

Г.Д. ОДИШЕЛАШВИЛИ - доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

В.И. ОРЕЛ - доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург)

Е.А. ОРЛОВА - кандидат медицинских наук, доцент (Астрахань)

Е.А. ПОЛУНИНА - доктор медицинских наук (Астрахань)

Т.С. ПОЛУХИНА - кандидат фармацевтических наук, доцент (Астрахань)

Е.А. ПОПОВ - доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Ж.А. РИЗАЕВ - доктор медицинских наук, профессор (Узбекистан)

О.В. РУБАЛЬСКИЙ - доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

А.Г. СЕРДЮКОВ - доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Э.Ф. СТЕПАНОВА - доктор фармацевтических наук, профессор (Пятигорск)

А.В. ТУТЕЛЬЯН - доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН (Москва)

С.В. УГЛЕВА - кандидат медицинских наук (Астрахань)

Л.А. УДОЧКИНА - доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Л.М. ФАТХУТДИНОВА - доктор медицинских наук, профессор (Казань)

А.В. ХРЯЩЕВ - доктор медицинских наук (Астрахань)

С.Н. ЧЕРКАСОВ - доктор медицинских наук, профессор (Москва)

С.В. ЧЕРНЫШОВ - доктор медицинских наук (Москва)

М.А. ШАПОВАЛОВА - доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

В.К. ЮРЬЕВ - доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург)

Н.З. ЮСУПОВА - доктор медицинских наук (Казань)

Н.А. ЯРМУХАМЕДОВА - кандидат медицинских наук (Узбекистан)

А.С. ЯРОСЛАВЦЕВ - доктор медицинских наук (Астрахань)

Ответственный секретарь – О.В. ДЕНИСОВ*Материалы представленных статей рецензируются.*

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИ № ФС77-78002 выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи,

информационных технологий и массовых коммуникаций 04.03.2020

© Издательство ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, 2022

Сайт <http://www.kaspmед.ru>

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована в электронный вид либо воспроизведена любым способом без предварительного согласования с издателем.

CASPIAN JOURNAL OF MEDICINE AND PHARMACY**2022****Volume 3****№ 4****Editorial Board****Chairman**

O.A. BASHKINA - Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

Vice Chairman

M.A. SAMOTRUEVA - Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

M.V. PLOSKONOS - Doctor of Biological Sciences (Astrakhan)

Editor-in-Chief

S.P. SINCHIKHIN - Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

Members of Editorial Board

- A.T. ABDRAHIMOVA - Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)
 V.G. AKIMKIN - Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow)
 M.K. ANDREEV - Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)
 F.R. ASFANDIYAROV - Doctor of Medical Sciences, Associate Professor (Astrakhan)
 V.P. BAKLAUSHEV - Doctor of Medical Sciences (Moscow)
 R.O. BEGLYAROV - Candidate of Medical Sciences (Azerbaijan)
 V.V. BELOPASOV - Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
 E.L. BORSCHUK - Doctor of Medical Sciences, Professor (Orenburg)
 A.P. BRASHKIN - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor (Astrakhan)
 N.I. BRIKO - Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow)
 V.V. VASILKOVA - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor (Astrakhan)
 L.P. VELIKANOVA - Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
 G.Ch. GERAYBEYLI - Doctor of Medical Sciences, Professor (Azerbaijan)
 I.L. DROZDOVA - Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor (Kursk)
 V.A. ZELENSKIY - Doctor of Medical Sciences, Professor (Stavropol)
 KH.S. IBISHEV - Doctor of Medical Sciences, Professor (Rostov-on-Don)
 B.I. KANTEMIROVA - Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)
 U.I. KENESARIEV - Doctor of Medical Sciences, Professor (Kazakhstan)
 A.P. KIBKALO - Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
 V.V. KOLOMIN - Candidate of Medical Sciences (Astrakhan)
 D.A. KONOVALOV - Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor (Pyatigorsk)
 A.A. KOROLEV - Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)
 N.G. KORCHEVER - Doctor of Medical Sciences, Professor (Saratov)
 N.V. KOSTENKO - Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)
 I.A. KUDRYASHOVA - Doctor of Medical Sciences, Associate Professor (Astrakhan)
 N.I. LATYSHEVSKAYA - Doctor of Medical Sciences, Professor (Volgograd)
 A.L. LINDENBRATEN - Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)
 M.V. MAZHITOVA - Doctor of Biological Sciences, Associate Professor (Astrakhan)
 V.M. MIROSHNIKOV - Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
 O.D. NEMYATYKH - Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor (Saint-Petersburg)
 E.G. OVSYANNIKOVA - Doctor of Medical Sciences, Associate Professor (Astrakhan)
 G.D. ODISHELASHVILI - Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
 V.I. OREL - Doctor of Medical Sciences, Professor (Saint-Petersburg)
 E.A. ORLOVA - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, (Astrakhan)
 E.A. POLUNINA - Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)
 T.S. POLUKHINA - Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor (Astrakhan)
 E.A. POPOV - Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
 ZH.A. RIZAEV - Doctor of Medical Sciences, Professor (Uzbekistan)
 O.V. RUBALSKY - Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
 A.G. SERDYUKOV - Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
 E.F. STEPANOVA - Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor (Pyatigorsk)
 A.V. TUTELYAN - Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow)
 S.V. UGLEVA - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor (Astrakhan)
 L.A. UDOCHKINA - Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
 L.M. FATKHUTDINOVA - Doctor of Medical Sciences, Professor (Kazan)
 A.V. KHRYASCHEV - Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)
 S.N. CHERKASOV - Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)
 S.V. CHERNYSHOV - Doctor of Medical Sciences (Moscow)
 M.A. SHAPOVALOVA - Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
 V.C. YUREV - Doctor of Medical Sciences, Professor (Saint-Petersburg)
 N.Z. YUSUPOVA - Doctor of Medical Sciences (Kazan)
 N.A. YARMUKHAMEDOVA - Candidate of Medical Sciences (Uzbekistan)
 A.S. YAROSLAVTSEV - Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

Executive Editor – O.V. DENISOV*The materials of represented articles are reviewed.*

The journal is in the list of leading scientific journals and publications of HAC

Certificate of mass media registration PI № FS77-78002 dated 04.03.2020

Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media

© Publisher FSBEI HE Astrakhan SMU MOH Russia, 2022

Site <http://www.kaspmmed.ru>

All rights are protected. No part of this publication can be converted into electronic form or reproduced in any way without preliminary agreement with editor.

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

С.Г. Азатян, М.В. Мажитова

Вклад дисфункции эндотелия в развитие хронической сердечной недостаточности.....6

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Э.Ф. Валитова, А.Х. Газимов, Г.Ф. Имельгузина, Л.М. Насретдинова

Сравнительный анализ применения препаратов для лечения анемии
в многопрофильном лечебно-диагностическом учреждении.....11

Т.А. Гараев, Д.Х. Рзаев, А.А. Гельдыев

Значение тучных клеток в патоморфогенезе местных осложнений
хронического среднего отита.....18

И.Г. Патурова, А.Е. Провоторова, Д.О. Морозова

Боковой амиотрофический склероз.....24

О.В. Петрова, Д.К. Твердохлебова, Е.В. Смельцова, О.О. Курашенко

Анализ заболеваемости новой коронавирусной инфекцией
работников медицинского учреждения.....31

А.А. Прокопов, О.В. Нестерова

Спектроскопия ядерного магнитного резонанса
как способ характеристики растительного сырья.....38

В.В. Уранова, О.В. Близняк, Н.А. Ломтева, М.В. Мажитова, Д.Д. Теплый

Количественное определение суммы каротиноидов в растительном сырье
Scutellaria baicalensis Georgi и *Scutellaria galericulata* L.49

О.А. Ус, С.И. Панин, Н.Г. Чепурина, А.Б. Полуосьмак,

О.А. Косивцов, А.Е. Бубликов

Желчнокаменная болезнь и острый холецистит во время
пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-1956

М.В. Яковлев

Интегральная оценка взаимоотношений микроорганизмов-ассоциантов
при воспалительных заболеваниях тканей пародонта
на этапе планирования ортопедического лечения.....67

Некролог о Богомолове Борисе Павловиче74

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ.....76

CONTENTS

SCIENTIFIC REVIEWS

S.G. Azatyan, M.V. Mazhitova

Contribution of endothelial dysfunction to chronic heart failure.....6

ORIGINAL INVESTIGATIONS

E.F. Valitova, A.Kh. Gazimov, G.F. Imel'guzina, L.M. Nasretdinova

Comparative analysis of the use of drugs for the treatment of anemia
in a multidisciplinary medical and diagnostic institution.....11

T.A. Garayev, D.Kh. Rzayev, A.A. Geldiyev

The significance of mast cells in the pathomorphogenesis of local complications
of the chronic otitis media.....18

I.G. Paturova, A.E. Provotorova, D.O. Morozova

Amyotrophic lateral sclerosis24

O.V. Petrova, D.K. Tverdokhlebova, E.V. Smeltsova, O.O. Kurashenko

Analysis of the incidence of a new coronavirus infection among
employees of a medical institution.....31

A.A. Prokopov, O.V. Nesterova

Nuclear magnetic resonance spectroscopy
as a method of characterization of plant raw materials.....38

V.V. Uranova, O.V. Bliznyak, N.A. Lomteva, M.V. Mazhitova, D.D. Teplyy

Quantitative determination of the amount of carotenoids in plant raw materials
of *Scutellaria baicalensis* Georgi and *Scutellaria galericulata* L.49

O.A. Us, S.I. Panin, N.G. Chepurina, A.B. Poluos'mak,

O.A. Kosivtsov, A.E. Bublikov

Cholelithiasis and acute cholecystitis during the COVID-19 pandemic.....56

Yakovlev M.V.

Integral assessment of the relationship of microorganisms-associates
in inflammatory diseases of periodontal tissues
at the stage of planning orthopedic treatment.....67

Obituary about Bogomolove Borise Pavloviche.....74

ARTICLE SUBMISSION GUIDELINES.....76

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Обзорная статья

УДК 615.3:616.1

doi: 10.48612/agmu/2022.3.4.6.10

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология
(фармацевтические науки)

ВКЛАД ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ В РАЗВИТИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

*Сюзанна Грачиковна Азатян, Марина Владимировна Мажитова

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. В статье проанализированы вопросы взаимосвязи сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, хронической сердечной недостаточности, и дисфункции эндотелия. Представлена классификация хронической сердечной недостаточности по функциональным классам. Освещено понятие эндотелия и рассмотрены факторы его функций.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, хроническая сердечная недостаточность, эндотелиальная дисфункция, факторы функций эндотелия

Для цитирования: Азатян С. Г., Мажитова М. В. Вклад дисфункции эндотелия в развитие хронической сердечной недостаточности // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2022. Т. 3, № 4. С. 6–10. doi: 10.48612/agmu/2022.3.4.6.10.

SCIENTIFIC REVIEW

Review article

CONTRIBUTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION TO CHRONIC HEART FAILURE

Suzanna G. Azatyan, Marina V. Mazhitova

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. The article discusses the relationship between cardiovascular diseases, in particular, chronic heart failure, and endothelial dysfunction. The classification of chronic heart failure by functional classes is presented. The concept of endothelium is taken up and the factors of its functions are considered.

Key words: cardiovascular diseases, chronic heart failure, endothelial dysfunction, endothelial function factors.

For citation: Azatyan S. G., Mazhitova M. V. Contribution of endothelial dysfunction to chronic heart failure. Caspian Journal of Medicine and Pharmacy. 2022; 3 (4): 6-10. doi: 10.48612/agmu/2022.3.4.6.10 (In Russ.).

Патологии сердечно-сосудистой системы (ССС) являются наиболее встречающимися и часто приводят к летальному исходу. В России практически у 6 миллионов человек установлен диагноз хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [1]. В последние годы активно ведется исследование патогенеза и поиск лекарственных препаратов для лечения ХСН. Невзирая на это, количество случаев возникновения заболевания неуклонно возрастает, что требует дальнейшего изучения механизмов возникновения и путей лечения ХСН.

Хроническая сердечная недостаточность – это патофизиологическое состояние, при котором сердце не может перекачивать кровь, насыщенную кислородом, со скоростью, соизмеримой

* © Азатян С. Г., Мажитова М. В., 2022

с потребностью метаболизирующих тканей [2] Данное состояние является серьезным, оно способно ухудшить качество жизни человека, и, возможно, поставить ее под угрозу [3]. Прогноз при хронической сердечной недостаточности неблагоприятный. При появлении симптомов болезни летальный исход наступает приблизительно через 5 лет [4].

Хроническая сердечная недостаточность может лежать в основе других тяжелых заболеваний ССС, таких как инфаркт миокарда, коронарный атеросклероз, артериальная гипертензия и др. [5]. В известных научных публикациях приведены данные о том, что факторами, прогнозирующими развитие ХСН, считаются этиология заболевания, функциональный класс (ФК), фракция выброса (ФВ), а также дисфункция эндотелия [6]. По данным Н.А. Кошелева и А.П. Реброва (2009 г.) риск развития серьезных осложнений ССС, в том числе и приводящих к смерти, возрастает на фоне снижения ФВ, и наиболее заметно проявляется при показателях ФВ ниже 45% (норма ФВ 55-75%) [7].

За последние десятилетия были выявлены функциональные классы (ФК) сердечной недостаточности, а также компенсаторные механизмы данной болезни [8].

По данным научной литературы сердечную недостаточность подразделяют по классификации Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов на 4 функциональных класса. Первый ФК является самой легкой степенью болезни, при которой активная физическая нагрузка не составляет никакой проблемы для пациента. При II ФК одышка и слабость возникают при небольшом ограничении физической активности. III ФК ХСН сопровождается развитием одышки при выраженном ограничении активности. При ХСН IV функционального класса наблюдаются симптомы сердечной недостаточности в покое, что диктует полное ограничение активности [5].

Хроническая сердечная недостаточность, как патофизиологический процесс, по сей день полностью не изучена, но, несмотря на это, зарубежные и отечественные ученые выделили несколько этиологических факторов развития заболевания [5]. Факторы можно сгруппировать на такие группы, как нарушающие сократимость мышечной ткани, повышающие постнагрузку и нарушающие заполнение желудочка. При развитии заболевания, связанного с нарушением сократимости и повышением постнагрузки, недостаточность называется систолической дисфункцией, а при заполнении желудочка, она носит название диастолической дисфункции [5].

Известно несколько компенсаторных механизмов ХСН, к которым относят механизм Франка-Старлинга, гипертрофию миокарда, увеличение частоты сердечных сокращений, а также активацию нейрогуморальных систем [9]. Данные механизмы сопровождают развитие сердечной недостаточности. Механизмы обращены на увеличение сердечного выброса, а также поддержание необходимого артериального давления, требуемого для кровоснабжения всех органов.

За последние десятилетия ученые пытались установить связь между кардиоваскулярными заболеваниями и эндотелием, в частности нарушением его функций. В научных работах приведены результаты исследований, доказывающие роль дисфункции эндотелия в патогенезе ХСН [10].

Современному представлению об эндотелии человечество обязано австралийскому патологу Говарду Флори. Ученый выявил, что эндотелий является уникальным паракринным органом человеческого организма, который выстилает внутреннюю интиму кровеносных и лимфатических сосудов, а также полость внутренних органов, и обладает множествами функций [11, 12, 13]. Главная задача данного органа заключается в сбалансированной секреции биологически активных веществ (БАВ) для поддержания целостности работы кровеносной системы и внутренних органов. При патологических нарушениях возникает дисфункция эндотелия.

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) может запустить механизмы развития сердечных патологий и привести к летальному исходу. Она является одним из компонентов патогенеза почти всех кардиоваскулярных патологий, в том числе, хронической сердечной недостаточности [6, 14].

Известны две вариации выделения БАВ эндотелием: базальная и стимулированная секреция. Базальная или постоянная секреция происходит при нормальном функционировании организма. При нарушении целостности эндотелия реализуется второй вариант – стимулированная секреция.

К функциям эндотелия можно отнести вазомоторную, гемостатическую, адгезионную и ангиогенную [15]. В соответствии с функциями выделяют факторы эндотелия. Факторами вазомоторной функции являются вазоконстрикторы (эндотелин-1 (ЕТ-1), тромбоксан A_2 , 20-НЕТЕ (20-гидроксиэйкозотетраеновая кислота), ангиотензин-II) и вазодилататоры (оксид азота (NO), простаглицин (PGI_2), эндотелиальный гиперполяризующий фактор (EDHF), натрийуретические пептиды (BNP, C-type NP), адреномедуллин). Гемостатическая функция проявляется при выделении атромбогенных факторов, к которым относятся NO, PGI_2 , простаглицин E_2 , тромбомодулин (ТМ), антитромбин III и др., и тромбогенных факторов, которыми являются фактор Виллебранда

(vWF), тканевой фактор (TF), ингибиторы активатора плазминогена (PAI-1 и PAI-2). Адгезивные молекулы суперсемейства иммуноглобулинов, а также молекулы адгезии тромбоцитов или эндотелиальных клеток и селектины отвечают за адгезивную функцию эндотелиального слоя. Ангиогенная функция возможна при секреции фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF), фактора роста фибробластов (bFGF), фактора роста тромбоцитов (PDGF), инсулиноподобного фактора (IGF-1), а также трансформирующего фактора роста (TGF- β) [15] [16].

Остается открытым вопрос о взаимосвязи дисфункции эндотелия и хронической сердечной недостаточности. На сегодняшний день имеется несколько отличных друг от друга мнений по поводу патогенеза дисфункции эндотелия [17]. С одной стороны, имеется множество работ о появлении и развитии ЭД на фоне недостатка NO [18], что указывает на первостепенную роль дисфункции эндотелия в механизме развития ХСН. Другие авторы связывают дисфункцию эндотелия с дисбалансом вазоконстрикторных и вазодилатирующих агентов. Так или иначе, механизм возникновения и развития ЭД остается до конца не изученным. Также до конца не выяснено, что первоначально, дисфункция эндотелия или хроническая сердечная недостаточность. Вышесказанное диктует необходимость дальнейших исследований в этом направлении.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Кодирова Ш.Х. Современные подходы к лечению хронической сердечной недостаточности (обзор литературы) // Биология и интегративная медицина. 2022. № 2 (55). С. 45–71.
2. David H. MacLver, Mark J. Dayer. An alternative approach to understanding the pathophysiological mechanisms of chronic heart failure // International Journal of Cardiology. 2012. Vol. 154, no. 2. P. 102–110.
3. Трусов Ю.А. Прогностическое значение дисфункции эндотелия и миокардиального фиброза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда // Российский кардиологический журнал. 2022. Т. 27, № S7. С. 21–22.
4. Heiko Kilter, Michael Böhm. Von der Hypertonie zur Herzinsuffizienz – eine pathophysiologische Entwicklung // Herz. 2004. Vol. 29, no. 3. P. 239–247.
5. Патологическая физиология заболеваний сосудисто-сердечной системы / Под ред. Л. Лилли; Пер. с англ. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. 598 с.
6. Пирматова Н.В., Гадаев А.Г., Рахимова М.Э., Гадаева Н.А. Эндотелиальная дисфункция у больных хронической сердечной недостаточностью, перенесших и не болевших COVID-19 (предварительные результаты) // Терапевтический вестник Узбекистана. 2021. № 2. С. 28–32.
7. Кошелева Н.А., Реброва А.П. Дисфункция эндотелия у больных хронической сердечной недостаточностью // Вестник современной клинической медицины. 2009. Т. 2, вып. 1. С. 9–14.
8. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Вечерский Ю.Ю., Рязанцева Н.В., Хлапов А.П. Патогенез хронической сердечной недостаточности: изменение доминирующей парадигмы // Бюллетень сибирской медицины. 2007. № 4. С. 71–79.
9. Кивва В.Н., Абрамова Т.Н. Патогенез сердечной недостаточности // Астраханский медицинский журнал. 2009. Т. 4, № 1. С. 73–81.
10. Конев Ю.В., Лазебник Л.Б., Левченко С.В. Эндотоксин и дисфункция эндотелия у больных сердечной недостаточностью // Терапия. 2017. № 3 (13). С. 56–61.
11. Шевченко Ю.Л., Асташев П.Е., Матвеев С.А., Гудымович В.Г. Эндотелий – структурная основа системы кровообращения: история проблемы // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И.Пирогова. 2011. Т. 6, № 2. С. 9–15.
12. Шлык И.Ф., Сидоров Р.В., Шлык С.В. Влияние дисфункции эндотелия на гемостаз у пациентов, перенесших коронарное шунтирование // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020. Т. 15, № 2. С. 28–31.

13. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней // Казанский медицинский журнал. 2015. Т. 96, № 4. С. 659–665.
14. Радайкина О.Г., Власов А.П., Мышкина Н.А. Роль эндотелиальной дисфункции в патологии сердечно-сосудистой системы // Ульяновский медико-биологический журнал. 2018. № 4. С. 8–17.
15. Васина Л.В., Власов Т.Д., Петрищев Н.Н. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор). Артериальная гипертензия. 2017; 23 (2), С. 88–102.
16. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Короткова Н.В., Мжаванадзе Н.Д. Изучение молекулярных механизмов эндотелиальной дисфункции in vitro // Гены & Клетки. 2019. Т. 14, № 1. С. 22–32.
17. Калинин Т.В., Ларева Н.В., Чистякова М.В., Емельянова О.Н. Генетические аспекты дисфункции эндотелия у больных гипертонической болезнью // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. 2017. № 4. С. 7–11.
18. Дорофиенко Н.Н. Роль сосудистого эндотелия в организме и универсальные механизмы изменения его активности (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018. № 68. С. 107–116.

References

1. Kodirova Sh. H. Current approaches to the treatment of chronic heart failure (literature review). *Biologiya i integrativnaya meditsina = Biology and integrative medicine*. 2022; (2 (55)): 45–71. (In Russ.).
2. David H. MacIver, Mark J. Dayer. An alternative approach to understanding the pathophysiological mechanisms of chronic heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2012; 154 (2): 102–110.
3. Trusov Ju. A. Prognostic significance of endothelial dysfunction and myocardial fibrosis in patients with chronic heart failure who have undergone myocardial infarction. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2022; 27 (S7): 21–22. (In Russ.).
4. Heiko Kilter, Michael Böhm. Von der Hypertonie zur Herzinsuffizienz – eine pathophysiologische Entwicklung. *Herz*. 2004; 29 (3): 239–247.
5. Pathophysiology of diseases of the vascular and cardiac system. Edited by L. Lilly; Translation from English. Moscow: BINOM. Knowledge Laboratory; 2003. 598 p. (In Russ.).
6. Pirmatova N. V., Gadaev A. G., Rahimova M. Je., Gadaeva N. A. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure who have or have not had COVID-19 (preliminary results). *Terapevticheskiy vestnik Uzbekistana = Therapeutic Bulletin of Uzbekistan*. 2021; (2): 28–32. (In Russ.).
7. Kosheleva N. A., Rebrova A. P. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny = Bulletin of Modern Clinical Medicine*. 2009; 2 (1): 9–14. (In Russ.).
8. Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Vecherskiy Yu.Yu., Ryazantseva N.V., Khlapov A.P. Pathogenesis of chronic heart failure: changing the dominant paradigm. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2007; (4): 71–79. (In Russ.).
9. Kivva V. N., Abramova T. N. Pathogenesis of heart failure. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2009; 4 (1): 73–81. (In Russ.).
10. Konev Ju. V., Lazebnik L. B., Levchenko S. V. Endotoxin and endothelial dysfunction in patients with heart failure. *Terapiya = Therapy*. 2017; (3 (13)): 56–61. (In Russ.).
11. Shevchenko Yu. L., Astashev P. E., Matveev S. A., Gudymovich V. G. Endothelium - the structural basis of the circulatory system: the history of the problem. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N.I. Pirogova = Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov*. 2011; 6 (2): 9–15. (In Russ.).
12. Shlyk I. F., Sidorov R. V., Shlyk S. V. Effect of Endothelial Dysfunction on Hemostasis in Coronary Bypass Patients. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = North Caucasus Medical Bulletin*. 2020; 15 (2): 28–31. (In Russ.).
13. Mel'nikova Yu. S., Makarova T. P. Endothelial dysfunction as a central link in the pathogenesis of chronic diseases. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*. 2015; 96 (4): 659–665. (In Russ.).
14. Radaykina O.G., Vlasov A.P., Myshkina N.A. Role of endothelial dysfunction in cardiovascular pathology. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal = Ulyanovsk Medical and Biological Journal*. 2018; (4): 8–17. (In Russ.).
15. Vasina L. V., Vlasov T. D., Petrishhev N. N. Functional heterogeneity of the endothelium (review). *Arterial'naya gipertenziya = Arterial hypertension*. 2017; (23(2)): 88–102. (In Russ.).
16. Kalinin R. E., Suchkov I. A., Korotkova N. V., Mzhavanadze N.D. Studying the molecular mechanisms of endothelial dysfunction in vitro. *Geny & Kletki = Genes & Cells*. 2019; 14 (1): 22–32. (In Russ.).
17. Kalinkina T. V., Larjova N. V., Chistjakova M. V., Emel'janova O. N. Genetic aspects of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *ENI Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik = ENI Transbaikal Medical Bulletin*. 2017; (4): 7–11. (In Russ.).
18. Dorofienko N. N. The role of the vascular endothelium in the body and universal mechanisms of change in its activity (literature review). *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin of physiology and pathology of respiration*. 2018; (68): 107–116. (In Russ.).

Информация об авторах

С.Г. Азатян, ассистент кафедры химии фармацевтического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: suzanna465@mail.ru.

М.В. Мажитова, доктор биологических наук, доцент, заведующий кафедрой химии фармацевтического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: marinamazhitova@yandex.ru.

Information about the authors

S.G. Azatyan, Assistant of Department of Chemistry of the Pharmaceutical Faculty, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: suzanna465@mail.ru.

М.В. Мажитова, Dr. Sc. (Biol.), Head of the Department of Chemistry of the Pharmaceutical Faculty, Associate Professor, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: marinamazhitova@yandex.ru.*

* Статья поступила в редакцию 08.10.2022; одобрена после рецензирования 24.11.2022; принята к публикации 07.12.2022.

The article was submitted 08.10.2022; approved after reviewing 24.11.2022; accepted for publication 07.12.2022.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616-08

doi: 10.48612/agmu/2022.3.4.11.17

3.1.18. Внутренние болезни
(медицинские науки)

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ
ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОМ УЧРЕЖДЕНИИ**

*Элина Фануровна Валитова, Аданис Хайруллович Газимов,
Гульфия Фархетдиновна Имельгузина, Ляля Миннигалеевна Насретдинова
Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия

Аннотация. В статье представлены статистический анализ распространенности заболеваний анемией в крупном промышленном регионе России - Республике Башкортостан, выяснение природы ее возникновения и необходимости своевременной диагностики и лечения для предотвращения риска развития осложнений у больного. Исследование проводилось на базе Клинической больницы скорой медицинской помощи г. Уфы, в отделении терапии. В ходе изучения установлено, что среди пациентов, госпитализированных в экстренном порядке, часто встречается впервые выявленная анемия и значительно чаще транзиторные ишемические атаки, чем в группе плановой госпитализации. При этом по коморбидному профилю группы полностью сопоставимы. По результатам лабораторных анализов, в момент госпитализации у пациентов, поступивших экстренно, уровень гемоглобина был на порядок ниже, чем в группе плановой госпитализации. Исходный уровень гемоглобина также был ниже у пациентов с В12-дефицитной анемией при впервые выявленной анемии и при наличии желудочно-кишечного кровотечения. Немного выше гемоглобин при госпитализации был у пациентов с онкологическим заболеванием. Лечебно-диагностическая тактика в основном заключалась в гемотрансфузиях и использовании препаратов железа (Феррум Лек, Велферрум) и не зависела от срочности госпитализации. Альтернативный метод коррекции анемии, эритропоэз-стимулирующими препаратами (эпоэтин альфа, эпоэтин бета и дарбэпоэтин альфа) не применялся, так как их использование в условиях стационара ограничено. В связи с этим, применение данной группы лекарственных средств, требуют дальнейшего детального исследования.

Ключевые слова: анемия, заболеваемость, онкология, гемотрансфузия, эритропоэз-стимулирующие препараты.

Для цитирования: Валитова Э. Ф., Газимов А. Х., Имельгузина Г.Ф., Насретдинова Л. М. Сравнительный анализ применения препаратов для лечения анемии в многопрофильном лечебно-диагностическом учреждении // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2022. Т. 3, № 4. С. 11–17. doi: 10.48612/agmu/2022.3.4.11.17.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

**ANEMIA AS A CURRENT PROBLEM IN A REGION WITH A DEVELOPED
PETROCHEMICAL INDUSTRY**

Elina F. Valitova, Adanis Kh. Gazimov, Gul'fiya F. Imel'guzina, Lyalya M. Nasretdinova
Bashkir state medical university, Ufa, Russia

Abstract. the article presents the prevalence of anemia in a large industrial region of Russia – the Republic of Bashkortostan, the nature of its occurrence and the need for timely diagnosis and treatment to prevent the

* © Валитова Э. Ф., Газимов А. Х., Имельгузина Г. Ф., Насретдинова Л. М., 2022

risk of complications in the patient. Statistical analysis of patients was carried out on the basis of the Clinical Emergency Hospital in Ufa, who were hospitalized in the department of therapy. The study found that among patients hospitalized on an emergency basis, newly diagnosed anemia is slightly more common and transient ischemic attacks are significantly more common than in the group of planned hospitalization. At the same time, the groups are completely comparable in terms of the comorbid profile. According to the results of laboratory tests, at the time of hospitalization in patients admitted urgently, the level of hemoglobin was slightly lower than in the group of planned hospitalization. The initial level of hemoglobin was also lower in patients with B12-deficiency anemia, with newly diagnosed anemia and in the presence of gastrointestinal bleeding. Slightly higher hemoglobin during hospitalization was in patients with cancer. Treatment and diagnostic tactics mainly consisted of blood transfusions and the use of iron preparations and did not depend on the urgency of hospitalization. An alternative method for correcting anemia, erythropoiesis-stimulating drugs (epoetin alfa, epoetin beta and darbepoetin alfa) was not used, since their use in this hospital is limited. In this regard, the use of this group of drugs requires further detailed study.

Key words: anemia, morbidity, oncology, blood transfusion, erythropoiesis-stimulating drugs.

For citation: Valitova E. F., Gazimov A. Kh., Imel'guzina G.F., Nasretdinova L. M. Comparative analysis of the use of drugs for the treatment of anemia in a multidisciplinary medical and diagnostic institution. *Caspian Journal of Medicine and Pharmacy*. 2022; 3 (4): 11–17. doi: 10.48612/agmu/2022.3.4.11.17 (In Russ.).

Введение. Анемия - снижение концентрации гемоглобина, числа эритроцитов или гематокрита ниже физиологической нормы. По критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нормальным уровнем гемоглобина считается <130 г/л у мужчин и <120 г/л у женщин [1, 2]. Анемия является наиболее распространенным патологическим состоянием на планете, вследствие которой поражаются органы и системы, приводит к снижению качества жизни больного. Особую значимость данная патология приобретает в условиях крупного индустриального центра России (в число которых входит Республика Башкортостан), где вредные факторы промышленных производств могут оказывать неблагоприятное воздействие на организм человека. Так, согласно данным ВОЗ, ежегодно данное заболевание выявляется у 1,62 миллиарда человек, что соответствует 24,8% населения планеты. Распространенность анемии в России составляет в среднем 20,8 % [3]. По Приволжскому федеральному округу (ПФО) наибольшая заболеваемость анемией зафиксирована в Республике Башкортостан (РБ), которая составила 2578,9 случая на 100 000 всего населения, что в 1,7 раза выше показателей по ПФО и в 2,3 раза – по РФ [2, 4].

На сегодняшний день существует несколько вариантов лечения анемии: традиционными методами (препараты внутривенного железа, витамины B12, фолиевая кислота (при их дефиците), заместительная терапия с использованием донорских эритроцитов) и альтернативным методом терапии (использование препаратов, стимулирующих эритропоэз: эпоэтин альфа, эпоэтин бета и дарбэпоэтин альфа) [5, 6, 7, 8]. В развитии анемии может превалировать несколько механизмов (вследствие кровопотерь, вследствие нарушения кроветворения и гемолитические), которые при своевременной диагностике и назначении адекватной терапии позволяют эффективно добиваться положительного результата лечения [9].

Цель работы: определить клинико-лабораторные особенности пациентов, поступивших в стационар в экстренном и в плановом порядке; анализ эффективности традиционных методов терапии: переливание эритроцитарной массы, препараты внутривенного железа, витамины B12, фолиевая кислота; выявление основных причин развития анемии и их взаимосвязь с онкологическими заболеваниями; разработка эффективных путей профилактики и лечения анемий.

Материалы и методы: исследование проводилось на базе Клинической больницы скорой медицинской помощи г. Уфы. Исследование выполнено с участием 68 пациентов, госпитализированных в терапевтическое отделение за 2021 год. Статистический анализ выполнен в программе SPSS 26 и Statistica 12. Пороговый уровень статистической значимости принят для $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение: среди обследованных 33 (48,5%) пациента были госпитализированы в экстренном порядке, а 35 (51,5%) - в плановом порядке. Всего в представленной выборке было 36 (52,9%) женщин и 32 (47,1%) мужчин. Средний возраст пациентов составил $64,4 \pm 15,7$ лет (минимум – 25; максимум – 87).

Для определения клинических особенностей пациентов, госпитализированных в экстренном и в плановом порядке, было выполнено сравнение групп по клинико-anamnestическим показателям: виду

и особенностям анемии, сопутствующим заболеваниям, тактике лечения, результатам лабораторных анализов крови и необходимости в выполнении дополнительных инструментальных методов исследования. Основная характеристика групп представлена в таблице 1. Группы не отличались по распределению пола и по возрасту. В обеих группах преобладала железодефицитная анемия (52% и 69% в первой и второй группах соответственно), реже наблюдалась смешанная анемия (39% и 23% соответственно). Самой редкой в обеих группах была В12-дефицитная анемия, которая наблюдалась в 9% случаев в каждой группе. Среди экстренно госпитализированных пациентов имеется тенденция к более частой впервые выявленной анемии (39% против 17%, $p=0,059$), однако различия статистически незначимы. Также среди пациентов, госпитализированных в экстренном порядке, статистически значимо чаще встречались транзиторные ишемические атаки – в 6 случаях, среди плановых пациентов ТИА не наблюдались ($p=0,010$). Распределение встречаемости других сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта значимо не отличались в представленных группах. В обеих группах сопоставимо редко наблюдались гемоконтактные вирусные инфекции – гепатит С и ВИЧ-инфекция.

Таблица 1. Характеристика групп по клинико-anamnestическим показателям и сопутствующим заболеваниям

Table 1. Characteristics of groups according to clinical and anamnestic indicators and comorbidities

Характеристика	Экстренная госпитализация n=33	Плановая госпитализация n=35	P-value
Пол			
Мужской	16 (48%)	16 (46%)	0,819
Женский	17 (52%)	19 (54%)	
Возраст, лет Mean±SD [CI]	63±15 64 (52 – 76)	66±16 71 (56 – 77)	0,231
Вид анемии			
Железо-дефицитная	17 (52%)	24 (69%)	0,312
В12-дефицитная	3 (9%)	3 (9%)	
Смешанная	13 (39%)	8 (23%)	
Клинические особенности анемии			
Анемия в следствие онкологии	7 (21%)	13 (37%)	0,188
Впервые выявленная анемия	13 (39%)	6 (17%)	0,059*
Сопутствующие заболевания			
Ишемическая болезнь сердца	13 (39%)	14 (40%)	0,959
Инфаркт миокарда в анамнезе	4 (12%)	4 (11%)	1
Церебро-васкулярное заболевание	16 (48%)	18 (51%)	0,808
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	5 (15%)	3 (9%)	0,471
Транзиторная ишемическая атака в анамнезе	6 (18%)	0	0,010**
Сахарный диабет	4 (12%)	5 (14%)	1
Гипертоническая болезнь	12 (36%)	16 (46%)	0,434
Язвенная болезнь	10 (30%)	10 (29%)	0,876
Гастрит	15 (45%)	13 (37%)	0,486
Желчно-каменная болезнь	2 (6%)	2 (6%)	1
Геморрой	2 (6%)	2 (6%)	1
Желудочно-кишечное кровотечение	12 (36%)	7 (20%)	0,179
Гемоконтактные вирусные инфекции			
Гепатит С	3 (9%)	1 (3%)	0,349
ВИЧ-инфекция	3 (9%)	1 (3%)	0,349

Примечание: * – наличие тенденции на уровне значимости $p < 0,1$; ** – различия статистически значимы на уровне $p < 0,05$

Note: * – the presence of a trend at the significance level $p < 0,1$; ** – differences are statistically significant at $p < 0,05$

Проведено сравнение результатов анализов крови, полученных в момент госпитализации и в динамике во время лечения. Результаты лабораторных анализов крови представлены в таблице 2. Среди экстренно госпитализированных пациентов наблюдается тенденция к более низкому уровню гематокрита ($p=0,096$) и гемоглобина ($p=0,054$) в момент госпитализации, чем в группе плановых пациентов. При повторном анализе среди экстренно госпитализированных пациентов уровень гемоглобина статистически значимо меньше на 10 г/л, чем в группе плановой госпитализации. Остальные лабораторные показатели крови в группах статистически существенно не различались.

Таблица 2. Результаты лабораторных анализов крови
Table 2. Results of laboratory blood tests

Лабораторный показатель	Экстренная госпитализация n=33	Плановая госпитализация n=35	P-value
RBC Mean±SD [CI]	2,45±0,75 [2,16; 2,75]	2,8±0,96 [2,44; 3,15]	0,137
MCV Mean±SD; Median (IQR)	76±21 67,6 (61 – 84)	75±20,6 67,4 (58,4 – 87)	0,836
MCH Mean±SD; Median (IQR)	26,3±11,2 22 (18,3 – 33,8)	24,6±8,9 20,9 (17,9 – 31,5)	0,662
MCHC Mean±SD [CI]	319±39 [304; 334]	326±37 [313; 340]	0,437
Ht Mean±SD [CI]	17,8±4 [16,3; 19,3]	19,8±4,9 [17,9; 21,7]	0,096*
Hb при госпитализации Mean±SD [CI]	55,6±14,8 [50,3; 60,8]	62,5±14,2 [57,6; 67,3]	0,054*
Hb во время лечения Mean±SD [CI]	79,6±12,5 [74,9; 84,2]	89,6±19,6 [82,6; 96,7]	0,019**

Примечание: * – наличие тенденции на уровне значимости $p < 0,1$; ** – различия статистически значимы на уровне $p < 0,05$

Note: * – the presence of a trend at the significance level $p < 0,1$; ** – differences are statistically significant at $p < 0,05$

Были проанализированы показатели гемоглобина при госпитализации в зависимости от различных клинических факторов. Результаты представлены в таблице 3. Установлено, что в момент госпитализации имеется тенденция к более низким показателям гемоглобина у пациентов, госпитализированных экстренно ($p = 0,054$), данная закономерность была также ранее представлена в таблице 2. Тенденция имеется в сторону более низких значений гемоглобина у пациентов с В12-дефицитной анемией, средние значения при железодефицитной анемии и самые высокие значения наблюдаются при смешанном виде анемии ($p = 0,086$). Обнаружено, что при связи анемии с онкологическим заболеванием, уровень гемоглобина при госпитализации в среднем выше ($p = 0,046$). У пациентов с впервые выявленной анемией показатели гемоглобина статистически значимо ниже ($p = 0,008$). Аналогичная разница обнаруживается у пациентов с желудочно-кишечным кровотечением, среди данных пациентов уровень гемоглобина также значительно ниже ($p = 0,007$). При этом данные различия независимы между собой, поскольку между кровотечением и впервые выявленной анемией отсутствует статистически значимая связь (рисунок 11, $p = 0,371$).

Таблица 3. Сравнение гемоглобина при госпитализации в зависимости от различных клинических факторов

Table 3. Comparison of hemoglobin during hospitalization depending on various clinical factors

Фактор	Категория	Hb, г/л Mean±SD [CI]	P-value
1	2	3	4
Госпитализация	Экстренная	55,6±14,8 [50,3; 60,8]	0,054*
	Плановая	62,5±14,2 [57,6; 67,3]	
Вид анемии	В12-дефицитная	52,3±5,5 [46,6; 58,1]	0,086*
	Железо-дефицитная	57,3±15,5 [52,4; 62,1]	
	Смешанная	64,7±13,9 [58,3; 71]	
Анемия в следствие онкологии	Да	64,6±16,4 [57; 72,3]	0,046**
	Нет	56,8±13,6 [52,9; 60,8]	

1	2	3	4
Впервые выявленная анемия	Да	51,6±10,9 [46,4; 56,9]	0,008***
	Нет	62±15,2 [57,7; 66,4]	
Желудочно-кишечное кровотечение	Да	52,3±10,9 [47; 57,6]	0,007***
	Нет	61,8±15,3 [57,4; 66,2]	

Примечание: * – наличие тенденции на уровне значимости $p < 0,1$; ** – различия статистически значимы на уровне $p < 0,05$; *** – различия статистически значимы на уровне $p < 0,01$

Note: * – the presence of a trend at the significance level $p < 0,1$; ** – differences are statistically significant at $p < 0,05$; *** – differences are statistically significant at $p < 0,01$

Лечебно-диагностические мероприятия, выполненные пациентам разных групп, представлены в таблице 4. Статистически значимых различий между группами не обнаружено. В обеих группах тактика лечения в основном заключалась в гемотрансфузиях и использовании препаратов железа (Феррум Лек, Велферрум). Из инструментальных методов исследования в около половины случаев пациентам назначалось выполнение ФГДС.

Таблица 4. Лечебно-диагностические мероприятия
Table 4. Treatment and diagnostic measures

Категория	Экстренная госпитализация n=33	Плановая госпитализация n=35	P-value
Тактика лечения			
Гемотрансфузия	22 (67%)	23 (66%)	0,934
Препараты железа	7 (21%)	10 (29%)	0,580
Цианокобаламин	5 (15%)	2 (6%)	0,252
Инструментальные исследования			
Колоноскопия	9 (27%)	12 (34%)	0,532
ФГДС	14 (42%)	16 (46%)	0,621

Для определения эффективности лечебных мероприятий в зависимости от различных клинических факторов выполнен анализ различий по динамике гемоглобина во время лечения. Результаты сравнения представлены в таблице 5. Несмотря на выявленную исходную разницу по ряду категорий, эффективность проводимого лечения не зависела от вида анемии, срочности госпитализации, связи анемии с онкологией, кровотечения и у пациентов с впервые выявленной анемией.

Таблица 5. Сравнение динамики гемоглобина во время госпитализации
в зависимости от различных клинических факторов
Table 5. Comparison of hemoglobin dynamics during hospitalization
depending on various clinical factors

Фактор	Категория	Динамика Hb, г/л Mean±SD [CI]	P-value
Госпитализация	Экстренная	25,5±15,5 [19,7; 31,3]	0,621
	Плановая	27,7±19,3 [20,7; 34,7]	
Вид анемии	B12-дефицитная	29,5±17,5 [11,1; 47,9]	0,898
	Железо-дефицитная	26,6±17,3 [21; 32,2]	
	Смешанная	25,6±18,9 [15,9; 35,3]	
Анемия в следствие онкологии	Да	22,7±19,5 [13,3; 32,1]	0,243
	Нет	28,3±16,5 [23,3; 33,4]	
Впервые выявленная анемия	Да	28,5±15,2 [20,7; 36,4]	0,599
	Нет	25,9±18,4 [20,4; 31,4]	
Желудочно-кишечное кровотечение	Да	27,5±14,7 [20,2; 34,8]	0,801
	Нет	26,3±18,6 [20,6; 31,9]	

Примечание: * – наличие тенденции на уровне значимости $p < 0,1$; ** – различия статистически значимы на уровне $p < 0,05$; *** – различия статистически значимы на уровне $p < 0,01$

Note: * – the presence of a trend at the significance level $p < 0,1$; ** – differences are statistically significant at $p < 0,05$; *** – differences are statistically significant at $p < 0,01$

Заключение. Среди пациентов, госпитализированных в экстренном порядке, гораздо часто встречалась впервые выявленная анемия и значительно чаще транзиторные ишемические атаки, чем в группе плановой госпитализации. При этом по коморбидному профилю группы были полностью сопоставимы. Лечебно-диагностическая тактика не зависела от срочности госпитализации. По результатам лабораторных анализов, в момент госпитализации у пациентов, поступивших экстренно, уровень гемоглобина был несколько ниже, чем в группе плановой госпитализации. В дальнейшем во время лечения разница стала более выраженной. Исходный уровень гемоглобина также был ниже у пациентов с В12-дефицитной анемией, при впервые выявленной анемии и при наличии желудочно-кишечного кровотечения. Несколько выше гемоглобин при госпитализации был у пациентов с онкологическим заболеванием. Несмотря на исходные различия, динамика гемоглобина не зависела от данных факторов, что говорит об одинаковой эффективности лечения анемии в различных клинических ситуациях.

Как видно из нашего ретроспективного анализа на базе Клинической больницы скорой медицинской помощи г. Уфы в терапевтическом отделении, тактика лечения в основном заключалась в гемотрансфузиях и использовании препаратов железа (Феррум Лек, Велферрум). Применение альтернативного метода коррекции анемии эритропоз-стимулирующими препаратами в данной статье не описывалось, так как их использование в условиях данного стационара ограничено. В связи с этим, применение данной группы лекарственных средств, требует последующего более детального исследования.

Вышеизложенное определяет актуальность и значимость проблемы выявления, своевременной диагностики и лечения анемий, выяснение природы ее возникновения с последующим назначением адекватной терапии у лиц, проживающих в условиях крупного промышленного города и требующих дальнейшего их изучения.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Романенко Н. А., Грицаев С. В., Бессмельцев С. С. Анемия при онкогематологических и онкологических заболеваниях: патогенез, классификация, клиника, терапия. М.: Полисса медиа групп, 2021. 112 с.
2. Nutritional anemias. Report of a WHO scientific group. World Health Organ Tech Rep Ser. 1968; 405: 5–37. PMID:4975372.
3. Цыганова А. Ш. Анемии при заболеваниях органов пищеварения. Материалы научно-практической конференции студентов, ординаторов и молодых ученых «Внутренние болезни на догоспитальном этапе. Анемический синдром». М.: ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 2020. 72 с.
4. Общая заболеваемость взрослого населения Республики Башкортостан в 2017 году. 2018: статистические материалы. Уфа: ГБУЗ РБ "МИАЦ" МЗ РБ., 2018. Ч. 4. 142 с.
5. Клинические рекомендации: анемия при злокачественных новообразованиях. Национальное гематологическое общество. Национальное общество детских гематологов, онкологов 2020. URL: <https://oncology.ru/specialist/treatment/references/actual/624.pdf>.
6. Клинические рекомендации: железодефицитная анемия. Национальное гематологическое общество. Национальное общество детских гематологов, онкологов 2021. URL: https://npngo.ru/biblioteka/klinicheskie_rekomendatsii__2021_god_.
7. Злокачественные опухоли [специальный выпуск журнала]: Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии Поддерживающая терапия в онкологии / под редакцией: В. М. Моисенко. М. Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», 2020. 240 с.
8. Крысанов И. С., Макарова Е. В., Ермакова В. Ю. Сравнительный фармакоэкономический анализ применения эритропоз-стимулирующих препаратов для лечения анемии у онкологических пациентов // Медицинский совет. 2021. № 20: 174–182. URL: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-174-182>.

9. Галайко М. В., Сахин В. Т., Губкин А. В., Рукавицын О. А. Анемический синдром в онкологии – причины появления и пути коррекции // Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. 2020. № 1. С. 24–36.

References

1. Romanenko N. A., Gritsaev S. V., Bessmeltsev S. S. Anemia in oncohematological and oncological diseases: pathogenesis, classification, clinic, therapy. Moscow: OOO Polissa Media Group; 2021. 112 p. (In Russ.).
2. Nutritional anemias. Report of a WHO scientific group. World Health Organ Tech Rep Ser. 1968; 405: 5–37. PMID:4975372
3. Tsyganova A. Sh. Anemia in diseases of the digestive system. Materials of the scientific-practical conference of students, residents and young scientists “Internal diseases at the prehospital stage. Anemic syndrome”. Moscow: FGAOU VO RNIMU im. N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russia; 2020. 72 p. (In Russ.).
4. General morbidity of the adult population of the Republic of Bashkortostan in 2017. 2018: statistical materials. Ufa: GBUZ RB "MIAC" of the Ministry of Health of the Republic of Belarus; 2018. Part 4. 142 p. (In Russ.).
5. Clinical guidelines: anemia in malignant neoplasms. National Hematological Society. National Society of Pediatric Hematologists, Oncologists 2020. URL: <https://oncology.ru/specialist/treatment/references/actual/624.pdf>. (In Russ.).
6. Clinical guidelines: iron deficiency anemia. National Hematological Society. National Society of Pediatric Hematologists, Oncologists 2021. URL: https://npngo.ru/biblioteka/klinicheskie_rekomendatsii__2021_god_. (In Russ.).
7. Malignant tumors [special issue of the journal]: Practical recommendations of the Russian Society of Clinical Oncology Maintenance therapy in oncology / edited by: V. M. Moisenko. M. All-Russian public organization “Russian Society of Clinical Oncology”, 2020. 240 p. (In Russ.).
8. Krysanov I. S., Makarova E. V., Ermakova V. Yu. Comparative pharmacoeconomic analysis of the use of erythropoiesis-stimulating drugs for the treatment of anemia in cancer patients. Medical advice. 2021; (20): 174-182. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-174-182>. (In Russ.).
9. Galayko M. V., Sakhin V. T., Gubkin A. V., Rukavitsyn O. A. Anemic syndrome in oncology - causes and ways of correction. Meditsinskiy vestnik GVKG im. N.N. Burdenko = Medical Bulletin of the Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko. 2020; (1): 24–36. (In Russ.).

Сведения об авторах

Э.Ф. Валитова, ординатор, Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия, e-mail: elina_fanurovna@mail.ru.

А. Х. Газимов, кандидат медицинских наук, доцент, Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия, e-mail: ahgazimov@bashgmu.ru.

Г.Ф. Имельгузина, кандидат медицинских наук, доцент, Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия, e-mail: wqwt@mail.ru.

Л. М. Насретдинова, кандидат медицинских наук, доцент, Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия, e-mail: lnnasretdinova@bashgmu.ru.

Information about the authors

E.F. Valitova, resident, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, e-mail: elina_fanurovna@mail.ru.

A. Kh. Gazimov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, e-mail: ahgazimov@bashgmu.ru.

G.F. Imelguzina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, e-mail: wqwt@mail.ru.

L. M. Nasretdinova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, e-mail: lnnasretdinova@bashgmu.ru.*

* Статья поступила в редакцию 29.06.2022; одобрена после рецензирования 24.11.2022; принята к публикации 07.12.2022.

The article was submitted 29.06.2022; approved after reviewing 24.11.2022; accepted for publication 07.12.2022.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616-002-018:599.323.4

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

doi: 10.48612/agmu/2022.3.4.18.23

**К ВОПРОСУ О ЗНАЧЕНИИ ТУЧНЫХ КЛЕТОК В ПАТОМОРФОГЕНЕЗЕ
МЕСТНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА**

*Тачмурат Атагелдиевич Гараев¹, Дерягулы Худайгулыевич Рзаев¹,
Аман Аннагельдыевич Гельдыев²

¹Государственный медицинский университет Туркменистана им. М. Гаррыева, Ашхабад, Туркменистан

²Международный учебно-научный центр Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Туркменистана. Ашхабад, Туркменистан

Аннотация. Статья направлена на изучение роли тучных клеток в патоморфогенезе местных осложнений хронического среднего отита с помощью гистоцитоморфометрического метода. Полученные результаты работы показывают, что при хроническом среднем отите (ХСО) по сравнению с острым тучные клетки оказывают более существенное влияние на морфогенетический характер воспаления. В частности, у больных с ХСО в количестве достоверно преобладали крупные лаброциты ($p < 0,05$), их отростчатые формы ($p < 0,01$), формы с обильной метахроматичной ($p < 0,01$) зернистостью, а также лаброциты с признаками дегрануляции и расположенные преимущественно диффузно ($p < 0,05$). Таким образом, при хроническом среднем отите тучные клетки оказывают более существенное влияние на морфогенетический характер воспаления по сравнению с острым. Это обуславливает частое развитие осложнений в виде полипов и грануляций, характеризующихся прежде всего выраженным ангиогенезом мелких сосудов. Вышесказанное позволяет по-новому взглянуть на существующие методики лечения больных с местными осложнениями при хроническом среднем отите. В этой связи устранение аллергического компонента в патоморфогенезе воспаления могло бы сыграть решающую роль в достижении эффективности лечения. Особо интересным в этом плане выглядит местное применение десенсибилизирующих лекарственных средств в сочетании с препаратами растительного происхождения при лечении данной патологии с целью снижения уровня сенсibilизации тканей.

Ключевые слова: осложнения хронического среднего отита, тучные клетки, дегрануляция лаброцитов, гистоцитоморфометрия, аллергический компонент воспаления.

Для цитирования: Гараев Т. А., Рзаев Д. Х., Гельдыев А. А. К вопросу о значении тучных клеток в патоморфогенезе местного воспалительного процесса // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2022. Т. 3, № 4. С. 18–23. doi: 10.48612/agmu/2022.3.4.18.23.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

**TO THE QUESTION OF THE SIGNIFICANCE OF MAST CELLS IN
PATHOMORPHOGENESIS LOCAL INFLAMMATORY PROCESS**

Original article

Tachmurat A. Garayev¹, Deryaguly Kh. Rzayev¹, Aman A. Geldiyev²

¹State Medical University of Turkmenistan named after M. Garryev, Ashgabat, Turkmenistan

²International educational-scientific center of the Ministry of Health and Medical Industry of Turkmenistan, Ashgabat, Turkmenistan

Abstract. The article is aimed at studying the role of mast cells in the pathomorphogenesis of local complications in the chronic otitis media using a histocytomorphometric method. The obtained study results

* © Гараев Т. А., Рзаев Д. Х., Гельдыев А. А., 2022

show that in the chronic otitis media (CAM) compared with the acute one mast cells have a more significant effect on the morphogenetic nature of inflammation. In particular, in the CAM, large mastocytes ($p < 0,05$), their process forms ($p < 0,01$), forms with an abundant metachromatic ($p < 0,01$) granularity, as well as labrocytes with degranulation signs and location are mainly diffusely predominated in the quantity ($p < 0,05$). Thus, in the chronic otitis media, mast cells have a more significant effect on the morphogenetic nature of inflammation compared to its acute form. This causes the frequent development of complications in the form of polyps and granulations, characterized primarily by pronounced angiogenesis of small vessels. The foregoing allows us to take a fresh look at the existing methods of patients' treating with local complications in the chronic otitis media. In this regard, the elimination of the allergic component in the inflammation pathomorphogenesis could play a decisive role in achieving the treatment effectiveness. Of particular interest in this regard is the local use of desensitizing medicaments in the combination with herbal preparations in the treatment of this pathology in order to reduce the level of the tissue sensibilization.

Key words: complications of chronic otitis media, mast cells, degranulation of labrocytes, histocytomorphometry, allergic component of inflammation.

For citation: Garayev T. A., Rzayev D. Kh., Geldiyev A. A. The significance of mast cells in the pathomorphogenesis of local complications of the chronic otitis media. Caspian Journal of Medicine and Pharmacy. 2022; 3 (4): 18–23. doi: 10.48612/agmu/2022.3.4.18.23 (In Russ.).

Введение. Тучные клетки (лаброциты, гепариноциты, тканевые базофилы, мастоциты) представляют особый интерес среди клеток соединительной ткани. Это целостная система функционально-лабильных клеток, располагающаяся во всех органах и тканях без исключения [1]. Они принимают участие в воспалительных процессах, инициируют и регулируют острые аллергические реакции, способствуют хронизацию воспалительного процесса и развитию фиброза, ангиогенезу, перестройке тканей и заживлению ран [2]. Многие свои функции они выполняют за счет полифункциональных медиаторов (цитокинов, хемокинов, монокинов, интерлейкинов, протеаз, протеогликанов, факторов роста и др.), располагающихся в их многочисленных цитоплазматических гранулах, и высвобождающихся при дегрануляции [3]. Лаброциты очень вариабельны по форме, размеру, зрелости, расположению в гистионе и функциям. В норме преобладают средние по размеру лаброциты, располагающиеся в основном периваскулярно. При этом, чем дальше клетка от сосуда, тем она больше. В рыхлой соединительной ткани они составляют до 10% от всех клеток [4].

Учитывая, что слизистая мезотимпанума представляет собой продолжение слизистой евстахиевой трубы, которая, в свою очередь, является продолжением слизистой носоглотки, известной своей аллергической «готовностью» [5], особый интерес вызывает участие тучных клеток в воспалительной реакции при хроническом среднем отите, а именно в развитии его осложнений местного характера.

Цель: изучить роль тучных клеток в патоморфогенезе местных осложнений хронического среднего отита.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено в Международном учебно-научном центре Министерства Здравоохранения и медицинской промышленности Туркменистана на основе материала, присланного на патогистологическое исследование. Материал был поделен на 2 группы. I группу составили случаи с острым средним отитом (ОСО, $n=32$). Они были взяты для сравнения. II группа – случаи с хроническим средним отитом (ХСО, $n=44$). Пробоподготовка и окраска присланного на исследование материала осуществлялась по рекомендациям Коржевского [6]. После постановки патогистологического заключения готовились дополнительные парафиновые срезы. Они окрашивались спиртовым раствором толуидинового синего, приготовленного на основе буферного раствора при $pH=6,0$ по стандартной методике. Морфометрическим методом с использованием сетки Автандилова [7] и Image-Pro® Plus системы с программой IPWIN32.exe подсчитывалось количество тучных клеток в стромальном компоненте присланного на патогистологическое исследование материала (грануляционная ткань, полипы и так далее), изучались их форма, размеры, зрелость, расположение (по отношению к сосудам), наличие гранул («зернистости») и отростков, размеры ядер, количественное соотношение с другими клетками. Определялось также количество сосудов мелкого, среднего и крупного калибров. Статистическая обработка проводилась с помощью t-теста Стьюдента стандартного пакета программ Excel 2016.

Результаты исследования и их обсуждение. При конвенциональном морфологическом исследовании на основании окраски гематоксилином и эозином в обеих группах были отмечены воспалительные инфильтраты, имевшие черты аллергического компонента (эозинофилы, в том числе

в состоянии краевого стояния у стенки сосудов, отек тканей, лимфоцитарная инфильтрация).

Полученные результаты гистоцитоморфометрического исследования показали ключевую роль лаброцитов в патоморфогенезе местных осложнений хронического среднего отита. Его результаты представлены в таблице.

Таблица. Сравнительная характеристика параметров лаброцитов между группами с острым и хроническим средним отитом

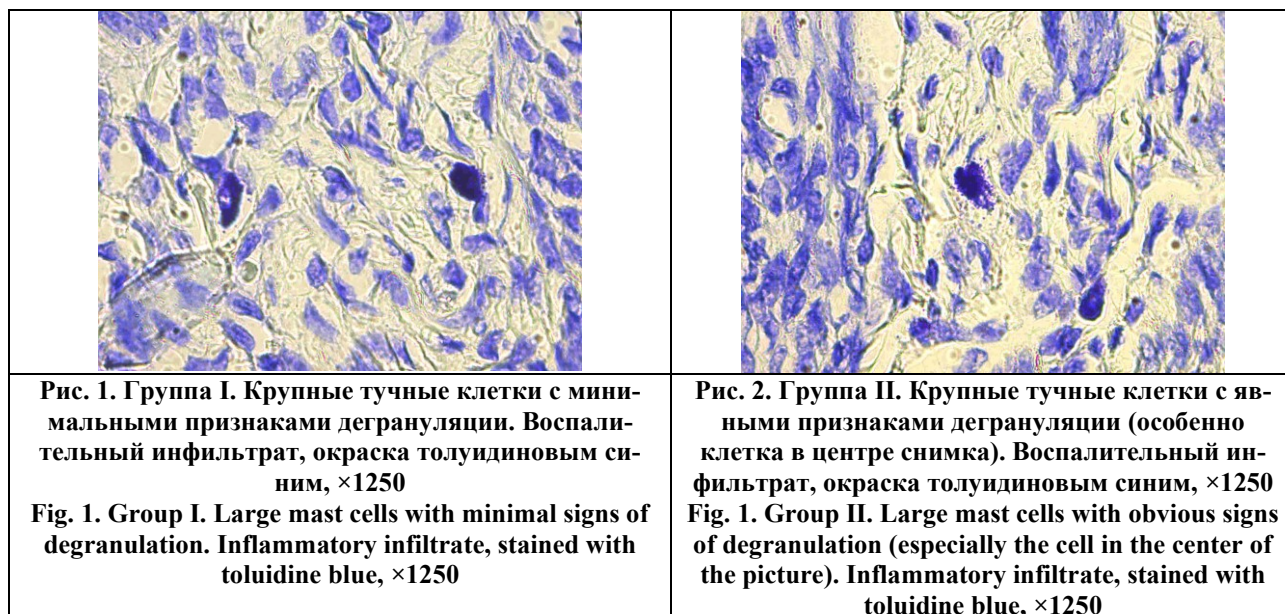
Table. Comparative characteristics of mast cell parameters between groups with acute and chronic otitis media

Параметр	I группа - ОСО, n=32 (M±m)	II группа - ХСО, n=44 (M±m)	p-показатель
Исследованная площадь препарата, мкм ²	4503483,6±524002,5	4820194,7±6002274,2	n.s.
Крупные лаброциты, в 1 мм ²	4,37±0,63	8,82±1,24	p<0,05
Функционально активные лаброциты (отростчатые, с метахроматическими гранулами), в 1 мм ²	3,28±0,48	8,25±1,11	p<0,01
Средние и малые лаброциты, в 1 мм ²	17,27±3,73	18,74±4,08	n.s.
Периваскулярно расположенные лаброциты, в 1 мм ²	10,02±2,53	10,86±3,14	n.s.
Диффузно (свободно) расположенные лаброциты, в 1 мм ²	13,55±3,62	24,16±5,44	p<0,05
Лаброциты с признаками дегрануляции, в 1 мм ²	2,75±0,67	7,38±2,05	p<0,01
Количество лаброцитов по отношению к другим клеткам соединительной ткани, %	1,68±0,28	5,39±0,69	p<0,01
Крупные и средние по калибру сосуды, в 1 мм ²	5,07±0,84	5,78±0,97	n.s.
Мелкие по калибру сосуды, в том числе капиллярного типа, в 1 мм ²	11,7±2,59	20,63±4,74	p<0,05

Примечание: n.s. – статистически не достоверно (no significant)

Note: n.s. – statistically not significant (no significant)

Как видно из вышеуказанной таблицы, данные гистоцитоморфометрического исследования показали статистически достоверное преобладание во II группе у больных с ХСО по сравнению с I крупных лаброцитов с диаметром более 14 мкм (p<0,05), их отростчатых форм (p<0,01), форм с обильной метахроматической (p<0,01) зернистостью, а также лаброцитов с признаками дегрануляции (рис. 1 и 2) и расположенных преимущественно диффузно, то есть не только периваскулярно (p<0,05). Общее количественное соотношение лаброцитов по отношению к другим клеткам соединительной ткани также было достоверно выше во II группе по сравнению с I (p<0,01). По количеству мелких лаброцитов с ортохроматической зернистостью, размеру ядер, ядерно-цитоплазматическому соотношению в них показатели групп между собой не отличались.



Количество средних по размеру лаброцитов было немного выше в I группе по сравнению со II, но статистически достоверно этот показатель также не преобладал. Количество сосудов среднего и крупного калибров между группами статистически достоверно не отличалось. В то время как количество сосудов мелкого калибра, в том числе капиллярного типа, было достоверно выше во II группе ($p < 0,05$).

Вышеприведенные данные показывают, что при ХСО тучные клетки оказывают более существенное влияние на морфогенетический характер воспаления. На наш взгляд это приводит, в свою очередь, к частому развитию осложнений в виде полипов и грануляций, характеризующихся прежде всего выраженным ангиогенезом мелких сосудов. Традиционно тучные клетки общепризнанны как ключевые клетки аллергической реакции I типа и воспаления [8]. Ими синтезируются биологически активные вещества, которые влияют на проницаемость сосудов, обеспечивают приток и стимулируют активность клеток микроокружения, участвуют в воспалительных процессах, активируют фибробласты, инициируют и регулируют острые аллергические реакции, а также способствуют хронизации воспалительного процесса и развитию фиброза [9]. В этой связи особую ценность имеют результаты по лаброцитам, расположенным преимущественно диффузно (то есть не только периваскулярно), особенно крупным ($d > 14$ мкм), а также лаброцитам с признаками дегрануляции.

Процесс дегрануляции при этом вызывает особый интерес. Тучным клеткам обычно приписывают две основные группы функций: 1) участие в образовании межклеточного вещества путем синтеза сульфатированных гликозамингликанов (эта пластическая функция клеток обеспечивает нормальную структуру соединительной ткани); 2) синтез, накопление и экзоцитоз биологически активных веществ, влияющих на микроокружение, то есть регуляция местного гомеостаза, прежде всего путем участия в контроле за микроциркуляторным руслом, тонусом артериол и проницаемостью капилляров [10]. Как видно, вторая группа функций напрямую связана с воспалительным процессом. Столь разнообразные функции ТК осуществляются в результате постоянных циклических изменений в клетке, то есть чередования процессов образования и созревания гранул, их секреции и последующей ре-грануляции, что позволяет некоторым авторам рассматривать ТК как «одноклеточные железы» [11] и как активный компонент поддержания иммунологического гомеостаза в тканях организма [12].

Выводы. Таким образом, при хроническом среднем отите тучные клетки оказывают более существенное влияние на морфогенетический характер воспаления по сравнению с острым. Это обуславливает частое развитие осложнений в виде полипов и грануляций, характеризующихся прежде всего выраженным ангиогенезом мелких сосудов. Вышесказанное позволяет по-новому взглянуть на существующие методики лечения больных с местными осложнениями при хроническом среднем отите. В этой связи устранение аллергического компонента в патоморфогенезе воспаления могло бы сыграть решающую роль в достижении эффективности лечения. Особо интересным в этом плане выглядит местное применение десенсибилизирующих лекарственных средств в сочетании с препаратами растительного происхождения при лечении данной патологии с целью снижения уровня сенсibilизации тканей.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Дзодзикова М. Э. Тучные клетки человека и животных в процессе развития рака молочной железы: дис. ... д-ра биол. наук. М., 2005. 170 с.
2. Crivellato E., Ribatti D., Mallardi F., Beltrami C. A. The mast cell: a multifactorial effector cell // *Advances in clinical pathology*. 2003. Vol. 7, no. 1. P. 13–26.
3. Быков В. Л. Секреторные механизмы и секреторные продукты тучных клеток // *Морфология*. 1999. Т. 115, № 2. С. 64–72.
4. Быков В. Л. Развитие и гетерогенность тучных клеток // *Морфология*. 2000. Т. 117, № 2. С. 86–92.
5. Cheng X., Sheng H., Ma R., Gao Z., Han Z., Chi F. Cong N., Wang J., Liu X., Luo X., Yu J., Ra Y. Allergic rhinitis and allergy are risk factors for otitis media with effusion: A meta-analysis // *Allergologia et immunopathologia*. 2017. Vol. 45, no. 1. P. 25–32.
6. Морфологическая диагностика. Подготовка материала для гистологического исследования и электронной микроскопии. // Под ред. Коржевского Д.Э. СПб.: СпецЛит, 2013. 127 с.
7. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 1990. 384 с.
8. Мнихович М. В., Вернигородский С. В., Гаврилюк А. А., Мигляс В. Г. Морфологическая оценка изменений тучноклеточных популяций в строме молочной железы при фиброзно-кистозной болезни и раке // *Наука молодых (Eruditio juvenium)*. 2014. № 1. С. 26–36.
9. Moon T. C., Laurent C. D., Morris K.E., Marcet C., Yoshimura T., Sekar Y., Befus A. D. Advances in mast cell biology: new understanding of heterogeneity and function // *Mucosal immunology*. 2010. Vol. 3, no. 2. P. 111–128.
10. Norrby K. Mast cells and angiogenesis // *APMIS*. 2002. Vol. 110, no. 5. P. 355–371.
11. Puxeddu I., Piliponsky A.M., Bachelet I., Levi-Schaffer F. Mast cell in allergy and beyond // *International journal of biochemistry and cell biology*. 2003. Vol. 35, no. 12. P. 1601–1607.
12. Красноженов Е. П., Федоров Ю. В. Влияние экспериментальной стафилококковой инфекции на морфофункциональную характеристику тканевых базофилов и тучных клеток // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 1996. № 2. С. 74–75.

References

1. Dzodzikova M. E. Mast cells of humans and animals in the development of breast cancer. Thesis of Doctor of Biological Sciences. Moscow; 2005. 170 p. (In Russ.).
2. Crivellato E., Ribatti D., Mallardi F., Beltrami C. A. The mast cell: a multifactorial effector cell. *Advances in clinical pathology*. 2003; 7 (1): 13-26.
3. Bykov V. L. Secretory mechanisms and secretory products of mast cells. *Morphology*. 1999; 115 (2): 64-72. (In Russ.).
4. Bykov V. L. Development and heterogeneity of mast cells. *Morphology*. 2000; 117 (2): P. 86–92. (In Russ.).
5. Cheng X., Sheng H., Ma R., Gao Z., Han Z., Chi F., Cong N., Wang J., Liu X., Luo X., Yu J., Ra Y. Allergic rhinitis and allergy are risk factors for otitis media with effusion: A meta-analysis. *Allergologia et immunopathologia*; 2017; 45 (1): 25–32.
6. Morphological diagnostics. Preparation of material for histological examination and electron microscopy. Ed. Korzhevsky D.E. St. Petersburg: SpecLit; 2013. 127 p. (In Russ.).
7. Avtandilov G. G. Medical morphometry. Moscow: Medicine; 1990. 384 p. (In Russ.).
8. Mnikhovich M. V., Vernigorodskii S. V., Gavriilyuk A. A., Miglas V. G. Morphological assessment of mast cell population in mammary gland stroma in patients with fibrocystic breast condition, and cancer. *Nauka molodykh (Eruditio juvenium) = Science of the Young (Eruditio juvenium)*. 2014. (1): 26–36. (In Russ.).
9. Moon T.C., Laurent C.D., Morris K.E., Marcet C., Yoshimura T., Sekar Y., Befus A. D. Advances in mast cell biology: new understanding of heterogeneity and function. *Mucosal immunology*. 2010; 3 (2): 111–128.
10. Norrby K. Mast cells and angiogenesis. *APMIS*. 2002; 110 (5): 355–371.
11. Puxeddu I., Piliponsky A. M., Bachelet I., Levi-Schaffer F. Mast cell in allergy and beyond. *International journal of biochemistry and cell biology*. 2003; 35 (12): 1601–1607.
12. Krasnozhenov E. P., Fedorov Yu. V. Influence of experimental staphylococcal infection on the morphological and functional characteristics of tissue basophils and mast cells. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 1996; (2): 74–75. (In Russ.).

Информация об авторах

Т.Г. Гараев, кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа, Государственный медицинский университет Туркменистана им. М. Гаррыева, Ашхабад, Туркменистан, e-mail: tgarayew@mail.ru.

Д.Х. Рзаев, аспирант кафедры болезней уха, горла и носа, Государственный медицинский университет Туркменистана им. М. Гаррыева, Ашхабад, Туркменистан, e-mail: tdlutm@online.tm.

А.А. Гельдыев, ведущий научный сотрудник научно-диагностической лаборатории патоморфологии, Международный учебно-научный центр Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Туркменистана, Ашхабад, Туркменистан, e-mail: gel_ko@mail.ru.

Information about the authors

T.G. Garayev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department, State Medical University of Turkmenistan named after M. Garryev, Ashgabat, Turkmenistan, e-mail: tgarayew@mail.ru.

D. Kh. Rzayev, postgraduate student of the department, State Medical University of Turkmenistan named after M. Garryev, Ashgabat, Turkmenistan, e-mail: tdlutm@online.tm.

A.A. Geldiyev, Leading Researcher, Scientific and Diagnostic Laboratory of Pathomorphology, International educational-scientific center of the Ministry of Health and Medical Industry of Turkmenistan, Ashgabat, Turkmenistan, e-mail: gel_ko@mail.ru.*

* Статья поступила в редакцию 21.06.2022; одобрена после рецензирования 24.11.2022; принята к публикации 07.12.2022.

The article was submitted 21.06.2022; approved after reviewing 24.11.2022; accepted for publication 07.12.2022.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья
УДК 616-009.17
doi: 10.48612/agmu/2022.3.4.24.30

3.1.24. Неврология (медицинские науки)

БОКОВОЙ АМИОТРОФИЧЕСКИЙ СКЛЕРОЗ

***Инна Геннадьевна Патурова, Анна Евгеньевна Провоторова,
Дарья Олеговна Морозова**
Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия

Аннотация. В статье рассмотрен клинический случай течения бокового амиотрофического склероза на базе Кирово-Чепецкой центральной районной больницы и Кировской областной клинической больницы. В работе освещены основные механизмы развития заболевания, его классификация и характер течения. Исследование позволяет проследить за динамикой развития необратимых нейродегенеративных изменений в организме пациента.

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз, нейродегенеративное заболевание, БАС, клинический случай.

Для цитирования: Патурова И. Г., Провоторова А. Е., Морозова Д. О. Боковой амиотрофический склероз // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2022. Т. 3, № 4. С. 24–30. doi: 10.48612/agmu/2022.3.4.24.30.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

**Inna G. Paturova, Anna E. Provotorova,
Darya O. Morozova**
Kirov State Medical University, Kirov, Russia

Abstract. The article considers a clinical case of amyotrophic lateral sclerosis on the basis of the Kirovo-Chepetsk Central District Hospital and the Kirov Regional Clinical Hospital. The paper highlights the main mechanisms of the disease development, its classification and the nature of the course. The study allows us to follow the dynamics of the development of irreversible neurodegenerative changes in the patient's body.

Key words: amyotrophic lateral sclerosis, neurodegenerative disease, ALS, clinical case.

For citation: Paturova I.G., Provotorova A.E., Morozova D.O. Amyotrophic lateral sclerosis. Caspian Journal of Medicine and Pharmacy. 2022: 3 (4): 24–30. doi: 10.48612/agmu/2022.3.4.24.30. (In Russ.).

* © Патурова И. Г., Провоторова А. Е., Морозова Д. О., 2022

Актуальность. Боковой амиотрофический склероз (БАС) – это заболевание нейродегенеративного характера, которое проявляется повреждением как центральных, так и периферических двигательных нейронов спинного мозга и ствола мозга, клеток Беца и пирамидных трактов. Основные симптомы: атрофия скелетных мышц, гиперрефлексия, мышечные спазмы, слабость, депрессии.

БАС является относительно редким и на данный момент неизлечимым заболеванием. От него страдают в среднем 1-5 человек на 100 000 населения в год. Чаще всего клиническая симптоматика проявляется в возрасте 50-65 лет, однако доказано, что заболевание может дать о себе знать и в промежутке от 20 до 80 лет. Мужчины, которые еще не достигли 65-летнего возраста страдают БАС чаще женщин [1]. Не более 7% больных живут более 5 лет. Согласно отчету за IV квартал 2021 года одного из крупнейших российских негосударственных благотворительных фондов «Живи сейчас», всего на их учете состоят 847 пациентов. По заявлению Натальи Луговой – генерального директора этого фонда – число страдающих БАС может варьироваться от 10 до 15 тысяч человек в нашей стране.

Цель работы: изучить динамику и особенности течения бокового амиотрофического склероза.

Материалы и методы: обзор научно-исследовательской литературы, описание клинического случая.

Данное заболевание является мультифакториальным. Выделяют следующие факторы риска: генетическая предрасположенность, а также некоторые внешние воздействия – служба в армии с участием в военных действиях, влияние пестицидов, инсектицидов, некоторых металлов (свинец, ртуть), курение, профессиональный спорт. Считается также, что некоторые экологические факторы вносят свой вклад в этиологию спорадических форм БАС. К таким факторам могут относиться нейротоксичные семена саговника в качестве традиционного источника пищи.

При БАС преимущественно распространены мутации в следующих генах: SOD1, TARDBP, FUS и C9orf72 [2]. Ген SOD1 кодирует супероксиддисмутазу-1 – основной антиоксидантный фермент цитоплазмы. Первопричиной развития БАС может являться токсическое усиление ферментативной активности. Ген TARDBP кодирует ДНК/РНК-связывающий белок TDP-43. При повышенной экспрессии белка его избыточное количество приводит к формированию включений нейронов, нарушающих функцию клетки. Ген FUS кодирует РНК-связывающий белок. Патогенез БАС связывают с цитоплазматическим перераспределением белка FUS, из-за чего он утрачивает возможность осуществлять необходимые процессы для синтеза белка в ядре. Ген C9orf72 является причиной развития БАС, в том случае если в его структуре происходит экспансия гексануклеотидных повторов. Роль белка, кодируемого данным геном, до конца не изучена.

Для БАС характерно образование местных утолщений аксонов центральных нейронов — «сфероидов». Особенно перспективными для диагностики БАС маркерами являются тяжелые цепи нейрофиламентов (ТНФ). Они синтезируются в теле нейрона и с помощью аксонального транспорта доставляются к месту сборки. В ТНФ имеется много аминокислотных повторов, которые в результате гиперфосфорилирования утрачивают возможность к адекватной сборке, подобное также часто встречается у больных с иными нейродегенеративными заболеваниями [3].

В последнее время выявлено, что в патогенезе БАС могут играть существенную роль астроциты – глиальные клетки спинного и головного мозга, выполняющие трофическую, метаболическую и гомеостатическую функции. При БАС они становятся противовоспалительными, что оказывает вредное воздействие на окружающие их нервные клетки. [4]. Астроциты могут выделять токсичные факторы, повреждающие мотонейроны. Одним из таких факторов является polyP – неорганический полифосфат, приводящий к повышенной возбудимости и притоку ионов кальция в клетки, что вызывает утрату их жизнеспособности. В некоторых случаях, астроциты теряют важные регуляторные функции в передаче нервного импульса, в частности – способность к поглощению глутамата [5]. Это приводит к накоплению глутамата, повреждающего двигательные нейроны.

В процесс вовлекаются преимущественно мотонейроны, однако у многих пациентов (до 50 %) проявляются нарушения когнитивных функций, а также нарушения поведения и эмоций. Часто у больных боковым амиотрофическим склерозом выявляют диссомнические расстройства. Основные причины их возникновения: нарушение дыхания во сне, иммобилизация, крампи и другие болезненные или неприятные ощущения, которые в основном связаны с прогрессирующим нарушением двигательных функций [6].

Выделяют несколько форм БАС: церебральная (1–2 % случаев), бульбарная (25 %), шейно-грудная (50%), пояснично-крестцовая (20–25 %). По классификации О.А.Хондакарина можно выделить следующие варианты БАС: смешанный – равномерное поражение ЦМН и ПМН, сегментарно-ядерный (в основном поражены ПМН), пирамидный (преимущественное поражение ЦМН). Важную роль в диагностике заболевания играет нейрофизиологическое, нейровизуализационное обследование (как правило, МРТ), а также лабораторные тесты. При неврологическом осмотре оценивают черепную иннервацию (с проведением проб на наличие патологической мышечной утомляемости), бульбарные функции, силу мышц с оценкой их трофики, выполняют измерение диаметров сегментов конечностей [7]. Однако, у пациентов с БАС манифестация и течение болезни крайне вариабельны, что осложняет диагностику заболевания. В связи с этим, необходимо проводить дополнительные диагностические мероприятия. Одним из методов, имеющих большой потенциал является УЗИ периферических нервов и мышц [8]. УЗИ нервов позволяет выявить нарушение проводимости нервных импульсов, патологическое изменение, а также общее состояние нервного ствола, а УЗИ мышц – их атрофические изменения.

Основной принцип лечения – паллиативная помощь. Одним из главных способов паллиативной помощи является аппаратная респираторная поддержка. Она осуществляется с применением искусственной вентиляции легких (ИВЛ). При болях рекомендуется принимать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), а для коррекции тревожности и апатии – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. В настоящее время в FDA зарегистрированы 2 лекарственных препарата, применяющихся для лечения БАС: рилузол и эдаравон. Однако их назначают в первые годы заболевания при условии его не терминального течения. Они способны продлить жизнь пациентам лишь на несколько месяцев. В России данные препараты не зарегистрированы. Учеными до сих пор продолжаются попытки найти эффективный способ терапии БАС. Так, планируется применение генно-клеточной терапии, суть которой – введение в организм больного стволовых клеток, предварительно генномодифицированных с помощью вектора, продуцирующего поддерживающие факторы для выживания нервных клеток [10].

Результаты исследования и их обсуждение. Пациентка К. считает себя больной с 2016 года (возраст на момент первого приема – 29 лет) Дата первого приема – 14.03.2016, беспокоят чувство онемения и слабость в левой стопе, периодические боли в пояснице. При обследовании выявлена слабость тыльного сгибания левой стопы, невозможность стоять на пятках, болезненность при пальпации точек Валле слева. Мышечный тонус не изменен, мышечная сила d=s 5 баллов (по шкале от 0 до 5). Проведена рентгенография поясничного отдела позвоночника, по результатам выявляются начальные проявления остеохондроза. Предварительный диагноз – дорсопатия, поясничный остеохондроз, радикулопатия L4, 5 слева. Назначено лечение октолипеном, нейромультивитом и лечебная физкультура.

Были пройдены курсы лечения в неврологическом отделении Кирово-Чепецкой ЦРБ, в неврологическом отделении Кировской областной клинической больницы (КОКБ), в больнице восстановительного лечения Нижне-Ивкино. На фоне лечения существенного улучшения не отмечалось. В течение полугода - постепенное ухудшение, усиление слабости в ноге, атрофия мышц. По результатам электронейромиографии наблюдается существенная отрицательная динамика.

При осмотре 30.08.2016 – мышечная сила в руках и правой ноге 5 б, в левой ноге - дистально 0 б, проксимально 3 б. Наблюдается гипотрофия и гипотония мышц левой ноги, свисание левой стопы, гемипаретичная походка. Диагноз - плексопатия пояснично-крестцового сплетения слева с грубой аксонально-демиелинизирующей невропатией бедренного, большеберцового, малоберцового нервов. Проведена медико-социальная экспертная комиссия, определена 3 группа инвалидности. В декабре 2016 года направлена на госпитализацию в неврологическое отделение.

В феврале 2017 года появились жалобы на слабость в левой руке. При осмотре 14.02.2017 – мышечная сила в правой ноге 5 б, в левой ноге - дистально 0 б, проксимально 3 б. Сила в левой руке 4 б, появилась умеренная гипотрофия мышц левой кисти. Отмечается нарушение чувствительности – гипестезия левой руки. Назначено лечение пирацетамом и тиоктовой кислотой.

С 22.02.2017 по 06.03.2017 была обследована в КОКБ. Проведена игольчатая электронейромиография, поставлен диагноз – боковой амиотрофический склероз. Заочно проконсультирована в благотворительном фонде помощи больным БАС, даны рекомендации. В мае 2017 г. определена 2 группа инвалидности. Пациентке отправлен портативный аппарат ИВЛ. Пролечена в неврологическом отделении с 31.05.17–13.06.17 с незначительным улучшением.

В течении 6 месяцев пациентка принимала: Октолипен 600 мг утром 1 месяц, Кельтикан комплекс 1 таблетка утром 20 м дней, нейромидин 20 мг 1 таблетка 3 раза в день 1 месяц (отмечает ухудшение), витамины грв В 1 таблетка 2 раза в день 1 месяц, сермион 10 мг 1/2 таблетки 2 раза в день 1 месяц.

При осмотре 13.06.2017 пациентка жалуется на слабость в ногах и руках, более выражено – с левой стороны, чувство онемения в ногах, затруднение при ходьбе, периодические боли в поясничном отделе. Мышечная сила в руках проксимально справа до 5 баллов, слева 3,5 балла; дистально до 4 баллов справа, слева 3–3,5 балла. Гипотрофия 1 межпальцевого промежутка. Мышечная сила в правой ноге проксимально 3 балла, дистально до 1,5–2 баллов, в левой ноге - дистально 0 баллов, проксимально 1,5 балла. Походка нарушена – выражено парапаретичная, двусторонний степпаж, передвигается с опорой на трость. В позе Ромберга стоит неустойчиво (ранее стояла устойчиво). Диагноз - боковой амиотрофический склероз смешанной формы, прогрессирующее течение. Тетрапарез легкий верхний до умеренного в левой руке и выраженный нижний до грубого в левой ноге и плегии в дистальных отделах.

При осмотре 09.01.2018 определена гипотрофия подостной и надостной мышц слева, компенсаторная гипертрофия трапецивидной мышцы слева; гипотрофия межкостных мышц левой кисти, гипотония мышц нижних конечностей, выраженнее слева, свисание левой и правой стопы. Самостоятельно не встает, нижние конечности с верхней трети бедра пастозные. Походка нарушена - выражено парапаретичная, передвигается с опорой на ходунки по квартире не более 20 минут в сутки. В позе Ромберга не стоит. Определена 1 группа инвалидности. Назначено лечение мексидолом, церебролизином, Л-карнитином и витамином Е.

При осмотре 19.03.2019 появились жалобы на отечность конечностей, боли в коленных и тазобедренных суставах. Передвигается на инвалидном кресле. Имеются показания к паллиативной медицинской помощи.

При осмотре 31.05.2021 добавились жалобы на ощущение нехватки воздуха, нарушение сна, тревогу. Мышечная сила в руках: справа - проксимально до 0 баллов, дистально сила сохранена в 1 и 2-ом пальце, слева - 0 баллов дистально, 0 баллов проксимально. Гипотрофия 1 межпальцевого промежутка. Мышечная сила в ногах: в правой ноге - проксимально 0 баллов, дистально до 0 баллов, в левой ноге - дистально 0 баллов, проксимально 1,5 балла. Самостоятельно не встает. Нижние конечности с верхней трети бедра пастозные. Не передвигается. Пациентке передан аппарат нИВЛ, даны рекомендации по потоку воздуха до 10 л/минуту. Рекомендован лорафен при нарушении сна и тревоги на ночь (при сатурации не менее 95%).

При осмотре 08.10.2021 выявлена умеренно выраженная дисфония, дизартрия, нарушение глотания твердой пищи и жидкости. Отмечается гипотрофия и гипотония мышц верхних и нижних конечностей, пастозность голеней и стоп. Мышечная сила в руках: справа - проксимально до 0 баллов, дистально минимальные движений в 1 и 2ом пальце – сила до 1 б, слева – 0 баллов. Мышечная сила в ногах 0 баллов. Наблюдается гипестезия дистальных отделов верхних и нижних конечностей. Брюшные рефлексы не вызываются. Самостоятельно не поворачивается, не садится. Функции тазовых органов не контролирует. Использует портативный аппарат ИВЛ, сатурация 97 %. Даны рекомендации по использованию постоянного постороннего ухода, противопролежневого матраса, использования подгузников и пеленок, при необходимости – ИВЛ.

Вывод. У пациентки наблюдается прогрессирующий смешанный боковой амиотрофический склероз с пояснично-крестцовым дебютом. Прогноз дальнейшего течения болезни крайне неблагоприятный ввиду постепенного ухудшения состояния и отсутствия как этиотропных, так и патогенетических препаратов для лечения БАС.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Леонов Г. А., Соломатина А. С., Буршинов А. О. Трудности диагностики бокового амиотрофического склероза с пояснично-крестцовым дебютом // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2021. Т. 9, № 3. С. 463–470.
2. Савинова А.В., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф. Генетика семейных форм бокового амиотрофического склероза // Бюллетень сибирской медицины. 2021. Т. 20, № 3. С. 193–202.
3. Владыкина А. В., Назаров В. Д., Краснов В. С., Королева Е. И., Федорова П. А., Мошникова А. Н., Мазинг А. В., Лапин С. В., Эмануэль В. Л., Руденко Д. И., Стучевская Ф. Р., Затаковенко С. М., Павлова Т. А., Алексеева Т. М., Голдобин В. В. Исследование диагностической значимости тяжелых цепей нейрофиламентов в цереброспинальной жидкости при боковом амиотрофическом склерозе // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2021. Т. 15, № 1, С. 44–45.
4. Ziff O. J., Clarke B. E., Taha D. M., Crerar H., Luscombe N. M., Patani R. Meta-analysis of human and mouse ALS astrocytes reveals multi-omic signatures of inflammatory reactive states // Genome research. 2022. Vol. 32, no. 1. P. 72–84
5. Taha D. M., Clarke B. E., Hall C. E., Tyzack G. E., Ziff O. J., Greensmith L., Kalmar B., Ahmed M., Alam A., Thelin E. P., Garcia N. M., Helmy A., Sibley C. R., Patani R. Astrocytes display cell autonomous and diverse early reactive states in familial amyotrophic lateral sclerosis // Brain. 2022. Vol. 145, no. 2. P. 481–489.
6. Ткач В. В., Дорожкин Р. К., Ткач А. В. Диссомнические нарушения у пациентов с болезнью мотонейрона // The Scientific Heritage. 2022. № 82-2. С. 23.
7. Платова Ю.А., Жаринова Н.О. Современная диагностика бокового амиотрофического склероза // Ульяновский медико-биологический журнал. 2020. № 2. С. 8–20.
8. Мансурова А. В., Четкин А. О., Супонева Н. А., Захарова М. Н., Гришина Д. А. Возможности ультразвукового исследования в диагностике и дифференциальной диагностике бокового амиотрофического склероза: обзор литературы // Нервно-мышечные болезни. 2022. Т. 12, № 1. С. 50.
9. Пугачев С. В., Каменева Е. А., Шалякина Н. Ю., Ануфриева Н. А., Григорьев Е. В., Мозес В. Г. Длительная искусственная вентиляция легких и интенсивный уход на дому у пациентки с боковым амиотрофическим склерозом. Клинический случай // Медицина в Кузбассе. 2020. Т. 19, № 4. С. 85–89.
10. Мухамедьяров М. А., Петухова Е. О., Салафутдинов И. И., Кузнецов М. С., Сафиуллов З. З., Исламов Р. Р., Зефирова А. Л. Оценка эффективности комбинированной терапии бокового амиотрофического склероза в модели НА mSOD1 трансгенных мышцах // Гены и клетки. 2020. № 2. С. 55.

References

1. Leonov G. A., Solomatina A. S., Burshinov A. O. Difficulties in diagnosing amyotrophic lateral sclerosis with lumbosacral debut. *Nauka molodykh (Eruditio juvenium) = Science of the Young (Eruditio juvenium)*. 2021; 9 (3): 463–470. (In Russ.).
2. Savinova A.V., Schneider N.A., Nasyrova R.F. Genetics of familial forms of amyotrophic lateral sclerosis. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian medicine*. 2021; 20 (3): 193–202. (In Russ).
3. Vladykina A. V., Nazarov V. D., Krasnov V. S., Koroleva E. I., Fedorova P. A., Moshnikova A. N., Mazing A. V., Lapin S. V., Emanuel' V. L., Rudenko D. I., Stuchevskaya F. R., Zatakovenko S.M., Pavlova T.A., Alekseeva T.M., Goldobin V.V. Investigation of the diagnostic significance of heavy chains of neurofilaments in cerebrospinal fluid in amyotrophic lateral sclerosis. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii = Annals of clinical and experimental neurology*. 2021; 15 (1): 44–45. (In Russ).
4. Ziff O. J., Clarke B. E., Taha D. M., Crerar H., Luscombe N. M., Patani R. Meta-analysis of human and mouse ALS astrocytes reveals multi-omic signatures of inflammatory reactive states. *Genome research*. 2022; 32 (1): 72–84.
5. Taha D. M., Clarke B. E., Hall C. E., Tyzack G. E., Ziff O. J., Greensmith L., Kalmar B., Ahmed M., Alam A., Thelin E. P., Garcia N. M., Helmy A., Sibley C. R., Patani R. Astrocytes display cell autonomous and diverse early reactive states in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 2022; 145 (2): 481–489.
6. Tkach V.V., Dorozhkin R.K., Tkach A.V. Dissomnic disorders in patients with motor neuron disease. *The Scientific Heritage*. 2022; (82–2): 23. (In Russ).
7. Platova Yu.A., Zharinova N.O. Modern diagnostics of amyotrophic lateral sclerosis. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal = Ulyanovsk Medical and Biological Journal*. 2020; (2): 8–20. (In Russ).
8. Mansurova A. V., Chechetkin A. O., Suponeva N. A., Zakharova M. N., Grishina D. A. Possibilities of ultrasound examination in the diagnosis and differential diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: literature review. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular diseases*. 2022; 12 (1): 50. (In Russ).
9. Pugachev S.V., Kameneva E.A., Shalyakina N.Yu., Anufrieva N.A., Grigoriev E.V., Moses V.G. Long-term artificial lung ventilation and intensive home care in a patient with amyotrophic lateral sclerosis. Clinical case. *Meditsina v Kuzbasse = Medicine in Kuzbass*. 2020; 19 (4): 85–89. (In Russ).
10. Mukhamedyarov M. A., Petukhova E. O., Salafutdinov I. I., Kuznetsov M. S., Safiullov Z. Z., Islamov R. R., Zefirov A. L. Evaluation of the effectiveness of combined therapy of amyotrophic lateral sclerosis in a model on mSOD1 transgenic mice. *Geny i kletki = Genes and cells*. 2020; (2): 55. (In Russ).

Сведения об авторах

И.Г. Патурова, кандидат биологических наук, доцент кафедры нормальной физиологии, Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия, e-mail: paturova_ig@mail.ru

А.Е. Провоторова, студент 2 курса, Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия, e-mail: prov_an@mail.ru

Д.О. Морозова, студент 2 курса, Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия, e-mail: Morozovadara754@gmail.com.

Information about the authors

I.G. Paturova, Cand. Sci. ((Bio.), Associate Professor of Department, Kirov State Medical University, Kirov, Russia, e-mail: paturova_ig@mail.ru

A.E. Provotorova, student, Kirov State Medical University, Kirov, Russia, e-mail: prov_an@mail.ru

D.O. Morozova, student, Kirov State Medical University, Kirov, Russia, e-mail: Morozovadara754@gmail.com.*

* Статья поступила в редакцию 09.06.2022; одобрена после рецензирования 01.12.2022; принята к публикации 08.12.2022.

The article was submitted 09.06.2022; approved after reviewing 01.12.2022; accepted for publication 08.12.2022.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.988-036.2:614.2.07

3.2.2. Эпидемиология (медицинские науки)

doi: 10.48612/agmu/2022.3.4.31.37

**АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ
РАБОТНИКОВ МЕДИЦИНСКОГО УЧРЕЖДЕНИЯ**

***Ольга Владимировна Петрова, Диана Камильевна Твердохлебова,
Екатерина Вячеславовна Смельцова, Ольга Олеговна Курашенко**
Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань, Россия

Аннотация. Проведен анализ заболеваемости новой коронавирусной инфекции у медицинских работников клинико-диагностической лаборатории. Анализ позволил выявить, что все случаи инфекции были внешними, наибольший процент случаев отмечался на 5 «волну». В 38,8 % случаев инфекция протекала с симптомами, и 61,1 % случаев – бессимптомно. В 92,8 % случаев инфекция протекала в виде ОРВИ. Наиболее часто отмечалось повышение температуры, миалгия, артралгия, боль в горле, синусит, кашель, anosmia. Продолжительность симптомов составила: меньше 5 дней была в 35,7 % случаев, от 6 до 14 дней – 35,7 % случаев и более 15 дней 28,6 % случаев. В 71,42 % случаев инфекция была диагностирована после вакцинации и ревакцинации.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, заболеваемость, медицинские работники

Для цитирования: Петрова О. В., Твердохлебова Д. К., Смельцова Е. В., Курашенко О. О. Анализ заболеваемости новой коронавирусной инфекцией работников медицинского учреждения // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2022. Т. 3, № 4. С. 31–37. doi: 10.48612/agmu/2022.3.4.31.37.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**ANALYSIS OF THE INCIDENCE OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION AMONG
EMPLOYEES OF A MEDICAL INSTITUTION**

Olga V. Petrova, Diana K. Tverdokhlebova, Ekaterina V. Smeltsova, Olga O. Kurashenko
Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia

Abstract. The analysis of the incidence of a new coronavirus infection in medical workers of the clinical diagnostic laboratory was carried out. The analysis revealed that all cases of infection were external, the largest percentage of cases was observed in the 5th wave. In 38,8 % of cases, the infection was symptomatic, and 61,1 % of cases were asymptomatic. In 92,8 % of cases, the infection occurred in the form of ORVI. Fever, myalgia, arthralgia, sore throat, sinusitis, cough, and anosmia were most often noted. The duration of symptoms was: less than 5 days in 35,7 % of cases, from 6 to 14 days – 35,7 % of cases and more than 15 days in 28,6 % of cases. In 71,42 % of cases, the infection was diagnosed after vaccination and revaccination.

Key words: new coronavirus infection, incidence, medical workers

For citation: Petrova O. V., Tverdokhlebova D. K., Smeltsova E. V., Kurashenko O. O. Analysis of the incidence of a new coronavirus infection among employees of a medical institution. Caspian Journal of Medicine and Pharmacy. 2022; 3 (4): 31–37. doi: 10.48612/agmu/2022.3.4.31.37. (In Russ.).

* © Петрова О.В., Твердохлебова Д.К., Смельцова Е.В., Курашенко О.О., 2022

Введение. Новая коронавирусная инфекция (Coronavirus disease 2019, COVID-19) у медицинских работников является серьезной проблемой для практического здравоохранения. С одной стороны, медицинские работники с COVID-19 могут являться источником инфекции для пациентов и коллег, что может привести к развитию внутрибольничной инфекции. С другой стороны, заболеваемость медицинских работников COVID-19 приводит к увеличению нагрузки на не болеющих работников лечебного учреждения, в результате чего ухудшается качество оказания медицинской помощи пациентам [5,6].

Учитывая тот факт, что в июле 2022 года недельная заболеваемость COVID-19 возросла на 30% по сравнению с апрелем-июнем этого же года, представляло интерес провести анализ заболеваемости COVID-19 у медицинских работников клинко-диагностической лаборатории (КДЛ) лечебного учреждения.

Цель: провести анализ заболеваемости COVID-19 у медицинских работников клинко-диагностической лаборатории.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ заболеваемости COVID-19 у медицинских работников клинко-диагностической лаборатории Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России (г. Астрахань) в период с марта 2020 по июнь 2022 года.

В исследования включены 36 медицинских работников, средний возраст составил $45,80 \pm 2,45$ лет. Все участники исследования дали информированное согласие об участии в исследовании.

С помощью иммунохемилюминесцентного анализа на анализаторе «Cobas e 411» («Roche Diagnostics», Германия) [2,4,12]:

- для определения факта ранее перенесенной инфекции всех работников КДЛ после отпуска обследовали на наличие суммарных антител (IgM/IgG) к Sars-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2, коронавирус типа 2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром). Интерпретация результатов исследования осуществлялась качественно (положительный или отрицательный результат);

- наличие и количество поствакцинальных антител определяли у вакцинированных работников на 42 день после вакцинации «Гам-КОВИД-Вак». Интерпретация результатов исследования осуществлялась количественно в виде ВАУ/мл.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2016 (формирование базы данных, графическое представление данных). Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью специализированного программного обеспечения StatPlus (AnalystSoft In). Данные представлены в виде частотных признаков, медианы и 25 %-75 % квартилем (25 %Q1; 75 %Q3).

Результаты исследования и их обсуждение. В период с марта 2020 по март 2022 года переболело лабораторно подтвержденным COVID-19 14 медицинских работников КДЛ (1 работник болел дважды), что составило 38,9 %. Заболеваемость медицинских работников по месяцам представлена на рисунке.

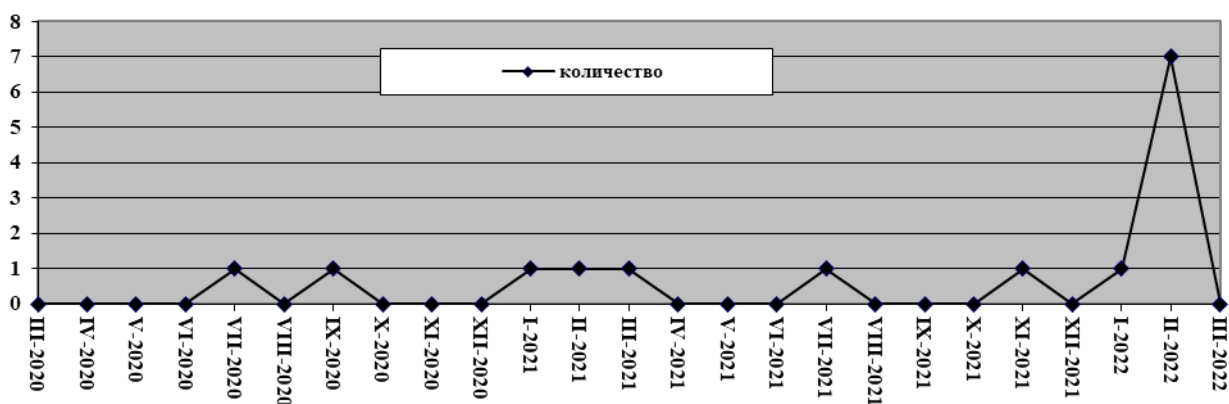


Рис. Распределение медицинских работников с COVID-19 по месяцам
Fig. Distribution of medical workers with COVID-19 by months

Из представленных данных на рисунке видно, что наибольшее количество заболевших отмечалось в феврале 2022 года (7 человек, что составило 50 %) по сравнению с другими месяцами наблюдения.

На сегодняшний день было зарегистрировано 5 «волн» COVID-19 в Российской Федерации: 1-я «волна» в период с марта по сентябрь 2020 года, 2-я – с декабря по июнь 2021 года, 3-я – с июля по сентябрь 2021 года, 4-я – с ноября по декабрь 2021 года, 5-я – с января по март 2022 года [1]. Исходя из данных на рисунке, в 1-ю волну было 2 случая (14,3 %) COVID-19, во 2-ю – 3 случая (21,4 %), в 3-ю – 1 случай (7,1 %), в 4-ю – 1 случай (7,1 %), в 5-ю – 7 случаев (50 %). То есть наибольшее количество заболевших работников КДЛ отмечалось в 5-ю «волну».

В зарубежной литературе имеются данные о том, что наиболее часто COVID-19 болеют средние и младшие медицинские работники [7, 8, 9, 10, 11]. В связи с чем мы тоже провели анализ распределения медицинских работников по профессии, данные представлены в таблице 1.

Таблица 1. Распределение медицинских работников по профессии
Table 1. Distribution of medical workers by profession

Профессия	Всего	Всего заболели COVID-19	
		абсолютное	относительное
Врач	10	4	40,0
Средний медицинский персонал	20	8	40,0
Младший медицинский персонал	6	2	33,33
Итого	36	14	38,88

Из данных представленных в таблице 1 видно, что наибольший процент заболеваемости COVID-19 отмечался у врачей и среднего медицинского персонала по сравнению с младшими медицинскими персоналом КДЛ.

По течению COVID-19 медицинских работников КДЛ разделили на две группы:

1 группа состояла из 13-и (92,8%) работников, у которых COVID-19 протекал в виде ОРВИ. Течение заболевания было благоприятное, работники находились на лечении от 6 до 16 дней, медиана составила 13 [9;13,5] дней.

2 группа состояла из 1-го (7,2%) работника, COVID-19 протекал с поражением легких, потребовалась госпитализация в инфекционный госпиталь. Течение заболевания также было благоприятное, работник находился на лечении 30 дней.

Кроме того, у 22 (61,1%) медицинских работников после отпуска выявлены антитела к Sars-CoV-2, что свидетельствовало о перенесенной инфекции во время отпуска, и возможно о ее бессимптомном течении.

Общая характеристика медицинских работников КДЛ представлена в таблице 2.

Таблица 2. Общая характеристика медицинских работников КДЛ
Table 2. General characteristics of health care workers of Clinical diagnostic laboratory

Показатель	Количество	
	абсолютное	относительное
1	2	3
Пол:		
муж	1	7,1
жен	13	92,8
Контакт с больным COVID-19:		
больным пациентом	0	0
больным родственником	14	100
Условия жизни:		
один	0	0
с родственниками	14	100
Жилье:		
квартира	9	64,3
дом на семью	5	35,7
Средства передвижения на работу:		
пешком	1	7,1
личным транспортом	4	28,6
общественным транспортом	9	64,3

Продолжение таблицы 2

1	2	3
Сопутствующая патология	12	85,71
артериальная гипертензия	2	14,3
аллергические заболевания (полинозы)	4	28,5
эутиреоз	1	7,1
доброкачественные заболевания	5	35,7
Течение COVID-19		
С симптомами		
повышение температуры	12	85,7
миалгия	8	57,1
артралгия	3	21,4
боль в горле	5	35,7
синусит	4	28,6
кашель	4	28,6
аносмия	6	42,9
диарея	1	7,1
Продолжительность симптомов COVID-19		
меньше 5 дней	5	35,7
от 6 до 14 дней	5	35,7
от 15 дней и более	4	28,6
Тип используемых средств защиты на работе и в общественных местах:		
маска 3-х слойная нестерильная на резинке	36	100
Постковидный синдром:		
артралгия	2	14,3
миалгия	1	7,1
COVID-19 и вакцинация		
до вакцинации	4	28,57
после вакцинации	5	35,71
после ревакцинации	5	35,71
Повторные случаи COVID-19	1	2,94

Из представленных данных в таблице 2 видно, что в 100 % случаев источником инфекции были родственники (супруги, дети, родители). Так как в 100 % случаев они проживали с родственниками. Таким образом, все случаи COVID-19 у работников КДЛ были внешними.

В 64,3 % случаев медицинские работники пользовались общественным транспортом для передвижения на работу, в 100 % случаев они использовали средства индивидуальной защиты (табл. 2).

В 14,3 % случаев переболевшие работники КДЛ не имели сопутствующей патологии. Однако наиболее часто отмечались доброкачественные заболевания (табл. 2).

В 38,8 % случаев COVID-19 протекал с симптомами, и 61,1 % случаев – бессимптомно, что сопровождалось появлением антител к Sars-CoV-2 у данной категории работников (что было находкой) (табл. 2).

Наиболее часто COVID-19 сопровождался следующими симптомами: повышением температуры (от 1 до 4 суток) – 12 человек, миалгия у 8 человек, артралгия у 3 человек, боль в горле у 5 человек, синусит у 4 человек, кашель у 4 человек, anosmia у 6 человек и диарея у 1 человека (табл. 2).

Продолжительность симптомов составила: меньше 5 дней в 35,7 % случаев (5 человек), от 6 до 14 дней так же 35,7 % (5 человек) и более 15 дней 28,6 % – у 4 человек (табл. 2).

Постковидный синдром отмечали 3 медицинских работника, в виде артралгии (2 человека) и миалгии – 1 человек (табл. 2).

В период с декабря 2020 года по июнь 2021 года работники КДЛ были вакцинированы. Выбор вакцины был обусловлен наличием абсолютных и относительных противопоказаний к вакцинации против COVID-19, а также в анамнезе перенесенного COVID-19. В зависимости от вида вакцин работников КДЛ разделили на 3-и группы:

1-я группа – 28 (77,78 %) человек, не имеющих абсолютных и относительных противопоказаний против вакцинации, а также не имеющие в анамнезе COVID-19. Были провакцинированы «Гам-КОВИД-Вак» (Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи).

На 42 день после вакцинации антитела были обнаружены у всех вакцинируемых, медиана их составила 162 [90,0; 257,0] ВАУ/мл.

2-я группа – 7 (19,44 %) человек, имеющих в анамнезе COVID-19, были провакцинированы «Спутник Лайт» (Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи). Наличие и количество поствакцинальных антител у этой группы не определялось.

3-я группа состояла из 1 (2,77 %) человека, который имел относительные противопоказания к вакцинации против COVID-19, он был провакцинирован «ЭпиВакКорона» (Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора). Наличие и количество поствакцинальных антител не определялось.

Хотелось бы отметить (табл. 2), что после вакцинации и ревакцинации COVID-19 был диагностирован в 71,42 % случаев, который протекал в виде ОРВИ с легким течением.

Кроме того (табл. 2), обращает на себя внимание тот факт, что 1 работник заболел COVID-19 повторно с интервалом между случаями 1 год. Важно отметить, что повторный случай заражения был в период 5-й «волны».

В период наблюдения не выявлены случаи гриппа и ОРВИ у работников КДЛ.

В период пандемии COVID-19 возросла нагрузка на работников КДЛ за счет проведения исследований на данную патологию. В связи с этим для планирования работы (отпуска сотрудников, учеба) лаборатории был необходим анализ заболеваемости сотрудников.

Проведенный нами анализ позволил выявить, что в 38,88 % случаев COVID-19 протекал с симптомами: 92,8 % случаев в виде ОРВИ (легкое течение) и 7,1 % случаев с поражением легких. В 61,1 % случаев бессимптомно, и обнаружение у этих лиц антител стало находкой. Все случаи заражения COVID-19 были внешними, источником инфекции являлись родственники. Внутренних случаев заражения COVID-19 не было выявлено, так как не было контактов с пациентами, и на рабочих местах работники использовали средства индивидуальной защиты.

Наибольший процент заболевших работников КДЛ отмечался в 5-ю «волну» COVID-19, для которой был характерен резкий рост числа заболевших в России. Это было обусловлено появлением нового варианта вируса Sars-CoV-2 Омикрон, который в отличие от других вариантов имел ряд особенностей: короткий инкубационный период (от 1 до 5 дней), высокая контагиозность, легкое течение, высокий риск развития COVID-19 у вакцинированных лиц [1]. Полученные нами данные подтверждаются данными имеющимися в литературе.

Возможно, что легкое течение инфекции обусловлено не только особенностями Омикрона, но и вакцинацией и ревакцинацией работников к тому моменту, о чем свидетельствуют результаты определения количества поствакцинальных антител.

Заключение. Результаты анализа позволяют сделать вывод, что наибольшая нагрузка на КДЛ отмечалась в 5-ю «волну» COVID-19. Вакцинация против COVID-19 стала фактором благоприятного легкого течения инфекции. Учитывая тот факт, что все случаи заболевания были внешними, необходимо провести лекции и занятия на тему по профилактике этой инфекции, на которых обратить внимание на вопросы самоизоляции и ухода за больными родственниками. Результаты исследования предварительные, анализ заболеваемости COVID-19 среди медицинских работников КДЛ будет продолжен, и возможно, что нами будут получены другие результаты при увеличении сроков наблюдения.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Вечорко В. И., Аверков О. В., Зимин А. А. Новый штамм SARS-CoV-2 Омикрон – клиника, лечение, профилактика (обзор литературы) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022. Т. 21, № 6. С. 89–96. doi:10.15829/1728-8800-2022-3228.
2. Петрова О. В., Твердохлебова Д. К., Никулина Д. М., Тарасов Д. Г. Место серологических тест-систем для выявления антител к SARS-CoV-2 в экстренной кардиохирургии // Медицинский алфавит. 2021. № 13. С. 18–22. doi:10.33667/2078-5631-2021-13-18-21.
3. Петрова О. В., Твердохлебова Д. К. Наличие и количество антител после вакцинации «ГАМ-КОВИД-ВАК» // Клиническая лабораторная диагностика. 2022. Т. 67, № 3. С. 147–150. doi:10.51620/0869-2084-2022-67-3-147-150.
4. Петрова О. В., Твердохлебова Д. К., Попов Е. А., Никулина Д. М., Шашин С. А., Тарасов Д. Г. Связь группы крови и резус-фактора с новой коронавирусной инфекцией // Астраханский медицинский журнал. 2021. Т. 16, № 3. С. 41–46.
5. Sreepadmanabh M., Sahu A. K., Chande A. COVID-19: Advances in diagnostic tools, treatment strategies, and vaccine development // J. Biosci. 2020. Vol. 45, no. 1. P.148. doi: 10.1007/s12038-020-00114-6. PMID: 33410425; PMCID: PMC7683586.
6. Amit S., Beni S. A., Biber A., Grinberg A., Leshem E., Regev-Yochay G. Postvaccination COVID-19 among Healthcare Workers Israel // Emerg. Infect. Dis. 2021. Vol. 27, no. 4. P. 1220–1222. doi: 10.3201/eid2704.210016.
7. Angel Y., Spitzer A., Henig O., Saiag E., Sprecher E., Padova H., Ben-Ami R. Association Between Vaccination With BNT162b2 and Incidence of Symptomatic and Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections Among Health Care Workers // JAMA. 2021 Vol. 325, no. 24. P. 2457–2465. doi: 10.1001/jama.2021.7152.
8. Pradhan M., Shah K., Alexander A., Ajazuddin, Minz S., Singh M. R., Singh D., Yadav K., Chauhan N. S. COVID-19: clinical presentation and detection methods // J. Immunoassay. Immunochem. 2022. Vol. 43, no. 1. P.1951291. doi: 10.1080/15321819.2021.1951291. Epub 2021 Aug 6. PMID: 34355645
9. Ochani R., Asad A., Yasmin F., Shaikh S., Khalid H., Batra S., Sohail M. R., Mahmood S.F., Ochani R., Hussham Arshad M., Kumar A., Surani S. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management // Infez. Med. 2021. Vol. 1, no. 29 (1). P. 20–36.
10. Fernandes Q., Inchakalody V. P., Merhi M., Mestiri S., Taib N., Moustafa Abo El-Ella D., Bedhiafi T., Raza A., Al-Zaidan L., Mohsen M. O., Yousuf Al-Nesf M. A., Hssain A. A., Yassine H. M., Bachmann M. F., Uddin S., Dermime S. Emerging COVID-19 variants and their impact on SARS-CoV-2 diagnosis, therapeutics and vaccines // Ann. Med. 2022. Vol.54, no. 1. P. 524-540. doi: 10.1080/07853890.2022.2031274.
11. Schiavone M., Gasperetti A., Mitacchione G., Viecca M., Forleo G. B. Response to: COVID-19 re-infection. Vaccinated individuals as a potential source of transmission // Eur. J. Clin. Invest. 2021. Vol. 51, no. 6. P. e13544. doi: 10.1111/eci.13544
12. Gandhi S., Winn C. C., Ianos-Irimie M., Edmonston T. B., Nahra R., Roberts B.W. COVID-19 Serologic Testing Among the Highest Risk Healthcare Workers // J. Gen. Intern. Med. 2021. vol. 36, no. 4. P. 1164–1165. doi: 10.1007/s11606-020-06462-1

References

1. Vechorko V. I., Averkov O. V., Zimin A. A. New SARS-CoV-2 Omicron variant – clinical, treatment, prevention (literature review). Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022, vol. 21, no. 6, pp. 89–96. (in Russ.). doi:10.15829/1728-8800-2022-3228. EDN OJFOJM
2. Petrova O. V., Tverdokhlebova D. K., Nikulina D. M., Tarasov D. G. The Place of serological test-systems for the detection of antibodies to SARS-CoV 2 in emergency cardiac surgery. Medicinskij alfavit = Medical alphabet. 2021, no. 13, pp. 18–22. (in Russ.). doi:10.33667/2078-5631-2021-13-18-21
3. Petrova O. V., Tverdokhlebova D. K. Presence and quantity of antibodies after vaccination «GAM-COVID-VAC». Klinicheskaja laboratornaja diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 2022, vol. 67, no. 3, pp. 147–150. (in Russ.). doi:10.51620/0869-2084-2022-67-3-147-150
4. Petrova O. V., Tverdokhlebova D. K., Popov E. A., Nikulina D. M., Shashin S. A., Tarasov D. G. Relationship of blood type and rhesus factor with a new coronavirus infection. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal]. 2021, vol. 16, no. 3, pp. 41–46. (In Russ.).
5. Sreepadmanabh M., Sahu A. K., Chande A. COVID-19: Advances in diagnostic tools, treatment strategies, and vaccine development. J Biosci. 2020; 45(1): 148. doi: 10.1007/s12038-020-00114-6.
6. Amit S., Beni S. A., Biber A., Grinberg A., Leshem E., Regev-Yochay G. Postvaccination COVID-19 among Healthcare Workers, Israel. Emerg Infect Dis. 2021; 27 (4): 1220–1222. doi: 10.3201/eid2704.210016.
7. Angel Y., Spitzer A., Henig O., Saiag E., Sprecher E., Padova H., Ben-Ami R. Association Between Vaccination With BNT162b2 and Incidence of Symptomatic and Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections Among Health Care Workers // JAMA. 2021; 325 (24): 2457-2465. doi: 10.1001/jama.2021.7152.

8. Pradhan M., Shah K., Alexander A., Ajazuddin, Minz S., Singh M.R., Singh D., Yadav K., Chauhan N. S. COVID-19: clinical presentation and detection methods // J Immunoassay Immunochem. 2022; 43 (1): 1951291. doi: 10.1080/15321819.2021.1951291 Aug 6. PMID: 34355645.
9. Ochani R., Asad A., Yasmin F., Shaikh S., Khalid H., Batra S., Sohail M.R., Mahmood S.F., Ochani R., Hussham Arshad M., Kumar A., Surani S. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. Infez Med. 2021; 29 (1): 20–36.
10. Fernandes Q., Inchakalody V. P., Merhi M., Mestiri S., Taib N., Moustafa Abo El-Ella D., Bedhiafi T., Raza A., Al-Zaidan L., Mohsen M. O., Yousuf Al-Nesf M. A., Hssain A. A., Yassine H. M., Bachmann M. F., Uddin S., Dermime S. Emerging COVID-19 variants and their impact on SARS-CoV-2 diagnosis, therapeutics and vaccines. Ann Med. 2022; 54 (1): 524–540. doi: 10.1080/07853890.2022.2031274.
11. Schiavone M., Gasperetti A., Mitacchione G., Viecca M., Forleo G. B. Response to: COVID-19 re-infection. Vaccinated individuals as a potential source of transmission. Eur J Clin Invest. 2021; 51(6): e13544. doi: 10.1111/eci.13544.
12. Gandhi S., Winn C. C., Ianosi-Irimie M., Edmonston T. B., Nahra R., Roberts B. W. COVID-19 Serologic Testing Among the Highest Risk Healthcare Workers. J Gen Intern Med. 2021; 36 (4): 1164–1165. doi: 10.1007/s11606-020-06462-1.

Информация об авторах

О.В. Петрова, кандидат медицинских наук, заведующая клинико-диагностической лабораторией, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань, Россия, e-mail: students_asma@mail.ru.

Д.К. Твердохлебова, врач клинической лабораторной диагностики, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань, Россия, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

Е.В. Смелцова, медицинский технолог, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань, Россия, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

О.О. Курашенко, медицинский технолог, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань, Россия, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

Information about the authors

O.V. Petrova, Cand.Sci. (Med.), Head of Laboratory, Federal Center of Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia, e-mail: students_asma@mail.ru.

D.K. Tverdokhlebova, physician clinical laboratory diagnostics, Federal Center of Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

E. V Smeltsova, medical technologist, Federal Center of Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

O.O. Kurashenko, medical technologist, Federal Center of Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.*

* Статья поступила в редакцию 29.07.2022; одобрена после рецензирования 24.11.2022; принята к публикации 07.12.2022.

The article was submitted 29.07.2022; approved after reviewing 24.11.2022; accepted for publication 07.12.2022

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья
УДК 615.322
doi: 10.48612/agmu/2022.3.4.38.48

3.4.1. Промышленная фармация и
технология получения лекарств
(фармацевтические науки)

**СПЕКТРОСКОПИЯ ЯДЕРНОГО МАГНИТНОГО РЕЗОНАНСА
КАК СПОСОБ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ**

*Алексей Александрович Прокопов¹, Ольга Владимировна Нестерова²

¹Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

Аннотация. Исследование посвящено изучению возможности применения спектроскопии ядерного магнитного резонанса для идентификации растительного сырья на примере золотарника канадского и борщевика Сосновского. Анализ полученных результатов показал, что высокая информативность спектров ядерного магнитного резонанса ¹³C водно-спиртовых экстрактов позволяет использовать наборы химических сдвигов для паспортной идентификации лекарственных форм на основе упомянутого растительного сырья.

Ключевые слова: ядерный магнитный резонанс, растительное сырье, золотарник канадский, борщевик Сосновского, паспортная идентификация

Для цитирования: Прокопов А. А., Нестерова О. В. Спектроскопия ядерного магнитного резонанса как способ характеристики растительного сырья // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2022. Т. 3, № 4. С. 38–48. doi: 10.48612/agmu/2022.3.4.38.48.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY AS A METHOD
OF CHARACTERIZATION OF PLANT RAW MATERIALS**

Alexey A. Prokopov¹, Olga V. Nesterova²

¹Moscow state university of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

²Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

Abstract. The exploration is devoted to the study of the possibility of using nuclear magnetic resonance spectroscopy to identify plant raw materials on the example of *Solidago Canadensis* and *Heracléum Sosnówskyi*. The analysis of the obtained results showed that the high information content of the ¹³C nuclear magnetic resonance spectra of water-alcohol extracts allows the use of sets of chemical shifts for passport identification of dosage forms based on the mentioned plant raw materials.

Key words: nuclear magnetic resonance, plant raw materials, *Solidago Canadensis*, *Heracléum Sosnówskyi*, passport identification.

For citation: Prokopov A. A., Nesterova O. V. Nuclear magnetic resonance spectroscopy as a method of characterization of plant raw materials. Caspian Journal of Medicine and Pharmacy. 2022; 3 (4): 38–48. doi: 10.48612/agmu/2022.3.4.38.48 (In Russ.).

* © Прокопов А.А., Нестерова О.В., 2022

Введение. В арсенале современных лекарственных средств препараты, получаемые из растительного сырья, представляют собой группу особо ценных фармакологических объектов. Несмотря на безусловные достижения биоорганической химии, потребность практического здравоохранения, фармацевтической промышленности в производстве лекарств из растительного сырья растет особенно быстро по многим причинам. Во-первых, как естественная составная часть парадигмы лекарственного воздействия, во-вторых, в силу обоснованного смещения акцента от синтетических препаратов (важность которых никто не подвергает сомнению) в сторону средств природного происхождения, в-третьих, этого требует устойчивый вектор импортозамещения на территории нашего лекарственного рынка и т.д. Есть еще одно важное обстоятельство: комплекс веществ, содержащихся в растении, часто действует несколько иначе, чем выделенное из него индивидуально химически чистое вещество. Несомненно, что лечебное действие растительных препаратов реализуется именно за счет комплекса биологически активных веществ, усиливающих, ослабляющих или даже видоизменяющих действие главных акторов. Вслед за возрастающим интересом к лекарственным средствам на растительной основе естественным образом повышаются требования к их стандартизации – идентификации, определению количества биологически активных веществ в фитопрепарате, к методам контроля качества.

Как известно, сложность работы с лекарственными растениями состоит в невозможности индивидуальной идентификации сырья в связи с затрудненностью количественной оценки каждого его компонента как из-за бесконечно разнообразного спектра химических структур, так и понятного отсутствия стандартных образцов. Оценка качества и подлинности сырья по единичным компонентам имеет еще и тот недостаток, что при этом из поля зрения исчезает шлейф соединений, сопутствующих основным объектам внимания, но, как правило, драматически влияющих на их эффективность [1].

В таком контексте оправдано внимание к двум дикорастущим растениям, широко распространенным по территории России: золотарнику канадскому (ЗК, *Solidago Canadensis*) и борщевнику Сосновского (БС, *Heracléum Sosnowskyi*). Различные виды золотарника, в том числе и ЗК, являются официальными растениями, они входят в Европейскую, Британскую и Бразильскую фармакопеи [2, 3, 4], имеются зарегистрированные препараты на основе ЗК (Простанорм, Урофлукс, Марелин, Цистиум солидаго, Фитолизин) [5].

БС с давних пор использовала народная медицина в виде лекарственных отваров и настоек [6], но в официальную медицину это растение пока не вошло. Показано, что доминантные биологически активные вещества в составе БС по химической структуре относятся к разнообразным кумаринам и фурукумаринам (Фуранокумарины (фурукумарины) – класс кислородсодержащих гетероциклических соединений в которых фурановый цикл конденсирован с бензольным циклом кумаринового ядра линейно (производные псоралена) или ангулярно (производные ангелицина и аллопсоралена)) (ксантотоксин, бергаптен, ангелицин, сфондин) [7, 8]. Для них установлено фотосенсибилизирующее действие, они стимулируют рост волос, восстанавливают пигментацию кожи и волос, их биологическая активность используется для лечения витилиго, гнездовой плешивости, псориаза, микозов. Присутствием в БС оксикумаринов объясняют антикоагулянтный, Р-витаминный, капилляроукрепляющий и тонизирующий эффекты. В принципе сырье на основе БС может также использоваться для производства препаратов, направленных на профилактику и лечение тромбофлебитов, тромбозов, геморроя, тромбоэмболии. Безусловным плюсом для возможной заготовки является то, что БС – крайне неприхотливое растение, устойчивое к погодным условиям и по своей способности к саморазмножению отнесено к категории сорных и даже агрессивных [9]. Несмотря на то, что работа с БС требует соблюдения вполне определенных мер предосторожности, богатый и разнообразный химический состав этого растения позволяет утверждать, что перспектива практического применения в лечебной практике лекарственных средств на основе этого вида растительного сырья вполне вероятна [10]. Несмотря на то, что на сегодняшний день в РФ отсутствует нормативная документация на сырье борщевика, имеются исследования [11], предвещающие использование сырья на основе БС в фармацевтической промышленности и разработку стандартов, определяющих его качество.

В числе приоритетных направлений развития аналитической химии обозначен «безэталонный метод оценки качества» или «фингерпринт» – метод распознавания общего спектроскопического образа объекта, успешно используемый в ряде стран для идентификации растительного сырья и препаратов на его основе. Любое растительное сырье, независимо от его происхождения, содержит обширный спектр веществ, относящихся к совершенно различным как по структуре, так и по составу, классам соединений, полная дифференциация которых представляет собой, как правило, исключительно

трудную задачу. Но поскольку в этом нет необходимости при рутинной идентификации сырья и оценке его качества, обзорные спектры в таких случаях, являясь вполне индивидуальными, могут являться основанием для экспертного заключения о пригодности растительного объекта для дальнейшего использования в медицинской практике.

Спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР) давно зарекомендовала себя в качестве надежного аналитического инструмента, по всем критериям отвечающего современным требованиям фармацевтической науки [12, 13, 14]. Подтверждением этого является то обстоятельство, что действующая Фармакопея допускает [15] использование одномерных спектров ЯМР целиком, как «отпечатков пальца» объекта, без детализации значений химических сдвигов δ и мультиплетности отдельных сигналов.

^1H ЯМР-спектры объектов органического происхождения, как правило, представляют собой довольно сложную картину, поскольку включают в себя сигналы протонов множества разнородных соединений. Поэтому для исследования природных объектов широко используется ЯМР ^{13}C -спектроскопия, поскольку она позволяет получать непосредственную информацию об углеродной структуре органических молекул, которые обычно являются носителями биологической активности. Имеются и другие преимущества спектроскопии ^{13}C ЯМР, подробно описанные в специальной литературе [16, 17].

Цель: разработать подходы к спектроскопическому профилированию экстрактов золотарника канадского и борщевика Сосновского методом ЯМР ^{13}C с целью использования в дальнейшем полученной информации для идентификации сырья, оценки его качества, а также для уточнения номенклатуры органических веществ, входящих в состав данных лекарственных растений.

Материалы и методы исследования. Материалами для исследования послужили трава ЗК и листья БС собранные в Московской области в 2020 году и идентифицированные кафедрой фармацевтического естествознания Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Сырье подвергалось естественной сушке с хорошей вентиляцией до воздушно-сухого состояния. Показатель «Потеря в массе при высушивании» был получен по методике, отраженной в ОФС 1.2.1.0010.15. Для анализа были приготовлены водные и водно-спиртовые извлечения сырья по методикам, рекомендованным Государственной фармакопеей РФ XIV издания.

Нами осуществлена запись спектров высокого разрешения магнитного резонанса ядер изотопа углерода-13 образцов водных и водно-спиртовых (70%) извлечений изучаемого сырья. Спектры ЯМР $^{13}\text{C}[^1\text{H}]$ высокого разрешения с широкополосным подавлением протонов (^1H) записаны при комнатной температуре (298К) по стандартной одноимпульсной программе [16] на спектрометре AVANCE-300 (Bruker, Германия) со сверхпроводящим магнитом.

Накопление сигналов ЯМР ^{13}C осуществлялось в режиме широкополосного протонного (^1H) облучения, в результате чего в спектрах С-13 растворов экстрактов не проявляются мультиплеты из-за скалярных спин-спиновых $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ взаимодействий, что существенно упрощает спектры С-13 для идентификации сигналов. Однородность магнитного поля настраивалась по сигналу дейтерия образца тяжелой воды D_2O , как внешнего стандарта. Все химические сдвиги С-13 образцов экстрактов приведены относительно сигнала тетраметилсилана $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ в миллионных долях (м.д. или ppm) [16, 17].

Результаты исследования и их обсуждение. На рис. 1 и 2 приведены спектры ЯМР ^{13}C с широкополосным подавлением протонов для водного и водно-спиртового экстрактов БС соответственно. Спектры С-13 представляют собой наборы сигналов, состоящие из 30-40 линий с индивидуальными пиковыми интенсивностями и химическими сдвигами. Значения химических сдвигов (ppm) сигналов С-13 приведены в верхней части спектров. Набор сигналов в спектрах ЯМР $^{13}\text{C}[^1\text{H}]$ экстрактов характеризует индивидуальность извлеченного семейства органических молекул в зависимости от типа растворителя. Сравнительный анализ спектров ЯМР ^{13}C с широкополосным подавлением протонов водного и водно-спиртового экстрактов БС, приведенных на рис. 3, показывает, что лишь небольшая часть сигналов в этих спектрах совпадает по значениям химических сдвигов. Тогда как основная часть сигналов в спектрах имеет свои индивидуальные значения химических сдвигов и пиковых интенсивностей в зависимости от использованного экстрагента. Иначе говоря, основная часть состава химических молекул водного раствора экстракта БС существенно отличается от состава химических молекул водно-спиртового экстракта БС.

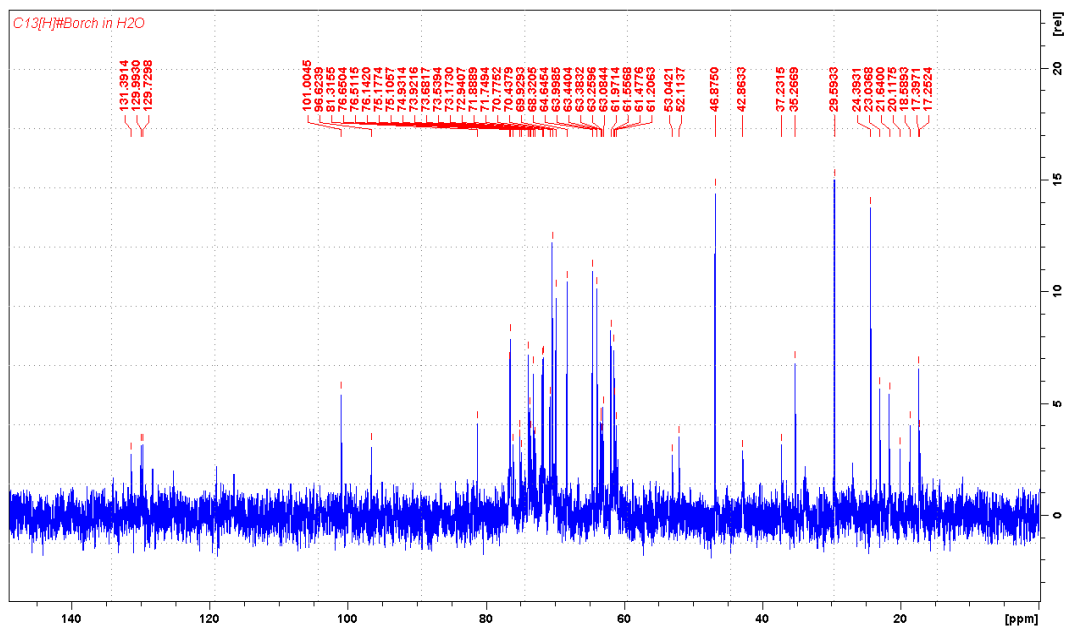


Рис. 1. Обзорный спектр ЯМР ^{13}C с широкополосным подавлением протонов водного экстракта БС
 Fig. 1. Panoramic ^{13}C NMR spectrum with broadband proton suppression of an aqueous extract of BS

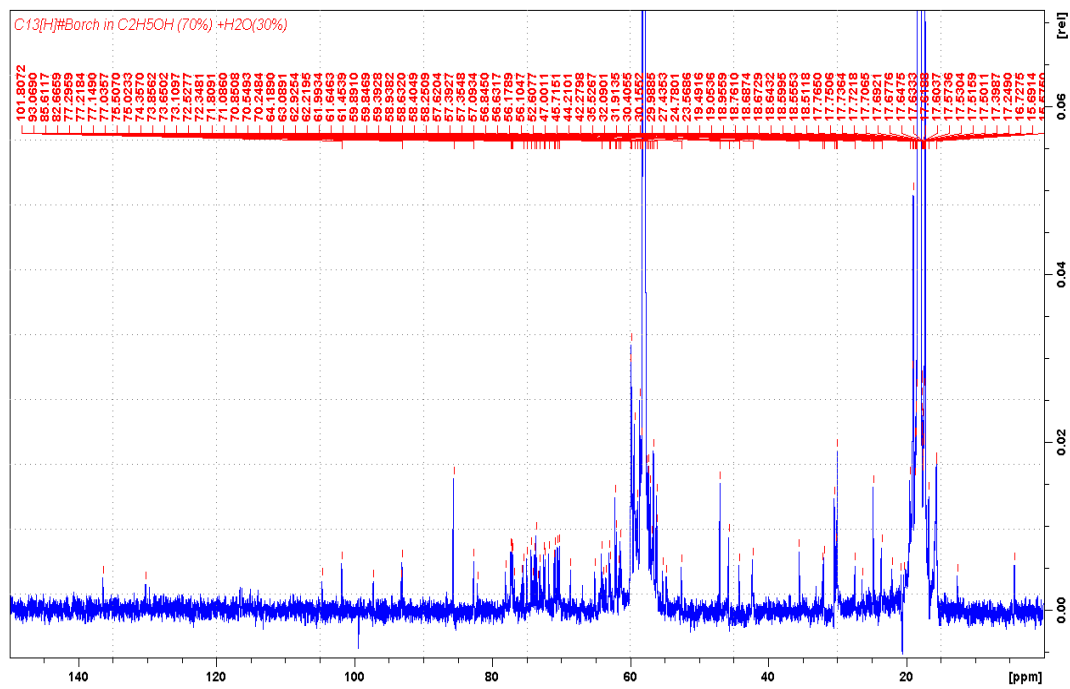


Рис. 2. Обзорный спектр ЯМР ^{13}C с широкополосным подавлением протонов водно-спиртового экстракта БС
 Fig. 2. Panoramic ^{13}C NMR spectrum with broadband proton suppression of a hydroalcoholic extract of BS

Водный и водно-спиртовой экстракты БС содержат в своем составе целый спектр разнообразных представителей кумаринов и фурукумаринов, о чем свидетельствует отнесение химических сдвигов сигналов спектров ЯМР [16, 17] и что, в свою очередь, адекватно данным литературы [6, 7, 8, 9, 10, 18] и соответствующим компьютерным программам [19].

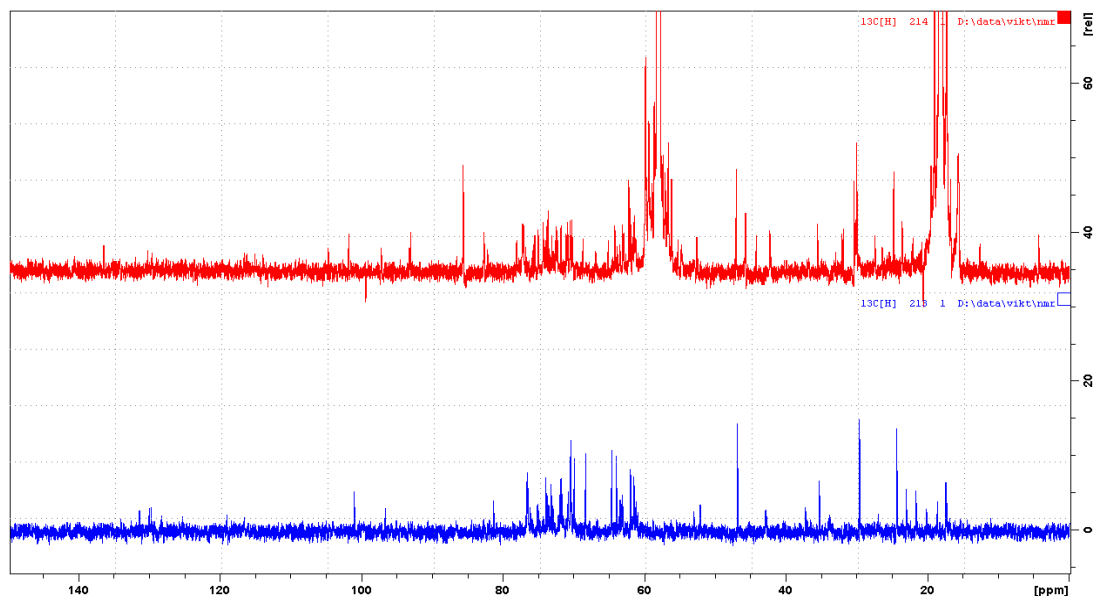


Рис. 3. Обзорные спектры ЯМР ^{13}C с широкополосным подавлением протонов водного экстракта БС (нижний спектр) и водно-спиртового (70 %) экстракта БС (верхний спектр)
Fig. 3. Panoramic ^{13}C NMR spectra with broadband proton suppression of an aqueous extract of BS (lower spectrum) and a hydroalcoholic (70 %) extract of BS (upper spectrum)

На рис. 4 приведены обзорные спектры ЯМР ^{13}C с широкополосным подавлением протонов водного и водно-спиртового экстрактов золотарника. Спектр водно-спиртового экстракта (около 60 сигналов) существенно отличается от спектра водного экстракта (порядка 45 сигналов), при этом сигналы в спектрах, как правило, не совпадают по значениям химических сдвигов, т.е. проанализированные экстракты различны по своему составу. Более детально различия видны при сопоставлении фрагментов растянутых спектров, которые представлены на рис. 5.

Принимая во внимание, что использованные нами экстрагенты обладают неодинаковой полярностью, они по-разному извлекают вещества из растительного сырья. Вода, являясь неорганическим растворителем, не способна растворить в достаточной степени органические вещества липофильного характера, но в то же время извлекает балластные вещества и проявляет нежелательную гидролитическую активность. Таким образом, для получения оптимальных комплексов биологически активных веществ из растительного сырья на основе золотарника канадского и борщевика Сосновского в качестве экстрагента следует использовать водно-спиртовую смесь.

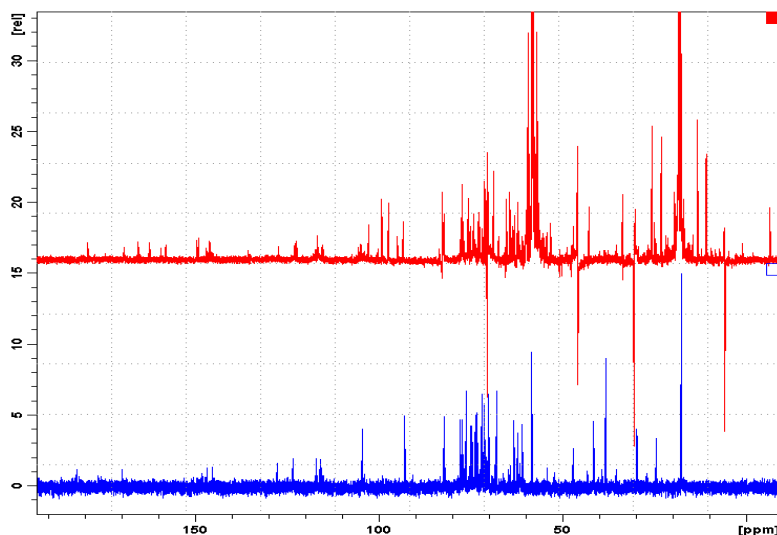


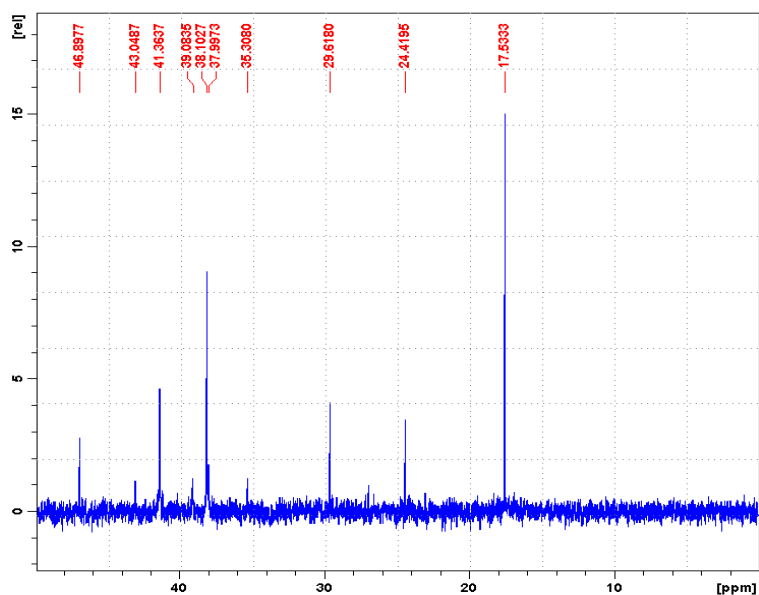
Рис. 4. Обзорные спектры ЯМР ^{13}C с широкополосным подавлением протонов - 1) водный экстракт ЗК (нижний спектр), 2) водно-спиртовой экстракт ЗК (верхний спектр).
Fig. 4. Survey ^{13}C NMR spectra with broadband proton suppression - 1) aqueous extract of SC (lower spectrum), 2) hydroalcoholic extract of SC (upper spectrum)

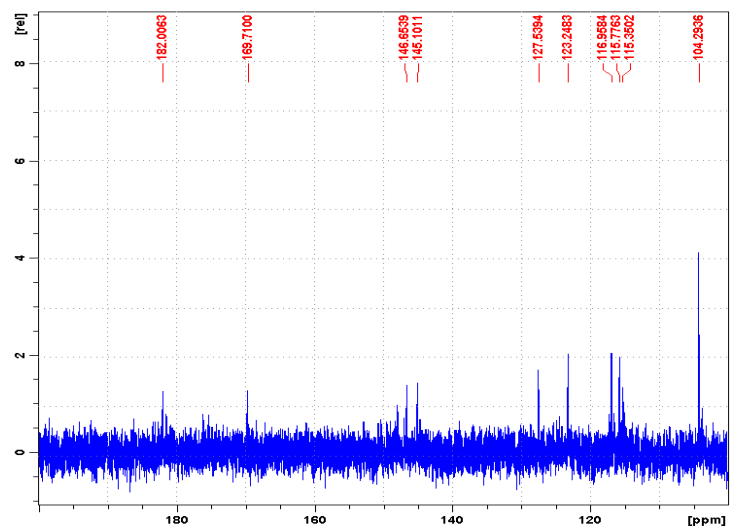
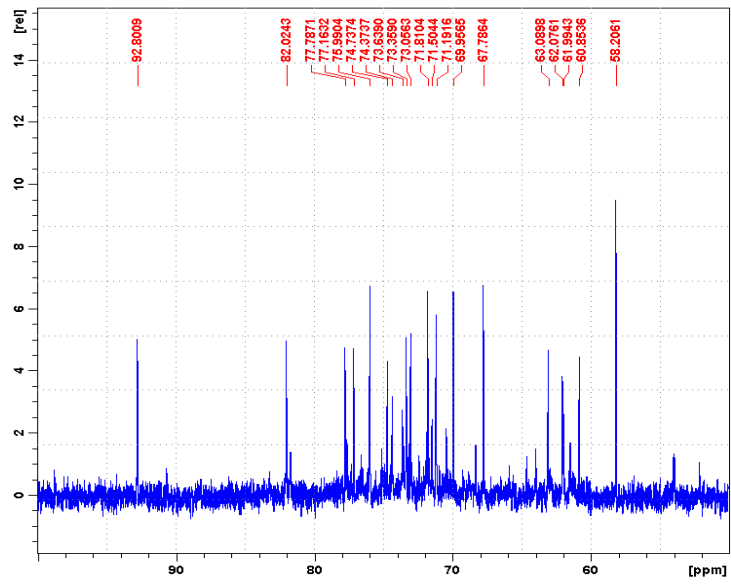
Химические сдвиги сигналов спектров ЯМР водного и водно-спиртового экстрактов золотарника, соотнесенные с фундаментальными данными [16, 17], соответствуют литературным данным [20-22] о присутствии полифенолов, карбоновых кислот, сапонинов тритерпенового ряда, разнообразных ароматических структур.

Таким образом, очевидная более высокая информативность спектров ЯМР ^{13}C водно-спиртовых экстрактов позволяет рекомендовать использовать для паспортной идентификации сырья и лекарственных форм на основе ЗК и БС набор химических сдвигов С-13.

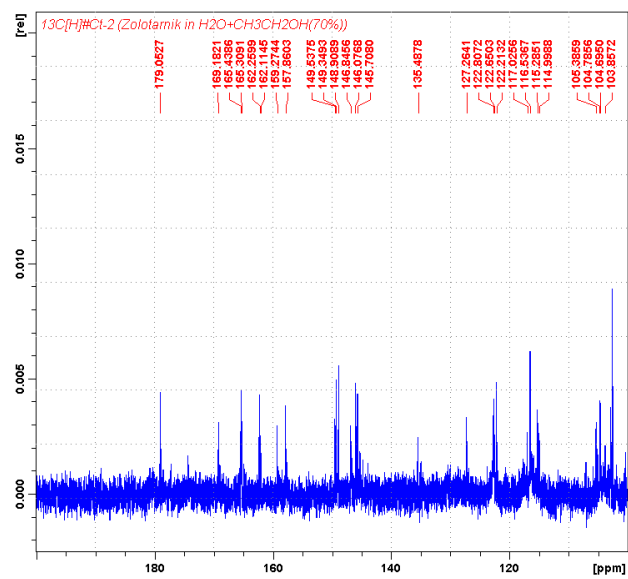
В то же время разнообразие уже известных видов биологической активности золотарника и борщевика все еще не соответствует имеющейся информации об их химическом составе. В этой связи на следующем этапе нашей работы мы предполагаем изучить спектры ЯМР экстрактов ЗК и БС на ядрах изотопа ^{31}P .

A





Б



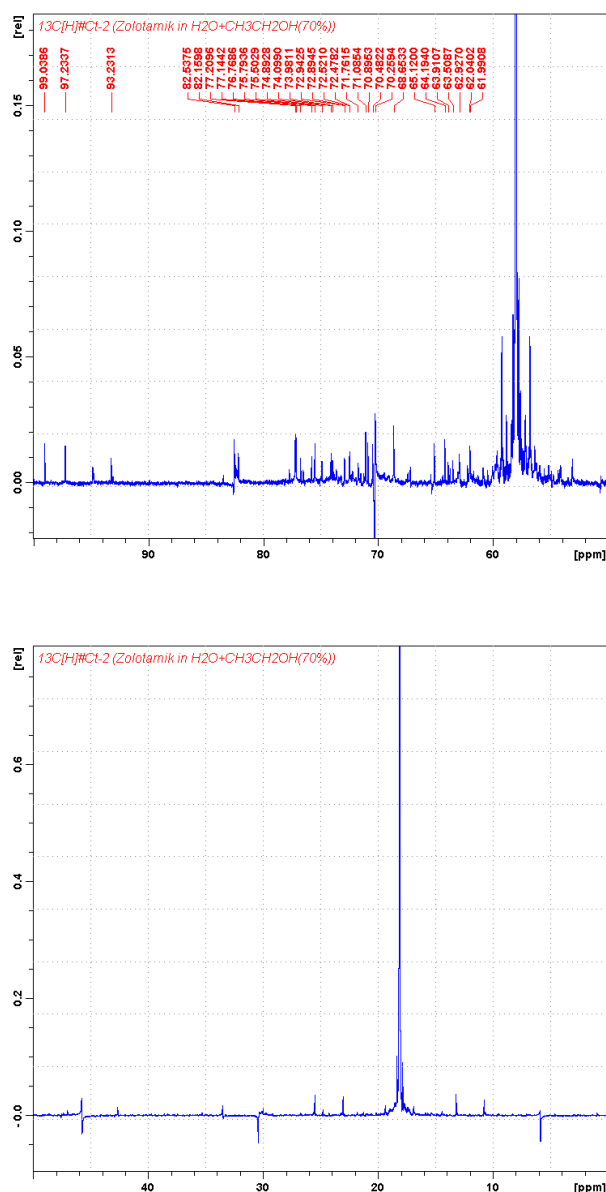


Рис. 5. Растянутые спектры ЯМР ^{13}C с широкополосным подавлением протонов экстрактов ЗК: А – водный, Б – водно-спиртовой. Отнесение диапазонов I, II и III в тексте
 Fig. 5. Stretched ^{13}C NMR spectra with broadband proton suppression of SC extracts: A – water, B – hydroalcoholic. Assignment of ranges I, II and III in the text

Заключение. Экспериментально подтверждено, что спектры ЯМР ^{13}C водно-спиртовых экстрактов золотарника канадского и борщевика Сосновского обладают высокой информативностью, что позволяет использовать набор химических сдвигов С-13 для паспортной идентификации сырья и лекарственных форм на его основе.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Павлова Л. В. Экстракционно-хроматографическое определение физиологически-активных компонентов цветов «ромашки аптечной» и листьев «эвкалипта прутовидного»: дис. ... канд. хим. наук. Самара, 2015. 176 с.
2. European Pharmacopoeia 6.0. Nordlingen. 2007–2011.
3. British Pharmacopoeia. London, 2009. Vol. 1.
4. Liz R., Vigil S. V. G., Goulart S., Moritz M. I. The anti-inflammatory modulatory role of *Solidago chinensis* Meyen in the murine model of the air pouch // *Pharm. Pharmacol.* 2008. Vol. 60, no 4. P. 515–542.
5. Сулейманова Ф. Ш., Нестерова О. В., Матюшин А. А. Исторический опыт и перспективы использования травы золотарника канадского (*Solidago canadensis* L. в медицине) // *Здоровье и образование в XXI веке.* 2017. Т.19, № 4. С. 142–149.
6. Черняк Д. М. Биологическая активность борщевика // *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2013. № 2. С. 70–72.
7. Юрлова Л. Ю., Черняк Д. М., Кутювая О. П. Фурукумарины *Heracleum sosnowskyi* и *Heracleum moellendorffii* // *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2013. № 2. С. 91–93.
8. Георгиевский В. П., Комиссаренко Н. Ф., Дмитрук С. Е. Биологически активные вещества лекарственных растений. «Наука» - Новосибирск. 1990. 336 с.
9. Антипина Г. С., Маганов И. А., Платонова Е. А., Фалин А. Ю. Борщевик Сосновского (*Heracleum sosnowskyi* Manden.) в Ботаническом саду ПетрГУ // *Hortus botanicus.* 2017. № 12. С. 345–351.
10. Ткаченко К. Г. Борщевики (род *Heracleum* L.): pro et contra // *Биосфера.* 2015. Т. 7, № 2. С. 209–216.
11. Иванова Т. А., Матвеева Т. Н., Чантурия В. А., Иванова Е. Н. Особенности состава многокомпонентных экстрактов борщевика и его влияние на флотационные свойства золотосодержащих сульфидов // *Обогащение полезных ископаемых.* 2015. № 4. С. 151–157.
12. Васильев В. Г. Контроль качества лекарственных средств и объектов растительного происхождения методом спектроскопии ЯМР ^1H без использования стандартных образцов: дис. ... канд. хим. наук. Москва, 2018. 177 с.
13. Нестерова О. В., Сулейманова Ф. Ш., Прокопов А. А., Привалов В. И. Предварительное изучение экстрактов золотарника методом ^{13}C ЯМР-спектроскопии // *Фармацевтический анализ и контроль качества лекарственных средств.* 2018. Т. 22, № 4. С. 9–13.
14. Моисеев С.В., Крылов В.И., Кузьмина Н.Е., Яшкир В.А., Меркулов В.А. Использование метода ЯМР-спектроскопии в фармакопейном анализе / *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2016. № 2, С. 53–57.
15. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания. ОФС.1.2.1.1.0007.15. «Спектроскопия ядерного магнитного резонанса». Том 1. М.: 2018. С. 784–795.
16. Воловенко Ю.М., Карцев В.Г., Комаров И.В., Туров А.В., Хиля В.П. Спектроскопия ядерного магнитного резонанса для химиков. МБФНП (ICSPF), М., 2011. 704 с.
17. Сильверстейн Р., Вебстер Ф., Кимл Д. Спектрометрическая идентификация органических соединений». БИНОМ. Лаборатория знаний, М., 2012. 557 с.
18. Luz Raphael F., Vieira Ivo J. C., Braz-Filho Raimundo, Moreira Vinicius F. ^{13}C -NMR Data from Coumarins from Moraceae Family // *American Journal of Analytical Chemistry.* 2015. no. 6. P. 851–866.
19. ACD/CNMR DB (v.6.12).
20. Федотова В. В., Челомбитько В. А. Виды рода золотарник (*Solidago*): значение для медицинской практики, перспективы изучения // *Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация.* 2012. Т. 135, № 16, вып. 19. С. 136–145.
21. Apati P., Szentmihalyi K., Kristo Sz. T., Papp I., Vinkler P., Szoke E., Kery A. Herbal remedies of *Solidago* – correlation of phytochemical characteristics and antioxidative properties // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.* 2003. Vol. 32, no 4–5. P. 1045–1053.
22. Apati P., Szentmihalyi K., Balazs A., Baumann D., Hamburger M., Kristo T. Sz., Szoke E., Kery A. HPLC Analysis of the flavonoids in pharmaceutical preparations from Canadian goldenrod (*Solidago canadensis*) // *Chromatographia Supplement.* 2002. Vol. 56. P. 65–68.

References

1. Pavlova L. V. Extraction-chromatographic determination of physiologically active components of flowers of "chamomile pharmacy" and leaves of "eucalyptus prutovidnogo". Thesis of Candidate of Chemical Sciences. Samara; 2015, 176 p. (In Russ.).
2. European Pharmacopoeia 6.0 – Nordlingen. 2007–2011.
3. British Pharmacopoeia. London, 2009. Vol. 1.
4. Liz R., Vigil S. V. G., Goulart S., Moritz M. I. The anti-inflammatory modulatory role of *Solidago chinensis* Meyen in the murine model of the air pouch. *Pharm. Pharmacol.* 2008; 60 (4): 515–542. doi: 10.1211/jpp.60.4.0015.
5. Suleymanova F. Sh., Nesterova O. V., Matyushin A. A. Historical experience and prospects of using Canadian goldenrod grass (*Solidago canadensis* D. in medicine). *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke = Health and education in the XXI century.* 2017; 19 (4). 142–149. (In Russ.).
6. Chernyak D. M. Biological activity of *Heracleum*. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal.* 2013; 2: 70–72. (In Russ.).
7. Yurlova L. Yu., Chernyak D. M., Kutovaya O. P. Furocoumarins *Heracleum sosnowskyi* and *Heracleum moellendorffii*. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal.* 2013; 2: 91–93. (In Russ.).
8. Georgievskiy V. P., Komissarenko N. F., Dmitruk S. E. Biologically active substances of medicinal plants. *Novosibirsk : «Nauka»; 1990, 336 p. (In Russ.).*
9. Antipina G. S., Maganov I. A., Platonova E. A., Falin A. Yu. *Heracleum sosnowskyi* (*Heracleum sosnowskyi* Manden.) in the Botanical Garden of PetrusSU. *Hortus botanicus.* 2017; 12: 345–351. (In Russ.).
10. Tkachenko K. G. Hogweeds (genus *Heracleum* L): pro et contra. *Biosfera = Biosphere.* 2015; 7 (2): 209–216. (In Russ.).
11. Ivanova T. A., Matveeva T. N., Chanturiya V. A., Ivanova E. N. Features of the composition of multicomponent extracts of hogweed and its effect on the flotation properties of gold-containing sulfides. *Obogashchenie poleznykh iskopaemykh = Mineral enrichment.* 2015; 4: 151–157. (In Russ.).
12. Vasil'ev V. G. Quality control of medicinal products and objects of plant origin by ¹H NMR spectroscopy without the use of standard samples. Thesis of Candidate of Chemical Sciences. Moscow; 2018. 177 p. (In Russ.).
13. Nesterova O. V., Suleymanova F. Sh., Prokopov A. A., Privalov V. I. Preliminary study of goldenrod extracts by ¹³C NMR spectroscopy. *Farmatsevticheskiy analiz i kontrol' kachestva lekarstvennykh sredstv = Pharmaceutical analysis and quality control of medicines.* 2018; 22 (4): 9–13. (In Russ.).
14. Moiseev S. V., Krylov V. I., Kuzmina N. E., Yashkir V. A., Merkulov V. A. The use of NMR-spectroscopy in pharmacopoeial analysis. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products.* 2016; 2 : 53–57. (In Russ.)
15. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV edition. OFS.1.2.1.1.0007.15. "Nuclear magnetic resonance spectroscopy". Moscow; 2018; Volume 1: 784–795. (In Russ.).
16. Volovenko Yu. M., Kartsev V. G., Komarov I. V., Turov A. V., Khilya V. P. Nuclear magnetic resonance spectroscopy for chemists. Moscow : MBFNP (ICSPF); 2011, 704 p. (In Russ.).
17. Sil'verstejn R., Vebster F., Kiml D. Спектрометрическая идентификация органических соединений. Moscow : BINOM. Laboratory of Knowledge; 2012, 557 p. (In Russ.).
18. Luz Raphael F., Vieira Ivo J. C., Braz-Filho Raimundo, Moreira Vinicius F. ¹³C-NMR Data from Coumarins from Moraceae Family. *American Journal of Analytical Chemistry.* 2015; 6: 851–866. doi: 10.4236/ajac.2015.611081.
19. ACD/CNMR DB (v.6.12).
20. Fedotova V. V., Chelombit'ko V. A. Species of the genus goldenrod (*Solidago*): significance for medical practice, prospects for study. *Scientific bulletin of BelSU. Ser. Medicine. Pharmacy;* 2012: 135 (16), release19: 136–145. (In Russ.).
21. Apati P., Szentmihalyi K., Kristo Sz.T., Papp I., Vinkler P., Szoke E., Kery A. Herbal remedies of *Solidago* – correlation of phytochemical characteristics and antioxidative properties. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.* 2003; 32 (4-5): 1045–1053. doi: 10.1016/s0731-7085(03)00207-3.
22. Apati P., Szentmihalyi K., Balazs A., Baumann D., Hamburger M., Kristo T. Sz., Szoke E., Kery A. HPLC Analysis of the flavonoids in pharmaceutical preparations from Canadian goldenrod (*Solidago canadensis*). *Chromatographia Supplement.* 2002; 56: 65–68. doi: 10.1007/BF02494115.

Информация об авторах

А.А. Прокопов, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой общей и биоорганической химии, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Заслуженный работник здравоохранения РФ, ведущий научный сотрудник, Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, действительный член Академии инженерных наук им. А.М. Прохорова, г. Москва, Россия. e-mail: pral@mail.ru.

O.V. Nesterova, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой химии, Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Заслуженный работник здравоохранения РФ, г. Москва, Россия. e-mail: nesterova_o_v@staff.sechenov.ru

Information about the authors

A.A. Prokopov, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Head of the Department, Moscow State University of Medicine and Dentistry A.I. Evdokimova, Honored Worker of Healthcare of the Russian Federation, Leading Researcher, Institute of General and Inorganic Chemistry. N.S. Kurnakov RAS, full member of the Academy of Engineering Sciences. A.M. Prokhorov, Moscow, Russia. e-mail: pral@mail.ru

O.V. Nesterova, Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Head of the Department of Chemistry, First Moscow State Medical University. THEM. Sechenov, Honored Health Worker of the Russian Federation, Moscow, Russia, e-mail: nesterova_o_v@staff.sechenov.ru.*

* Статья поступила в редакцию 15.07.2022; одобрена после рецензирования 24.11.2022; принята к публикации 07.12.2022.

The article was submitted 15.07.2022; approved after reviewing 24.11.2022; accepted for publication 07.12.2022

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Научная статья

УДК 615.322

doi: 10.48612/agmu/2022.3.4.49.55

3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия
(фармацевтические науки)

**КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СУММЫ КАРОТИНОИДОВ
В РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ SCUTELLARIA BAICALENSIS GEORGI И
SCUTELLARIA GALERICULATA L.**

*Валерия Валерьевна Уранова¹, Ольга Владимировна Близняк¹, Наталья Аркадьевна Ломтева²,
Марина Владимировна Мажитова¹, Дмитрий Давидович Теплый²

¹Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

²Астраханский государственный университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Введение. На сегодняшний день изучение каротиноидов является одним из перспективных направлений в медицинской науке. Интерес к данной группе биологически активных веществ основан на выявленных возможностях их применения в лечении и профилактике широкого спектра заболеваний. Основной механизм действия каротиноидов основан на защите мембраны клеток от воздействия на них свободных радикалов и активных форм кислорода. Богатым источником каротиноидов является растительная пища, в том числе растительное сырье. Поэтому поиск новых растительных источников каротиноидов является одной из первостепенных задач современной медицины. Одними из приоритетных растений для изучения являются *Scutellaria baicalensis Georgi* и *Scutellaria galericulata L.*, произрастающие на территории Астраханской области. **Целью исследования** явилось проведение количественного определения суммы каротиноидов в растительном сырье *Scutellaria baicalensis Georgi* и *Scutellaria galericulata L.* **Материалы и методы исследования.** Объектом для анализа послужило растительное сырье (надземная часть) *Scutellaria baicalensis Georgi* и *Scutellaria galericulata L.*, собранное и заготовленное на территории Астраханской области в сентябре 2019 и 2020 гг. Определение показателей качества и содержания каротиноидов было выполнено согласно требованиям общих фармакопейных и фармакопейных статей Государственной фармакопеи XIV издания. **Результаты исследования.** Определено суммарное содержание каротиноидов нескольких представителей семейства Яснотковых, заготовленные в разные года. Было установлено, что наибольшее содержание каротиноидов характерно для *Scutellaria baicalensis Georgi* (40,16 мг%) в надземной части, заготовленной в 2020 году. **Заключение.** Данные, полученные в ходе исследования, могут быть использованы в качестве обоснования использования данного растительного сырья в качестве источника каротиноидов.

Ключевые слова: каротиноиды, биологически активные вещества, пигмент, биологически активная добавка, ксантофиллы, α и β -каротин, ретинол, растительное сырье, *Scutellaria baicalensis Georgi*, *Scutellaria galericulata L.*

Для цитирования: Уранова В.В., Близняк О.В., Ломтева Н.А., Мажитова М.В., Теплый Д.Д. Количественное определение суммы каротиноидов в растительном сырье *Scutellaria baicalensis Georgi* и *Scutellaria galericulata L.* // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2022. Т. 3, № 4. С.49–55. doi: 10.48612/agmu/2022.3.4.49.55

ORIGINAL RESEARCH

Original article

**QUANTITATIVE DETERMINATION OF TOTAL CAROTENOIDS IN PLANT RAW
MATERIALS SCUTELLARIA BAICALENSIS GEORGI
AND SCUTELLARIA GALERICULATA L.**

* © Уранова В.В., Близняк О.В., Ломтева Н.А., Мажитова М.В., Теплый Д.Д., 2022

Valeria V. Uranova¹, Olga V. Bliznyak¹, Natalia A. Lomteva², Marina V. Mazhitova¹, Dmitry D. Teplyy²

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Astrakhan State University, Astrakhan, Russia

Abstract. Introduction. Today, the study of carotenoids is one of the promising areas in medical science. Interest in this group of biologically active substances is based on the identified possibilities of their use in the treatment and prevention of a wide range of diseases. The main mechanism of action of carotenoids is based on the protection of the cell membrane from exposure to free radicals and reactive oxygen species. A rich source of carotenoids is plant foods, including plant raw materials. Therefore, the search for new plant sources of carotenoids is one of the primary tasks of modern medicine. Some of the priority plants for study are *Scutellaria baicalensis* Georgi and *Scutellaria galericulata* L., growing in the Astrakhan region. The purpose of the study was to quantify the sum of carotenoids in the plant raw materials *Scutellaria baicalensis* Georgi and *Scutellaria galericulata* L. **Research materials and methods.** The object for analysis was the plant raw materials (aboveground part) *Scutellaria baicalensis* Georgi and *Scutellaria galericulata* L., collected and prepared in the Astrakhan region in September 2019 and 2020. The determination of quality and carotenoid content indicators was carried out in accordance with the requirements of the general pharmacopoeial and pharmacopoeial articles of the State Pharmacopoeia of the XIV edition. **Study results.** The total content of carotenoids of several representatives of the Yasnotkovs family, prepared in different years, was determined. It was found that the highest carotenoid content is typical for *Scutellaria baicalensis* Georgi (40.16 mg%) in the aboveground part harvested in 2020. **Conclusion.** The data obtained during the study can be used as a justification for the use of this vegetable raw material as a source of carotenoids.

Key words: carotenoids, biologically active substances, pigment, biologically active additive, xanthophylls, α and β -carotene, retinol, plant raw materials, *Scutellaria baicalensis* Georgi, *Scutellaria galericulata* L.

For citation: Uranova V.V., Bliznyak O.V., Lomteva N.A., Mazhitova M.V., Teplyy D.D. Quantitative determination of the amount of carotenoids in plant raw materials of *Scutellaria baicalensis* Georgi and *Scutellaria galericulata* L. Caspian Journal of Medicine and Pharmacy. 2022; 3 (4). P. 49–55. doi: 10.48612/agmu/2022.3.4.49.55 (In Russ).

Введение. Каротиноиды представляют собой биологически активные соединения, относящиеся к группе природных пигментов, синтезирующихся как в прокариотических, так и в эукариотических клетках. Они оказывают существенное влияние на структурную организацию фотосинтетических мембран и являются основой зрительных пигментов, реализующих базовые реакции цветоощущения [1]. Использование каротиноидов в фармацевтической и парафармацевтической практике является основой для производства природных красителей, биологически активных добавок (БАД), парфюмерной и косметической продукции [2].

Существует большое разнообразие каротиноидов, которые включают в себя две основные группы структурно близких веществ: каротины и ксантофиллы. Основным представителем каротинов является β -каротин, а ксантофиллов – разнообразные группы окисленных каротинов [3]. Особый интерес представляют различные модификации данных компонентов, поскольку именно они определяют специфичность синтеза и функционирование отдельных молекул каротиноидов. Например, известно, что β -каротин содержится у бактерий, грибов и большинства фотосинтезирующих организмов, в то время как α -каротин будет синтезироваться в хлоропластах водорослей и высших растений, имеющих две фотосистемы [4]. Именно поэтому проведение исследований, направленных на специфическое изучение схемы синтеза каротиноидов и локализации их отдельных групп в растительном сырье, является актуальным направлением современной медицинской науки [5].

Обзор литературы. Богатым источником каротиноидов является растительная пища, в том числе растительное сырье, которое содержит в своем составе разнообразные группы ксантофиллов, являющихся основными функциональными центрами ненасыщенных углеводов и их кислородсодержащих производных. Согласно литературным данным растения семейства Яснотковых (Lamiaceae) обладают богатым химическим составом и широким диапазоном биологической активности. Приоритетными растениями для изучения являются Шлемник байкальский (*Scutellaria baicalensis* Georgi) и Шлемник обыкновенный (*Scutellaria galericulata* L.), которые, как и все эукариоты, обладающие оксигенным фотосинтезом, накапливают каротиноиды в основном в

надземной части [6]. Кроме того, современные исследования каротинов и ксантофиллов виолаксантинового цикла доказали, что они обладают антиоксидантной активностью и участвуют в образовании пигмент-белкового комплекса фотосистем I и II [7].

Большинство каротиноидов обладает специфическим терпеноидным строением, углеродный скелет которых построен из восьми единиц изопентенилдифосфата. Основополагающую роль в биосинтезе и определении стабильности молекулы каротиноида играет его изомерная структура. В природе представители данного класса биологически активных соединений представлены как в цис-, так и в транс-форме. При этом цис-изомеры являются наиболее нестабильными, что приводит к образованию смеси изомеров, благодаря действию фотосенсибилизаторов. Более стабильные транс-изомеры имеют высокую оптическую плотность и точку плавления. Представленные характеристики позволяют определить влияние конфигурации молекул на биосинтез и локализацию каротиноидов [8].

Согласно литературным данным биохимический процесс образования каротиноидов в сырье *Scutellaria baicalensis Georgi* и *Scutellaria galericulata L.*, протекает по двум альтернативным путям биосинтеза, предполагающим разные исходные метаболиты, при этом этапы остаются неизменными. Образование каротиноидов может протекать по ацетатно-мевалонатному пути, образуя изопентенилдифосфат (ИПДФ) и диметилаллилдифосфат (ДМАДФ), и по глицеральдегидфосфат-пируватному пути, способствуя формированию гидроксиэтилтиаминадифосфата и глицеральдегид-3-фосфата [9]. К основным этапам образования каротиноидов в растительной клетке относят: синтез изопреноидов, формирование дитерпенов, синтез фитоина, дегидрирование, циклизация и гидроксильрование. Так образуются циклические ксантофиллы высших растений [10].

Наиболее важными циклическими производными каротиноидов для человека являются β -каротин (рис. 1), α -каротин (рис. 2) и криптоксантин (рис. 3), которые являются предшественниками витамина А, а также лютеин (рис. 4) и ликопин (рис. 5), обладающие выраженной антиоксидантной активностью, не являясь предшественниками витамина А [11].

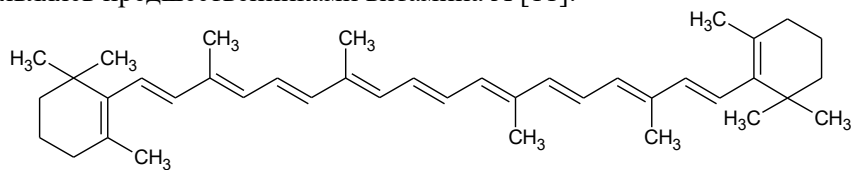


Рис. 1. Структурная формула β -каротина
Fig. 1. Structural formula of β -carotene

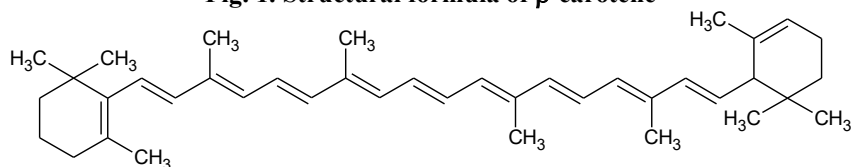


Рис. 2. Структурная формула α -каротина
Fig. 2. Structural formula of α -carotene

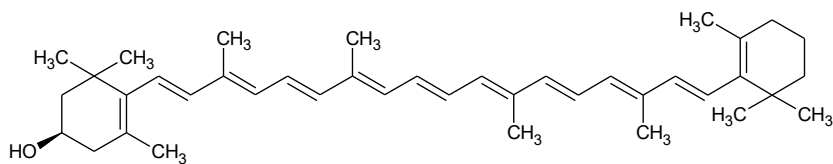


Рис. 3. Структурная формула криптоксантина
Fig. 3. Structural formula of cryptoxanthin

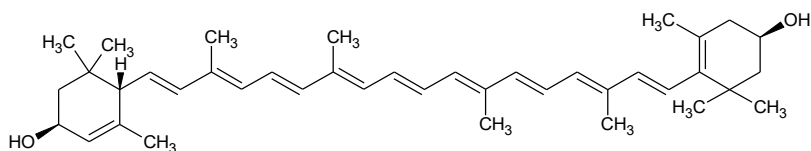


Рис. 4. Структурная формула лютеина
Fig. 4. Structural formula of lutein

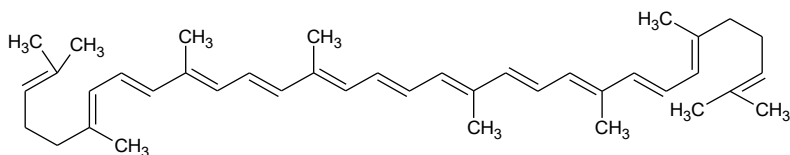


Рис. 5. Структурная формула ликопина
Fig. 5. Structural formula of lycopene

При недостатке каротиноидов в организме человека страдает темновая адаптация сетчатки, что влечет за собой развитие гемералопии. Без 11-цис-ретинала и опсина разрушаются наружные сегменты палочек. Зрение восстанавливается только через несколько недель систематического приема каротиноидов, а в частности, ретинола. Также он участвует в синтезе прогестерона и других стероидов, сперматогенезе, ослабляет эффекты тиреоидных гормонов. Кроме того, ретинол оказывает противоопухолевое действие при эпителиальных и мезенхимных опухолях легких, мочевого пузыря, молочных желез и кожи, слабее подавляет метастазирование. Он усиливает дифференцировку опухолевых клеток в морфологически зрелые клетки. Ослабляя связи между опухолевыми клетками, он тормозит перенос маннозы на гликопротеины клеточных мембран, нарушая их межклеточное взаимодействие. Немаловажным является эффект усиления противоинфекционного иммунитета, который приводит к усилению фагоцитоза, синтеза антител, интерферонов, лизоцима и секреторного иммуноглобулина А [1, 2, 3, 12].

Представленные фармакологические эффекты использования каротиноидов в медицинской практике определяют необходимость постоянного мониторинга содержания данных веществ в рационе человека. Поскольку данные вещества приобретают активную форму в организме человека, но не синтезируются в нем, то их поступление должно коррелироваться разнообразным питанием, либо применением БАД к пище, содержащих поливитаминный комплекс [3, 11].

Одной из самых распространенных и удобных лекарственных форм, полученных из растительного сырья, являются экстракты. В медицинской практике они применяются как самостоятельные лекарственные препараты, так и для проведения комплексной терапии при лечении различных заболеваний. Поэтому перспективным направлением является получение экстракта из растительного сырья *Scutellaria baicalensis Georgi* и *Scutellaria galericulata L.*, поскольку богатый химический состав данного растения включает в себя широкий спектр БАВ, в том числе и каротиноиды [9, 10, 13].

Цель: провести количественное определение суммы каротиноидов в растительном сырье (надземной части) *Scutellaria baicalensis Georgi* и *Scutellaria galericulata L.*

Материалы и методы исследования. Объектом для анализа послужило растительное сырье (надземная часть) *Scutellaria baicalensis Georgi* и *Scutellaria galericulata L.*, собранное и заготовленное на территории Астраханской области по требованиям ОФС.1.5.1.0001.15 «Лекарственное растительное сырье». Сбор осуществлялся в начале сентября 2019 и 2020 годов. Сушили сырье в хорошо вентилируемом помещении без попадания солнечных лучей по условиям общей фармакопейной статьи (ОФС) 1.5.1.0001.15 «Лекарственное растительное сырье». Заготовленное сырье хранили, следуя рекомендациям ОФС 1.1.0011.15 «Хранение лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов». Взятие проб для проведения анализов проводили, следуя этапам, указанным в ОФС.1.1.0005.15 «Отбор проб лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов». Показатель влажности определяли по способу отгонки гравиметрическим методом согласно методике, указанной в ОФС 1.5.3.0007.15 «Определение влажности лекарственного растительного сырья». Содержание общей золы и золы, нерастворимой в 10% хлороводородной кислоте находили согласно ОФС.1.2.2.2.0013.15 «Зола общая» и 1.5.3.0005.15 «Зола, нерастворимая в хлороводородной кислоте» гравиметрическим методом по способу термогравиметрии. Количественное определение каротиноидов в мг% определяли спектрофотометрическим методом по методике, представленной фармакопейной статьёй (ФС) 2.5.0106.18 «Шиповника плоды» [14]. Статистическая обработка было проведена согласно функциональным возможностям программного пакета «Statistica 10».

Результаты исследования и их обсуждения. Авторами работы была поставлена задача определить, насколько целесообразно использовать сырье *Scutellaria baicalensis Georgi* и *Scutellaria galericulata L.* в медицинской практике с целью улучшения показателей содержания каротиноидов. Для этого было проведено исследование, результаты которого могут быть использованы в дальнейшем изучении комплексного химического состава Шлемника обыкновенного и Шлемника байкальского и его активного применения в фармацевтической и медицинской практиках.

Наряду с определением содержания каротиноидов в надземной части *Scutellaria baicalensis Georgi* и *Scutellaria galericulata L.* получали ряд показателей, которые характеризуют качество растительного сырья: влажность (W , %), зола общая (X , %) и нерастворимая в хлористоводородной кислоте (X_{HCl} , %). Показатели определяли в лабораторных условиях в пяти повторениях. Результаты исследований представлены в таблице 1.

Таблица 1. Основные показатели растительного сырья *Scutellaria baicalensis Georgi* и *Scutellaria galericulata L.*
Table 1. The main indicators of plant raw materials *Scutellaria baicalensis Georgi* and *Scutellaria galericulata L.*

Растение	Год сбора	W , %	(X) , %	(X_{HCl}) , %
<i>Scutellaria baicalensis Georgi</i>	2019	8,58±0,44	6,29±0,27	1,97±0,17
	2020	9,16±0,51	5,97±0,33	1,89±0,14
<i>Scutellaria galericulata L.</i>	2019	7,22±0,36	7,01±0,40	1,14±0,09
	2020	6,87±0,47	5,55±0,38	1,77±0,11

Содержание каротиноидов (X_k мг%) в надземной части *Scutellaria baicalensis Georgi* и *Scutellaria galericulata L.*, представлено в таблице 2.

Таблица 2. Содержание каротиноидов в надземной части *Scutellaria baicalensis Georgi* и *Scutellaria galericulata L.*

Table 2. The content of carotenoids in the aerial parts of *Scutellaria baicalensis Georgi* and *Scutellaria galericulata L.*

Растение	Год сбора	(X_k) мг%
<i>Scutellaria baicalensis Georgi</i>	2019	35,08±1,59
	2020	40,16±1,71
<i>Scutellaria galericulata L.</i>	2019	31,76±1,37
	2020	38,47±1,55

Исходя из данных таблицы 1, можно сделать вывод о некоторых показателях качества, изучаемого растительного сырья (надземной части) *Scutellaria baicalensis Georgi* и *Scutellaria galericulata L.* Показатель влажности надземной части лежит в пределах от 6,87 до 9,16 %, что соответствует требованиям Государственной Фармакопеи (ГФ) (не более 14%). Содержание общей золы варьируется в интервале 5,55 - 7,01% (не более 12%) и золы, нерастворимой в 10% хлороводородной кислоте 1,14 – 1,97% (не более 3%), также отвечают условиям нормативной документации.

Результаты количественного определения содержания каротиноидов в надземной части *Scutellaria baicalensis Georgi* и *Scutellaria galericulata L.* свидетельствуют о их достаточном наличии (мг%). Согласно полученным данным интервал содержания составляет 31,76 - 40,16 мг%. Максимальное количество каротиноидов определено в растительном сырье *Scutellaria baicalensis Georgi*, что соответствует 40,16 мг% в надземной части, заготовленной в 2020 году.

Вывод. Результаты исследования, представленные в таблице 2 позволяют сделать вывод о том, что в качестве источника каротиноидов возможно применение растительного сырья *Scutellaria baicalensis Georgi* и *Scutellaria galericulata L.* Кроме того, данные растения могут быть востребованными для применения в медицинской практике, благодаря их разнообразному химическому составу. Определение содержания каротиноидов и полученные результаты применимы в качестве информационного поля для дальнейшего изучения различных фракций, полученных из растительного сырья *Scutellaria baicalensis Georgi* и *Scutellaria galericulata L.* Кроме того, возможно изучение применения изучаемого экстракта наравне с синтетическими препаратами, обладающими более сильными фармакологическими эффектами.

Заключение. Исходя из полученных результатов, можем сделать вывод о том, что растительное сырье (надземная часть) *Scutellaria baicalensis Georgi* и *Scutellaria galericulata L.* является источником каротиноидов. Данные, полученные опытным путем, представляют не только научный интерес, но и имеют практическое значение для нутрициологии и фармации, что позволяет наметить перспективу дальнейшего изучения растительного сырья *Scutellaria baicalensis Georgi* и *Scutellaria galericulata L.*, как объекта для создания БАД, обогащенной каротиноидами.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Staruhina A. O., Popova A. S., Zaitsev V. G. The Quantification of Chlorophylls and Carotenoids in the Same Sample of an Individual Condition Assessment of Agricultural Plant's Seedlings // Научно-агрономический журнал. 2021. № 2(113). P. 18-22.

2. Смоликова Г. Н., Медведев С. С. Каротиноиды семян: синтез, разнообразие и функции // Физиология растений. 2015. Т. 62. № 1. С. 3.

3. Колдаев В. М., Кропотов А. В. Каротиноиды в практической медицине // Тихоокеанский медицинский журнал. 2022. № 1(87). С. 65-71.

4. Абдуллина Р. Г., Денисова С. Г., Пупыкина К. А., Шигапов З. Х. Содержание каротиноидов в плодах некоторых представителей рода *Sorbus L.* При интродукции // Химия растительного сырья. 2020. № 1. С. 229-235.

5. Ивахнов А. Д., Скребец Т. Э., Боголицын К. Г. Сверхкритическая флюидная экстракция хлорофиллов и каротиноидов *Laminaria digitata* // Химия растительного сырья. 2014. № 4. С. 177-182.

6. Чирикова Н. К., Оленников Д. Н., Танхаева Л. М. Определение количественного содержания флавоноидов в надземной части шлемника байкальского (*Scutellaria Baicalensis Georgi*) // Химия растительного сырья. 2009. № 4. С. 99-105.

7. Оленников Д. Н., Чирикова Н. К., Танхаева Л. М. Фенольные соединения шлемника байкальского (*Scutellaria Baicalensis Georgi*) // Химия растительного сырья. 2009. № 4. С. 89-98.

8. Маслова Т. Г., Марковская Е. Ф., Слемнев Н. Н. Функции каротиноидов в листьях высших растений (обзор) // Журнал общей биологии. 2020. Т. 81. № 4. С. 297-310.

9. Дудецкая Н. А., Теслов Л. С., Анисимова Н. А. Флавоноидный состав видов рода *Scutellaria (Lamiaceae)* флоры России // Растительные ресурсы. 2010. Т. 46. № 2. С. 159-174.

10. Дудецкая Н. А., Теслов Л. С., Сипкина Н. Ю. Состав и содержание фенольных соединений в надземной части *Scutellaria galericulata (Lamiaceae)* // Растительные ресурсы. 2011. Т. 47. № 4. С. 95-104.

11. Кузнецова, Т. А. Никитина М. С., Севастьянова А. Д. Направленное культивирование *Chlorella sorokiniana* с целью увеличения синтеза каротиноидов // Вестник Воронежского государственного университета инженерных технологий. 2019. Т. 81. № 4(82). С. 34-39.

12. Дейнека В. И., Буржинская Т. Г., Дейнека Л. А., Блинова И. П. Определение каротиноидов плодов томатов различной окраски // Журнал аналитической химии. 2021. Т. 76. № 2. С. 135-142.

13. Тринеева О. В., Сливкин А. И., Сафонова Е. Ф. Определение гидроксикоричных кислот, каротиноидов и хлорофилла в листьях крапивы двудомной (*Urtica dioica L.*) // Химия растительного сырья. 2015. № 3. С. 105-110.

14. Государственная фармакопея XIV издание. – 2018. – Режим доступа: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>, свободный (дата обращения 25.09.2022).

References

1. Staruhina A. O., Popova A. S., Zaitsev V. G. The Quantification of Chlorophylls and Carotenoids in the Same Sample of an Individual Condition Assessment of Agricultural Plant's Seedlings // Nauchno-agronomicheskij zhurnal. 2021;2(113):18-22.

2. Smolikova G. N., Medvedev S. S. Seed carotenoids: synthesis, diversity and functions // Plant Physiology. 2015;62(1):3. (In Russ.).

3. Koldaev V. M., Kropotov A. V. Carotenoids in practical medicine // Pacific Medical Journal. 2022;1(87):65-71. (In Russ.).

4. Abdullina R. G., Denisova S. G., Pupy`kina K. A., Shigapov Z. X. The content of carotenoids in the fruits of some representatives of the genus *Sorbus L.* During introduction // Chemistry of plant raw materials. 2020; 1: 229-235. (In Russ.).

5. Ivaxnov A. D., Skrebecz T. E., Bogolicyn K. G. Supercritical fluid extraction of chlorophylls and carotenoids of *Laminaria digitata* // Chemistry of plant raw materials. 2014; 4: 177-182. (In Russ.).
6. Chirikova N. K., Olenikov D. N., Tanxaeva L. M. Determination of the quantitative content of flavonoids in the aerial part of the Baikal skullcap (*Scutellaria Baicalensis* Georgi) // Chemistry of plant raw materials. 2009; 4: 99-105. (In Russ.).
7. Olenikov D. N., Chirikova N. K., Tanxaeva L. M. Phenolic compounds of the Baikal skullcap (*Scutellaria Baicalensis* Georgi) // Chemistry of plant raw materials. 2009; 4: 89-98. (In Russ.).
8. Maslova T. G., Markovskaya E. F., Slemnev N. N. Functions of carotenoids in the leaves of higher plants (review) // Journal of General Biology. 2020;81(4):297-310. (In Russ.).
9. Dudeczkaya N. A., Teslov L. S., Anisimova N. A. Flavonoid composition of species of the genus *Scutellaria* (Lamiaceae) of the Russian flora // Plant Resources. 2010. T. 46. № 2. S. 159-174. (In Russ.).
10. Dudeczkaya N. A., Teslov L. S., Sipkina N. Yu. Composition and content of phenolic compounds in the aerial part of *Scutellaria galericulata* (Lamiaceae) // Plant Resources. 2011;47(4):95-104. (In Russ.).
11. Kuznecova, T. A. Nikitina M. S., Sevast'yanova A. D. Directed cultivation of *Chlorella sorokiniana* to increase the synthesis of carotenoids // Bulletin of the Voronezh State University of Engineering Technologies. 2019;4(82):34-39. (In Russ.).
12. Dejneka V. I., Burzhinskaya T. G., Dejneka L. A., Blinova I. P. Determination of carotenoids in tomato fruits of various colors // Journal of Analytical Chemistry. 2021;76(2):135-142. (In Russ.).
13. Trineeva O. V., Slivkin A. I., Safonova E. F. Determination of hydroxycinnamic acids, carotenoids and chlorophyll in the leaves of nettle (*Urtica dioica* L.) // Chemistry of plant raw materials. 2015; 3: 105-110. (In Russ.).
14. State Pharmacopoeia XIV edition. - 2018. - Access mode: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>, free (accessed 25.09.2022). (In Russ.).

Информация об авторах

В.В. Уранова, ассистент кафедры химии фармацевтического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: fibi_cool@list.ru.

Н.А. Ломтева, доктор биологических наук, доцент, и. о. заведующего кафедрой физиологии, морфологии, генетики и биомедицины, Астраханский государственный университет им. В. Н. Татищева, Астрахань, Россия, e-mail: molecula01@yandex.ru.

О.В. Близняк, студентка IV курса фармацевтического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: olhabliznyak@yandex.ru.

М.В. Мажитова, доктор биологических наук, доцент, заведующий кафедрой химии фармацевтического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: marinamazhitova@yandex.ru.

Д.Д. Теплый, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Совместной лаборатории по исследованию роли апоптоза в формировании нейроэндокринной системы, Астраханский государственный университет им. В. Н. Татищева, Астрахань, Россия, e-mail: dima.teplyi@yandex.ru.

Information about the authors

V.V. Uranova, Assistant of Department of Chemistry of the Pharmaceutical Faculty, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: fibi_cool@list.ru.

N.A. Lomteva, Dr. Sc. (Biol.), Associate Professor, and. about. Head of the Department of Physiology, Morphology, Genetics and Biomedicine, Astrakhan State University. V. N. Tatishcheva, Astrakhan, Russia, e-mail: molecula01@yandex.ru.

O.V. Bliznyak, fourth-year student of the Faculty of Pharmacy, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: olhabliznyak@yandex.ru.

M.V. Mazhitova, Dr. Sc. (Biol.), Head of the Department of Chemistry of the Pharmaceutical Faculty, Associate Professor, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: marinamazhitova@yandex.ru.

D.D. Teplyi, Cand. Sci (Biol.), Senior Scientific Researcher, Joint Laboratory for the Study the Role of Apoptosis in the Formation of the Neuroendocrine System, Astrakhan State University. V. N. Tatishcheva, Astrakhan, Russia, e-mail: dima.teplyi@yandex.ru.*

* Статья поступила в редакцию 08.10.2022; одобрена после рецензирования 24.11.2022; принята к публикации 07.12.2022.

The article was submitted 08.10.2022; approved after reviewing 24.11.2022; accepted for publication 07.12.2022

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья
УДК 616.366-002-089: 616-082.4
doi: 10.48612/agmu/2022.3.4.56.62

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)
3.2.3. Общественное здоровье и организация
здравоохранения, социология медицины и история
медицины (медицинские науки)

**ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ И ОСТРЫЙ ХОЛЕЦИСТИТ ВО ВРЕМЯ
ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19**

*Ольга Александровна Ус¹, Станислав Игоревич Панин² Наталья Геннадьевна Чепурина²,
Алексей Борисович Полуосьмак², Олег Александрович Косивцов²,
Александр Евгеньевич Бубликов²

¹Многопрофильный медицинский центр клиника Сова, Волгоград, Россия

²Волгоградский Государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Цель исследования: провести сравнительную оценку результатов лечения больных с холециститом в доковидный период (2018-2019гг.) и в период пандемии COVID-19 (2020-2021 гг.). **Материалы и методы:** анализировали данные, включающие результаты хирургического лечения больных холециститом в частном многопрофильном стационаре г. Волгограда, выполняющем функцию стационаров 2-го уровня, в доковидный период 2018-2019 гг. и в период пандемии COVID-19. **Результаты:** полученные результаты в лечении больных с холециститом в частном стационаре, свидетельствуют об увеличении потока, как хронического, так и острого холецистита в период пандемии COVID-19, тенденции к увеличению послеоперационных осложнений в период пандемии COVID-19 не наблюдалось. Период стационарного лечения по сравнению с доковидным периодом уменьшился. **Заключение:** результаты лечения больных с холециститом в частном стационаре не противоречат таковым принципам обращений только в хирургические стационары государственной формы собственности, соблюдение клинических рекомендаций при остром холецистите, свидетельствующие в пользу ранней холецистэктомии, в первую очередь лапароскопической, что абсолютно снижает риски интраоперационных и послеоперационных осложнений, снижает сроки нахождения больных в стационаре, увеличивая оборот коек и доступность хирургической помощи населению, что немаловажно в период пандемии COVID-19, учитывая в том числе и риски заражения инфекцией.

Ключевые слова: холецистит, пандемия COVID-19, доковидный период, плановые операции, срочные операции, лапароскопическая холецистэктомия

Для цитирования: Ус О. А., Панин С. И., Чепурина Н. Г., Полуосьмак А. Б., Косивцов О. А., Бубликов А. Е. Желчнокаменная болезнь и острый холецистит во время пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2022. Т. 3, № 4. С. 56–62. doi: 10.48612/agmu/2022.3.4.56.62.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**CHOLELITHIASIS AND ACUTE CHOLECYSTITIS DURING THE PANDEMIC OF
THE NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19**

Olga A. Us¹, Stanislav I. Panin², Natalia G. Chepurina², Alexey B. Poluosmak², Oleg A. Kosivtsov²,
Alexander E. Bublikov²

¹Multidisciplinary Medical Center Sova Clinic Volgograd, Russia

²Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

* © Ус О. А., Панин С. И., Чепурина Н. Г., Полуосьмак А. Б., Косивцов О. А., Бубликов А. Е., 2022

Abstract. The purpose of the study: to conduct a comparative assessment of the results of treatment of patients with cholecystitis in the pre-epidemic period (2018-2019) and during the COVID-19 pandemic (2020-2021). **Materials and methods:** data were analyzed, including the results of surgical treatment of patients with cholecystitis in a private multidisciplinary hospital in Volgograd, performing the function of level 2 hospitals, in the pre-covid period 2018-2019 and during the COVID-19 pandemic. **Results:** the results obtained in the treatment of patients with cholecystitis in a private hospital indicate an increase in the flow of both chronic and acute cholecystitis during the COVID-19 pandemic, there was no tendency to increase postoperative complications during the COVID-19 pandemic. The period of inpatient treatment has decreased compared to the pre-hospital period. **Conclusion:** the results of treatment of patients with cholecystitis in a private hospital do not contradict those principles of appeals only to surgical hospitals of state ownership, compliance with clinical recommendations for acute cholecystitis, indicating in favor of early cholecystectomy, primarily laparoscopic, which absolutely reduces the risks of intraoperative and postoperative complications, reduces the length of stay of patients in hospital, increasing the turnover of beds and the availability of surgical care to the population, which is important during the COVID-19 pandemic, taking into account, among other things, the risks of infection.

Keywords: cholecystitis, COVID-19 pandemic, doskovidny period, planned operations, urgent operations, laparoscopic cholecystectomy

For citation: Us O. A., Panin S. I., Chepurina N. G., Poluos'mak A. B., Kosivtsov O. A., Bublikov A. E. Cholelithiasis and acute cholecystitis during the COVID-19 pandemic. Caspian Journal of Medicine and Pharmacy. 2022; 3 (4): 56–62. doi: 10.48612/agmu/2022.3.4.56.62 (In Russ.).

Введение. Система мирового здравоохранения в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID 19 (далее – COVID-19) испытывает колоссальную нагрузку [1, 2]. В связи с реструктуризацией и перепрофилированием больниц под инфекционные отделения встал вопрос оказания плановой и срочной стационарной хирургической помощи населению. Согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.03.2020 № 198н "О временном порядке организации работы медицинских организации в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19" оказание плановой хирургической помощи было приостановлено. Прием неотложных пациентов нес за собой риски инфицирования COVID-19, как госпитальных пациентов, так и медицинского персонала. В структуре хирургических заболеваний, болезни желчного пузыря занимают особое место. Лечение же острого холецистита в частном стационаре в период пандемии COVID-19 сопряжено с определенными рисками, как операционными, так и рисками инфицирования новой коронавирусной инфекцией. В каждом конкретном случае частота послеоперационных осложнений и летальности во время пандемии COVID-19 выше, чем в обычной допандемической практике. Лица в возрасте 70 лет и старше, экстренно и срочно прооперированные, подвергаются особенно высокому риску летального исхода, а также плановое хирургическое вмешательство может быть связано с более высокой, по сравнению с обычной практикой, летальностью [7, 9]. Поэтому во время пандемии COVID-19 следует рассматривать возможность и консервативного лечения острой хирургической патологии в некритических ситуациях [10].

На основании приказа МЗ РФ №513н от 29.05.2020 и согласно внутреннему приказу, в дополнение к общепринятому объему предоперационного лабораторного и инструментального обследования были добавлены следующие позиции: анализ респираторного образца на наличие РНК SARS CoV-2 (экспресс-тест), компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) в день госпитализации. На этапе стационарного лечения введены чек-листы по выявлению COVID-19, проводились все меры безопасности, с учетом эпидемиологической обстановки [2, 6, 8].

Цель: провести сравнительную оценку результатов лечения больных с холециститом в доковидный период (2018-2019гг.) и в период пандемии COVID-19 (2020-2021 гг.).

Материалы и методы исследования. Нами проведена сравнительная оценка числа поступивших больных с острым и хроническим холециститом в доковидный период (2018-2019 гг.) и в период пандемии COVID-19 (2020-2021), их хирургического лечения и продолжительности госпитализации, а также осложнений, связанных с операцией. Статистический анализ осуществлялся с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 365. В зависимости от характера распределения и характера сравнений были использованы статистические критерии хи-квадрат Пирсона, точный критерий Фишера, U-критерий Манна-Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение. В доковидный период (2018-2019 гг.) на стационарном лечении в АО «ММЦ»-клиники «СОВА» находились 49 пациентов с калькулезным холециститом,

из них острый холецистит составил 16,4% (n=8), хронический 83,6% (n=41). В период пандемии COVID-19 с марта 2020 г. по сентябрь 2021 г. - 147 пациентов, из них острый холецистит 25,8% n=38, хронический 74,2% n=109 (рис. 1 и 2)



Рис. 1. Плановые и срочные операции в 2018-2019 гг.
Fig. 1. Planned and urgent operations in 2018-2019

Примечание: Хронический холецистит 83,6 % (n = 41) Острый холецистит 16,4 % (n = 8)

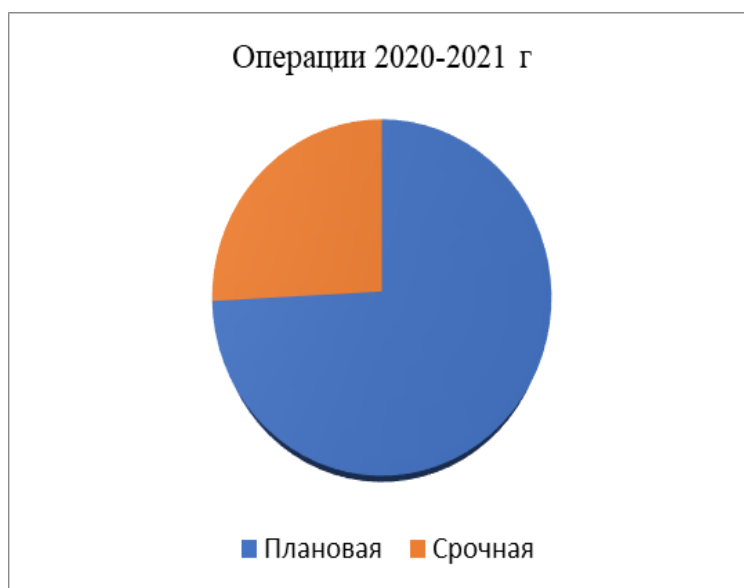


Рис 2. Плановые и срочные операции в 2020-2021 гг.
Fig. 2. Scheduled and urgent operations in 2020-2021

Примечание: Хронический холецистит 74,2,6% (n=109). Острый холецистит 25,8% (n=38).

Все пациенты с хроническим калькулезным холециститом оперированы в плановом порядке после предварительного обследования в поликлиниках. Пациенты с острым холециститом были госпитализированы за 10-20 часов до операции, с проведением консервативной терапии в качестве

подготовки к оперативному лечению, в основном это были пациенты с острым холециститом легкой и средней степени тяжести, что позволяло безопасно выполнить лапароскопическую холецистэктомию. Операций по поводу острого холецистита в ковидный период возросло в 1,5 раза (рис. 3).

Операций по поводу острого холецистита в ковидный период возросло в 1,5 раза (рис. 3).

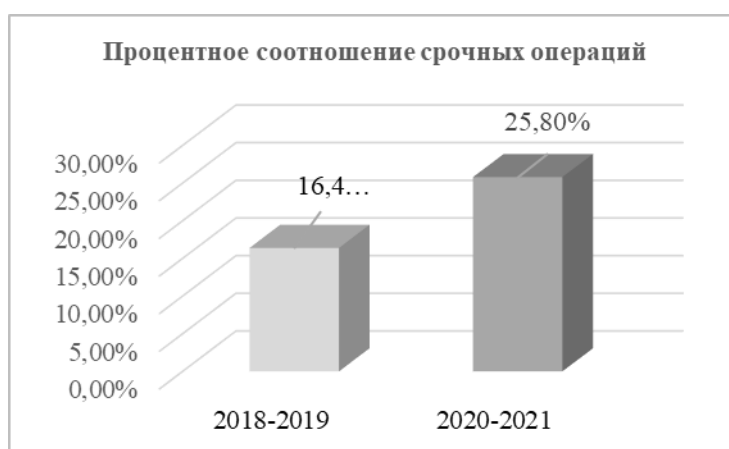


Рис. 3. Процентное соотношение срочных операций
Fig. 3. Percentage of urgent operations

Ни в одном случае конверсий не было, количество больных с ЖКБ и острым холециститом в частном стационаре в период пандемии COVID-19 существенно увеличилось. Соблюдение клинических рекомендаций по лечению острого холецистита, свидетельствуют в пользу ранней холецистэктомии, в первую очередь лапароскопической, что и выполнялось нами, прежде всего это снизило риски осложнений, сроки нахождения больных в стационаре, имея в своем арсенале 10 хирургических коек и увеличенный поток хирургических больных, что немаловажно в период пандемии COVID-19, учитывая в том числе и риски заражения инфекцией.

Оперативная активность в доковидный период составила 100%, в период пандемии 97,3%, 4 пациента с острым холециститом переведены в стационар 3 уровня.

Таблица. Показатели деятельности «частного» стационара у больных с ЖКБ и острым холециститом
Table. Performance indicators of a “private” hospital for patients with cholelithiasis and acute cholecystitis

Параметры сравнения	Период наблюдения		Значимость различий
	2018-2019 гг.	2020-2021 гг.	
Всего операций	N=49	N=147	---
Из них: плановых срочных	83,6 % (41/49) 16,4 % (8/49)	74,2 % (109/147) 25,8 % (38/147)	* $X^2=1,363$ $p=0,242$
Оперативная активность	100 % (49/49)	97,3 % (143/147)	----
Длительность стационарного лечения	4 (1-12)	3 (1-5)	** $U=8$ $p<0,05$
Койко-день после операции	3 (1-11)	2(1-3)	$U=4,5$ $p<0,05$
Осложнения	2,04 % (1/49)	1,3 % (2/147)	*** $p>0,05$
Летальность	0% (0/49)	0% (0/147)	---

*Примечание: * X^2 - критерий хи квадрат с поправкой Йетса, ** U -критерий Манна-Уитни, *** по точному критерию Фишера*

*Note: * X^2 -criterion xi-square with Yates correction, **Mann-Whitney U-test, *** Fisher's exact test*

Из таблицы видно, различия между количеством плановых и срочных операций статистически не значимо. Как в доковидный период, так во время пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 в большинстве наблюдений были выполнены плановые операции у больных с ЖКБ и хро-

ническим калькулезным холециститом. Оптимизация подходов к лечению во время пандемии позволило сократить длительность стационарного лечения на сутки. Осложнения в послеоперационном периоде в доковидный период были в одном случае (желчеистечение), что составило 2,04%, купировалось на фоне консервативной терапии и динамического наблюдения. В период пандемии COVID-19 2020-2021 гг. наблюдались 2 осложнения (1,3%) в виде желчеистечения, одному пациенту потребовалась релапароскопия. Необходимо отметить, что эти различия статистически не значимы. Исходы ранних вмешательств при остром холецистите, выполненных до развития выраженных изменений в проекции желчного пузыря и подпеченочном пространстве мало отличаются от результатов плановых ЛХЭ.

Летальных исходов и инфицирования COVID-19 среди пациентов, перенесших лапароскопическую холецистэктомию в стационаре не было.

Для организации работы хирургических отделений многопрофильных больниц в условиях пандемии важным условием является стратификация риска заражения пациентов на этапе госпитализации и риска заноса инфекции в хирургические неинфекционные стационары. Тестирование на COVID-19 и компьютерная томография легких должны выполняться всем пациентам при поступлении в хирургический стационар и это касается не только плановых пациентов. Риск заноса и распространения инфекции в многопрофильных стационарах дополняется риском передачи инфекции при конкретных лечебно-диагностических манипуляциях, когда выполняются аэрозоль-генерирующие процедуры. Так как лапароскопические хирургические вмешательства значительно сокращают сроки нахождения больных в стационаре, это является чрезвычайно важным в условиях пандемии. Для снижения риска вирусного воздействия считается сокращение времени при использовании электрохирургических инструментов и отказ от применения ультразвукового скальпеля. Исходя из нашего опыта, в неблагоприятной эпидемиологической обстановке, становится целесообразным сокращение послеоперационного нахождения больных, не имеющих осложнений в хирургическом стационаре. Проводить тщательный отбор пациентов с ЖКБ, учитывая все риски на плановое хирургическое лечение в частном стационаре. При лечении больных с острым холециститом придерживаться наблюдений принципов национальных клинических рекомендаций (утвержденных Министерством здравоохранения в 03.09.2021 года). Параллельно с этим необходимо соблюдать все меры противоэпидемических мероприятий в период пандемии COVID-19. В послеоперационном периоде, всем пациентам после лапароскопических операций назначалась ранняя активизация и энтеральная нагрузка. Приведенные выше данные, на наш взгляд, указывают на эффективную работу хирургической службы частного стационара в период пандемии COVID-19, несмотря на ограниченность хирургических коек. Таким образом, работа хирургических отделений в условиях пандемии COVID-19 представляют собой сложную и беспрецедентную задачу. Правильное и рациональное проведение организационных и лечебных мероприятий позволяет значительно снизить риск распространения новой коронавирусной инфекции, также снижает риск осложнений в процессе деятельности хирургических служб и позволяет продолжить осуществление хирургической помощи при ограниченных ресурсах в здравоохранении в максимально возможном объеме.

Выводы и заключение. В условиях ограниченной доступности хирургической помощи в период пандемии COVID-19 необходимо рассматривать возможные альтернативы ее оказания. Госпитализация в частный многопрофильный стационар, при его достаточном материально-техническом обеспечении, укомплектованном кадровом составе и имеющем объемы ОМС, является хорошим подспорьем для оказания хирургической помощи пациентам с ЖКБ и острым холециститом.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Федоров А. В., Курганов И. А., Емельянов С. И. Хирургические операции в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2020. № 9. С. 92–101.
2. Тимербулатов М. В., Аитова Л. Р., Гришина Е. Е., Визгалова А. Е., Зиганшин Т. М., Гарифуллин А. А., Казаков Н. М. Обеспечение населения хирургической помощью в условиях пандемии COVID-19 // Медицинский вестник Башкортостана. 2020. Т. 15, № 3. С. 12–17.
3. Коссович М. А., Хрусталева М. В., Годжелло Э. А., Майорова Ю. Б., Леонтьева М. С. Выбор оптимальных сроков выполнения оперативного вмешательства при остром калькулезном холецистите // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2020. № 3. С. 56-60. doi: 10.17116/hirurgia202003156.
4. Бебуришвили А. Г., Прудков М. И., Совцов С. А., Сажин А. В., Шулуток А. М., Натрошвили А. Г., Натрошвили И. Г. Национальные клинические рекомендации «Острый холецистит» : Приняты на XII Съезде хирургов России «Актуальные вопросы хирургии» (г. Ростов-на-Дону, 7-9 октября 2015 г.). Ростов-на-Дону : Российское общество хирургов, 2015. 20 с.
5. Прудков М. И., Натрошвили И. Г., Шулуток А. М., Ветшев П. С., Натрошвили А. Г. Острый холецистит. Результаты многоцентрового исследования и пути дальнейшей оптимизации хирургической тактики // Анналы хирургической гепатологии. 2020. Т. 25, № 3. С. 32-47. doi: 10.16931/1995-5464.2020332-47.
6. Накатис Я. А., Ратников В. А., Кащенко В. А., Лодыгин А. В., Мицинская А. И., Мицинский М. А., Ахметов А. Д. Организация хирургической помощи в многопрофильном стационаре в условиях пандемии COVID-19 // Медицина экстремальных ситуаций. 2020. Т. 22, № 4. С. 101–105.
7. Тимербулатов М. В., Забелин М. В., Тимербулатов Ш. В., Гафарова А. Р., Низамутдинов Т. Р., Тимербулатов В. М. Послеоперационные осложнения у инфицированных COVID-19 пациентов (обзор литературы) // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2021. Т. 180, № 1. С. 118–122.
8. Готье С. В., Ревшвили А. Ш., Пушкарь Д. Ю., Адамян Л. В., Крылов В. В., Шельгин Ю. А., Касян Г. Р. Экстренная хирургическая помощь в условиях COVID-19. Москва, [б. и.], 2020. 14 с. URL: <https://главный-хирург.рф/docs/metodrec/covid-19-recommendation.pdf> (дата обращения: 03.08.2022).
9. COVID Surg Collaborative. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: an international cohort study // Lancet. 2020. Vol. 396, № 10243. P. 27-38. doi: 10.1016/50140-6736(20)31182-X.
10. American College of Surgeons. COVID-19: guidance for triage of non-emergent surgical procedures. URL: <https://www.facs.org/for-medical-professionals/covid-19/clinical-guidance/triage/> (дата обращения: 03.08.2022).

References

1. Fedorov A. V., Kurganov I. A., Emelyanov S. I. Surgical care during the new coronavirus (Covid-19) pandemic. Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova. 2020; (9): 92–101. (In Russ.).
2. Timerbulatov M. V., Aitova L. R., Grishina E. E., Vizgalova A. E., Ziganshin T. M., Garifullin A. A., Kazakov N. M. Provision of population with surgical aid under COVID-19 pandemic. Bashkortostan Medical Journal. 2020; 15 (3): 12-17. (In Russ.)
3. Kossovich M. A., Khrustaleva M. V., Godzhello A., Mayorova Yu. B., Leont'eva M. S. Optimal dates of surgery for acute calculous cholecystitis. Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova. 2020; (3):56–60. (In Russ.).
4. Beburishvili A. G., Prudkov M. I., Sovtsov S. A., Sazhin A. V., Shulutko A. M., Natroshvili A. G., Natroshvili I. G. National clinical guidelines "Acute cholecystitis". Adopted at the XII Congress of Surgeons of Russia "Topical issues of surgery" (Rostov-on-Don, October 7-9, 2015). Rostov-on-Don : Russian Society of Surgeons; 2015, 20 p. (In Russ.).
5. Prudkov M. I., Natroshvili I. G., Shulutko A.M., Vetshev P. S., Natroshvili A. G. Acute cholecystitis. Results of multicenter research and ways to further improvement of surgical tactics. Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery. 2020; 25 (3): 32–47. (In Russ.).
6. Nakatis Ya. A., Ratnikov V. A., Kashchenko V. A., Lodygin A.V., Mitinskaya A. I., Mitinsky M. A., Akhmetov A.D. Surgical care arrangement at the general hospital during the COVID-19 pandemic. Medicine of extreme situations. 2020; 22 (4): 101–105. (In Russ.)
7. Timerbulatov M. V., Zabelin M. V., Timerbulatov S. V., Gafarova A. R., Nizamutdinov T. R., Timerbulatov V. M. Postoperative complications in patients infected with COVID-19 (review of literature). Grekov's Bulletin of Surgery. 2021; 180(1): 118–122. (In Russ.).
8. Gauthier S. V., Revishvili A. Sh., Pushkar D. Yu., Adamyan L. V., Krylov V. V., Shelygin Yu. A., Kasyan G. R. Emergency surgical care in COVID-19 conditions. Moscow : [s. i.]; 2020, 14 p. – URL: <https://главный-хирург.рф/docs/metodrec/covid-19-recommendation.pdf> (accessed: 08.03.2022). (In Russ.).
9. COVID Surg Collaborative. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: an international cohort study. Lancet. 2020; 396 (10243): 27-38 doi: 10.1016/50140-6736(20)31182-X.
10. American College of Surgeons. COVID-19: guidance for triage of non-emergent surgical procedures. URL: <https://www.facs.org/for-medical-professionals/covid-19/clinical-guidance/triage/> (accessed: 08.03.2022)

Информация об авторах

О.А. Ус, заместитель главного врача по стационару, врач-хирург, Многопрофильный медицинский центр клиника Сова, Волгоград, Россия, Россия, e-mail: olgaus2210@gmail.com

С.И. Панин, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, e-mail: panin-74@yandex.ru

Н.Г. Чепурина, доктор медицинских наук, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения Института НМФО, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, e-mail: chepur70@mail.ru

А.В. Полuosмак, ассистент кафедры общей хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, e-mail: A.Poluosmak14@yandex.ru

О.А. Косивцов, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, e-mail: oleg29-kocivcov@yandex.ru

А.Е. Бубликов, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, e-mail: aebublikov@gmail.com

Information about the authors

O.A. Us, Deputy Chief Hospital Physician, Surgeon, Multidisciplinary Medical Center Sova Clinic, Volgograd, Russia, Russia, e-mail: olgaus2210@gmail.com

S.I. Panin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, e-mail: panin-74@yandex.ru

N.G. Chepurina, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Public Health and Healthcare of the Institute of MFO, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, e-mail: chepur70@mail.ru

A.V. Poluosmak, Assistant of the Department of General Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, e-mail: A.Poluosmak14@yandex.ru

O.A. Kosivtsov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, e-mail: oleg29-kocivcov@yandex.ru

A.E. Bublikov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, e-mail: aebublikov@gmail.com*

* Статья поступила в редакцию 30.08.2022; одобрена после рецензирования 24.11.2022; принята к публикации 07.12.2022.

The article was submitted 30.08.2022; approved after reviewing 24.11.2022; accepted for publication 07.12.2022

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616-002.2-093; 579.262

3.1.7. Стоматология (медицинские науки)

doi: 10.48612/agmu/2022.3.4.67.73

ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЗАИМООТНОШЕНИЙ МИКРООРГАНИЗМОВ-АССОЦИАНТОВ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА НА ЭТАПЕ ПЛАНИРОВАНИЯ ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

***Михаил Владимирович Яковлев**

Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

Аннотация. Комплексный подход в стоматологическом лечении требует подготовки зубочелюстной системы к этапу зубного протезирования. При этом воспалительные заболевания пародонта, вызванные активностью условно патогенных микроорганизмов, являются одной из наиболее частых причин отсрочки начала изготовления стоматологических ортопедических конструкций. Представляет интерес оценить качественный и количественный состав микроорганизмов ротовой полости пациентов с очагами воспалительного процесса, а также анализ симбиотических взаимоотношений ее представителей. Материалы и методы. Материал для исследования получали из зубо-десневой борозды 22 условно здоровых лиц и 23 пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта. Посев биологического материала осуществляли на основные дифференциально-диагностические питательные среды с последующей инкубацией и идентификацией штаммов. Определяли частоту обнаружения в процентах, взаимодействие между отдельными представителями биоценоза с помощью коэффициента сходства Жаккара, а также характер взаимоотношений между двумя видами. Результаты исследования. В качестве постоянных таксонов выделены *S. viridans* у лиц с выраженным воспалительным процессом в тканях пародонта, а также *S. salivarius*, *Lactobacillus* spp. и *Corynebacterium* spp. у соматически здоровых пациентов. Подобная ситуация представляетсястораживающим фактом, так как повышенные количества идентифицированных микроорганизмов в очагах воспаления, характерны для состояния зубиоза ротовой полости. Выявленное наибольшее число антагонистических связей у штамма *S. viridans* свидетельствует о риске кардинального изменения состава микроорганизмов при возникновении воспалительного процесса мягкотканного пародонта полости рта. Полученные количественные данные и результаты индексного анализа дают возможность суждения о патогенном потенциале микробиоты исследуемого биотопа в целом, что необходимо учитывать при планировании ортопедического лечения.

Ключевые слова: симбиотические взаимоотношения, микробиота, полость рта, индексная оценка, воспаление, пародонт

Для цитирования: Яковлев М.В. Интегральная оценка взаимоотношений микроорганизмов-ассоциантов при воспалительных заболеваниях тканей пародонта на этапе планирования ортопедического лечения // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2022. Т. 3, № 4. С. 67–73. doi: 10.48612/agmu/2022.3.4.67.73.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**INTEGRAL EVALUATION OF MICROBIAL-ASSOCIATE RELATIONSHIPS
IN INFLAMMATORY DISEASES OF PERIODONTAL TISSUES
T THE STAGE OF ORTHOPEDIC TREATMENT PLANNING**

Abstract. Complex approach to orthopedic treatment requires elimination of pathology of dentoalveolar system before prosthesis stage. Inflammatory periodontal disease caused by microorganisms is one of the most frequent reasons for delaying the start of dental construction. It is of interest to estimate qualitative and quantitative composition of microflora of the oral cavity of patients with inflammatory process foci with the analysis of symbiotic interrelations of its representatives. Materials and methods. Materials for the study were obtained from the dental and gingival sulcus of 22 healthy persons and 23 patients with inflammatory periodontal diseases. The biological material was mounted on the basic differential diagnostic nutrient media with the following incubation and identification of the strains. Frequency of detection in percents, interaction between separate representatives of biocenosis by means of Jaccard's similarity coefficient, and also character of mutual relations between two species were defined. Results. *S. viridans* in persons with severe inflammatory process in periodontal tissues as well as *S. salivarius*, *Lactobacillus* spp. and *Corynebacterium* spp. in healthy patients were identified as constant taxa. Such situation seems to be alarming fact, as microorganisms identified in increased amounts in inflammation foci are typical for the normal flora of the oral cavity. The highest number of antagonistic relationships detected in the *S. viridans* strains indicates the risk of cardinal changes in the composition of the microflora in the occurrence of an inflammatory process in the oral cavity. Obtained quantitative data and the results of the index analysis make it possible to judge the pathogenic potential of the microbiota of the studied biotope as a whole which must be taken into account when planning orthopedic treatment.

Key words: symbiotic relationships, oral microflora, index evaluation, inflammation, periodontium.

For citation: Yakovlev M.V. Integral assessment of the relationship of microorganisms-associates in inflammatory diseases of periodontal tissues at the stage of planning orthopedic treatment. Caspian Journal of Medicine and Pharmacy. 2022; 3 (4): 67–73. doi: 10.48612/agmu/2022.3.4.67.73 (In Russ.).

Введение. Комплексный подход в стоматологическом лечении требует подготовки зубочелюстной системы к этапу зубного протезирования. Нередко специалисты сталкиваются с воспалительными заболеваниями пародонта (ВЗП), как с одними из наиболее широко распространенных и трудно поддающихся лечению патологий [1]. Сложность профилактики и устранения подобных проблем заключается в наличии нескольких этиологических факторов ведущих к развитию ВЗП [2, 3]. Среди таких факторов активность бактериальной флоры можно выделить как главенствующий [4, 5].

В соответствии со «специфической бляшечной теорией», сформулированной еще в середине 70-х годов и доминировавшей в клинической микробиологии концепцией моноэтиологичности инфекционно-воспалительных заболеваний, развитие воспалительного процесса должно быть связано с присутствием или относительным преобладанием в составе планктонной части либо в сессильном состоянии одного специфического микроорганизма [6-8]. Однако, в силу высокой обсемененности ротовой полости и наличия "комфортных" условий для формирования бактериальных пленок доктрины, описанные выше, теряют свою актуальность [9].

Состав биопленок, формируемых в полости рта, разнится не только по причине внушительного количества условно патогенных видов, входящих в состав нормальной микрофлоры, но и ввиду анатомических особенностей зубочелюстной системы в целом, которая помимо наличия ретенционных пунктов, частого замещения дефектов зубов и зубных рядов конструкциями из разных стоматологических материалов [10, 11], предполагает непосредственный контакт с внешней средой. Последним объясняется постоянное присутствие в ротовой полости обширного спектра транзитных микроорганизмов, способных после закрепления, как на открытых тканях организма человека, так и на конструкционных материалах элементов зубных протезов входить в постоянный состав микробиоты [12].

Важно отметить, что бактерии, входящие в состав биопленки и находящиеся в симбиотических отношениях, способны увеличивать свой патогенный потенциал [13-16]. Соответственно при наличии конкретного штамма в ротовой полости риски возникновения другого содружества значительно увеличиваются. Кроме того, существуют данные о развитии патологических процессов, возбудителями которых являются сразу несколько микроорганизмов, состоящих также в симбиотических отношениях [17]. Примером такого заболевания является ангина Симановского-Плаута-Венсана, причиной возникновения которой считают симбиоз двух непатогенных видов, в то время как по отдельности данные микроорганизмы не вызывают развитие патологического состояния [18, 19].

На текущий момент исследований о взаимоотношениях микроорганизмов ротовой полости сравнительно мало. Однако, выявление мутуализма отдельных штаммов, населяющих зубо-десневую борозду или пародонтальный карман, а также выявление корреляций в частоте встречаемости парных внедрений в совокупности с результатами стандартных лабораторных исследований, позволяют не только определить возбудителей воспалительного процесса, но и, в последствие, окажут позитивное влияние на качество диагностики, профилактики и лечения ВЗП, а также планирования стоматологического ортопедического лечения.

Цель: оценить межмикробные взаимоотношения при воспалительных заболеваниях тканей пародонта на этапе планирования стоматологического ортопедического лечения

Материалы и методы исследования. Для исследования было сформировано две группы наблюдения: первую составили 23 пациента с ВЗП, вторую группу (сравнения) – 22 человека с условно интактными тканями пародонта. Материал для исследования получали из зубо-десневой борозды. После предварительного разведения (1:100) осуществляли посев содержимого на кровяной агар, среды Эндо и Сабуро, селективные среды для выделения стрептококков. Инкубацию осуществляли при температуре 37° С, во влажной атмосфере и микроаэрофильных условиях. Выделенные штаммы идентифицировали по культуральным, тинкториальным и биохимическим признакам. Частоту обнаружения микроорганизмов выражали в процентах [20].

Для оценки долевого участия разных видов микроорганизмов в структуре микробиоты использовали коэффициент постоянства вида, который рассчитывали по формуле: $C = p \times 100 / P$, где p – число наблюдений с регистрацией изучаемого вида, P – общее число наблюдений. Для количественного выражения взаимодействия между членами микробиоценоза использовали коэффициент сходства Жаккара, рассчитываемый по формуле: $q = c / (a + b - c) \times 100$, где a – число наблюдений с видом a , b – число наблюдений с видом b , c – число наблюдений, содержащих оба вида. Характер взаимоотношений между двумя видами в составе микробиоты определяли по соотношению $P1:C1$, где $P1$ – вероятное число наблюдений, в которых два случайно попавших вида существуют совместно, а $C1$ – число наблюдений, содержащих оба вида.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 7.0 и критерия χ^2 [21]. За пороговый уровень значимости принимали величину $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. В ходе изучения показаны существенные различия пейзажа микроорганизмов у условно здоровых лиц и пациентов с ВЗП (табл.). У пациентов с ВЗП чаще встречались виды стрептококков, имеющие значение при развитии воспалительных заболеваний, что является закономерным фактом. Более редкая представленность *S. salivarius* при ВЗП наводит на мысль об антагонистическом влиянии на этот вид других микроорганизмов. Интересным фактом является преобладание условно патогенных нейссерий у пациентов с ВЗП по сравнению с лицами группы сравнения. Кроме этого, при ВЗП зарегистрировано снижение встречаемости грамположительных палочковидных микроорганизмов.

Таблица. Частота встречаемости отдельных видов микроорганизмов в содержимом зубодесневой борозды у пациентов в группах наблюдения (%)

Table. The frequency of occurrence of certain types of microorganisms in the contents of the periodontal sulcus in patients in the observation groups (%)

Микроорганизм	1 группа	2 группа	p
<i>S. aureus</i>	13,0	36,4	>0,05
<i>S. epidermidis</i>	26,1	54,5	>0,05
<i>S. hominis</i>	13,0	31,8	>0,05
<i>S. mutans</i>	34,8	4,5	<0,05
<i>S. viridans</i>	52,2	9,1	<0,05
<i>S. pyogenes</i>	13,0	4,5	>0,05
<i>S. salivarius</i>	21,7	68,2	<0,05
<i>E. faecalis</i>	21,7	4,5	>0,05
<i>N. mucosa</i>	34,8	4,5	<0,05
<i>Candida spp.</i>	43,5	22,7	>0,05
<i>Enterobacteriaceae</i>	72,7	4,3	<0,05
<i>Lactobacillus spp. et Corynebacterium spp.</i>	26,1	59,1	<0,05

При оценке экологических индексов установлено, что у пациентов 1-ой группы наблюдения к постоянным микроорганизмам зубо-десневого биотопа относится *S. viridans* (C=52,2), а к добавочным *S. mutans* (C=34,8), *N. mucosa* (C=34,8) и *C. albicans* (C=39,1). При этом *S. viridans* допускает существование с *E. faecalis* (k=51%) и *N. mucosa* (k=55%). Кроме этого, мутуалистические отношения характерны для пар *E. faecalis* и *S. pyogenes* (k=43%), *S. pyogenes* и коагулазоотрицательных стафилококков (k=50%). Для лиц группы сравнения установлено, что постоянными микроорганизмами являются *S. salivarius* (C=68,2), а также грамположительные палочковидные микроорганизмы родов *Lactobacillus* и *Corynebacterium* (C=59,1). К добавочным видам можно отнести *S. aureus* (C=36,4), *S. hominis* (C=31,8), *S. mitis* (C=36,4), *S. mutans* (C=39,0). При этом для пар *S. aureus* и *S. salivarius* (k=74%), *S. epidermidis* и *E. coli* (k=80 %) характерно только совместное сосуществование в полости рта условно здоровых лиц.

Выявленные у условно здоровых лиц антагонистические отношения между *S. salivarius* и *C. albicans*, *S. saprophyticus*, *S. viridans* не только сохраняются в группе пациентов ВЗП, но усиливаются за счет дополнительного прессинга со стороны грамотрицательных энтеробактерий, нейссерий и коагулазоотрицательных стафилококков. Все это приводит к смене состава постоянных микроорганизмов. При этом *S. viridans* у пациентов 1-ой группы проявляет наибольшее число антагонистических связей по сравнению со 2-ой группой. Не меньшее антагонистическое давление при ВЗП несут на себе и представители родов *Corynebacterium* и *Lactobacillus*.

Проведенные исследования позволяют говорить о логичном сосуществовании и тесном взаимодействии микроорганизмов между собой, что определено эволюционно сложившимися трофическими связями, особенностями использования газов и наличия иерархически сложной регуляции многовидового сообщества. Так, например, колонизацию того или иного биотопа начинают аэробные микроорганизмы, которые поглощая кислород, создают более благоприятные условия для присоединения факультативно-анаэробных и позднее облигатно-анаэробных видов. Это предположение отчасти подтверждается в исследованиях Heinken *et al.* [22], где указывается на стимуляцию мутуалистических отношений между отдельными видами микроорганизмов при гипо- и аноксии. Кроме этого более биохимически активные энтеробактерии способны подготовить питательные субстраты для жизнедеятельности стрептококков и ряда других метаболически менее активных бактерий, что определяет более успешную колонизацию ими биотопа ротовой полости, в том числе при наличии конструкций.

Мутуалистические взаимоотношения между микроорганизмами приводят к изменению выраженности факторов патогенности. Так, в исследованиях Falsetta *et al.* [23] показано, что при ассоциации *C. albicans* и *S. mutans* экзополисахарид матрикса биопленки продуцируется более активно и в большем количестве, чем теми же видами, но по отдельности. Такой феномен связывают с активностью экзофермента *S. mutans*, активирующего продукцию штаммами *C. albicans* более прочного матрикса биопленки [24, 25]. В связи с этим все терапевтические подходы к подготовке полости рта, например, к протезированию, должны учитывать этот факт.

Включение *E. faecalis* в микробное сообщество обусловлено наличием у этого вида способности продуцировать большое количество протеаз, которые обеспечивают колонизационные преимущества как самим штаммам *E. faecalis*, так и другим участникам патосимбиоза с патогенным потенциалом [26, 27], что может быть более выражено на материалах ортопедических конструкций. Более того, необходимо учитывать возможность горизонтального переноса генов антибиотикорезистентности между разными представителями такого сложного консорциума. Все это в совокупности дает преимущества условно патогенным микроорганизмам при колонизации различных биотопов полости рта и стоматологических конструкций, замещающих как дефекты отдельных разрушенных по той или иной причине зубов, так и дефекты зубного ряда в целом [28-31]. Однако в настоящее время исследований о колонизации отдельными представителями микробиоты ротовой полости и их ассоциациями разных стоматологических материалов, особенно применяемых для протезирования при полном отсутствии зубов, сравнительно мало [32, 33].

Заключение. В ходе проведенных исследований выявлены количественные параметры микробиоты и симбиотические отношения отдельных таксонов ротовой полости условно здоровых лиц и пациентов с ВЗП. Настораживающим фактом является присутствие в составе постоянных видов штаммов, повышение количества которых регистрируется в очагах воспалительного процесса в ротовой полости (*S. viridans*, *S. mutans*, *N. mucosa* и *C. albicans*). Подобная ситуация указывает на возможность провокации активной деятельности выделенных микроорганизмов при введении в полость рта стоматологических ортопедических конструкций, в силу появления дополнительных ретенционных

пунктов и наличия, у некоторых бактерий, тропности к определенным видам конструкционных материалов, а, следовательно, и возрастания риска развития воспалительного процесса мягкотканного пародонта. Учет выявленных межмикробных взаимоотношений позволит повысить качество диагностики, профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта, а также снизить риск их возможного развития еще на этапе планирования стоматологического ортопедического лечения с персонализированным выбором конструкционных материалов зубных протезов.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Жулев Е.Н., Кочубейник А.В., Круглова Н.В., Сергеева А.В., Приходько М.И. Диагностические критерии при планировании ортопедического лечения пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта // Проблемы стоматологии. 2019. № 2. С. 102-105.
2. Дзампаева Ж.В. Особенности этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний пародонта // Кубанский научный медицинский вестник. 2017. № 5. С. 103-110.
3. Алиева М.С., Расулов И.М., Магомедов М.А., Мейланова Р.Д. Современные аспекты этиологии и патогенеза пародонтита // Известия ДГПУ. Естественные и точные науки. 2013. № 1 (22). С. 43-46
4. Цепов Л.М., Голева Н.А. Роль микрофлоры в возникновении воспалительных заболеваний пародонта // Пародонтология. 2009. №1 (50). С. 7-12.
5. Mosaddad S.A., Tahmasebi E., Yazdani A., Rezvani M.B., Seifalian A., Yazdani M., Tebyanian H. Oral microbial biofilms: an update // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect Dis. 2019. no. 38 (11). С. 2005-2019.
6. Yamashita Y., Takeshita T. The oral microbiome and human health // J Oral Sci. 2017. №59(2). С. 201-206.
7. Arweiler N.B., Netuschil L. The Oral Microbiota. // Adv Exp Med Biol. 2016. no. 902. С. 45-60.
8. Fernández-Bravo A., Kilgore P.B., Andersson J.A., Blears E., Figueras M.J., Hasan N.A., Colwell R.R., Sha J., Chopra A.K. T6SS and ExoA of flesh-eating *Aeromonas hydrophila* in peritonitis and necrotizing fasciitis during mono- and polymicrobial infections // Proc Natl Acad Sci U S A. 2019. no. 116 (48). С. 24084-24092.
9. Zijjge V., van Leeuwen M.B., Degener J.E., Abbas F., Thurnheer T., Gmür R., Harmsen H.J. Oral biofilm architecture on natural teeth // PLoS One. 2010. no. 5 (2). С. e9321.
10. Engel A.S., Kranz H.T., Schneider M., Tietze J.P., Piwowarczyk A., Kuzius T., Arnold W., Naumova E.A. Biofilm formation on different dental restorative materials in the oral cavity // BMC Oral Health. 2020. no. 20 (1). С. 162.
11. Pinna R., Usai P., Filigheddu E., Garcia-Godoy F., Milia E. The role of adhesive materials and oral biofilm in the failure of adhesive resin restorations // Am J Dent. 2017. no. 30 (5). С. 285-292.
12. Вечеркина Ж.В., Шалимова Н.А., Чиркова Н.В., Морозов А.Н., Попова Т.А. Анализ этиопатогенеза дисбиоза в стоматологии (обзор литературы) // ВНМТ. 2020. №3. С. 11-19.
13. Basler M., Shao F. Bacterial infection and symbiosis // Mol Biol Cell. 2018. no. 29 (6). С. 683-684.
14. Hannah V.E., O'Donnell L., Robertson D., Ramage G. Denture Stomatitis: Causes, Cures and Prevention // Prim Dent J. 2017. no. 6(4). С. 46-51.
15. Marsh P.D., Zaura E. Dental biofilm: ecological interactions in health and disease // J Clin Periodontol. 2017. no. 18. С. 12-22.
16. Thurnheer T., Paqué P.N. Biofilm Models to Study the Etiology and Pathogenesis of Oral Diseases // Monogr Oral Sci. 2021. no. 29. С. 30-37.
17. Царев В.Н., Ягодина Е.А., Царева Т.В., Николаева Е.Н. Значение вирусно-бактериального консорциума в возникновении и развитии хронического пародонтита // Пародонтология. 2020. № 25 (2). С. 84-89.
18. Данилов А.И., Данилова Е.М. Острый тонзиллофарингит в педиатрической практике // Трудный пациент. 2019. № 8-9. С. 60-62.
19. Иваничкин С.А. Особенности местного лечения воспалительных болезней ЛОР-органов у детей // ВСП. 2011. № 6. С. 72-76.

20. Krishnan K., Chen T., Paster B.J. A practical guide to the oral microbiome and its relation to health and disease // *Oral Dis.* 2017. no. 23 (3). С. 276-286.
21. Слесарев О.В., Байриков И.М., Ковшова О.С., Комарова М.В. Влияние психосоциальных факторов риска на динамику показателей височно-нижнечелюстных расстройств // *Казанский медицинский журнал.* 2018. № 5. С. 766-774.
22. Heinken A, Thiele I. Anoxic Conditions Promote Species-Specific Mutualism between Gut Microbes In Silico // *Appl Environ Microbiol.* 2015. no. 81 (12). С. 4049-4061.
23. Falsetta M.L., Klein M.I., Colonne P.M., Scott-Anne K., Gregoire S., Pai C.H., Gonzalez-Begne M., Watson G., Krysan D.J., Bowen W.H., Koo H. Symbiotic relationship between *Streptococcus mutans* and *Candida albicans* synergizes virulence of plaque biofilms in vivo // *Infect Immun.* 2014. no. 82 (5). С. 1968–1981.
24. Hwang G., Liu Y., Kim D., Li Y., Krysan D.J., Koo H. *Candida albicans* mannans mediate *Streptococcus mutans* exoenzyme GtfB binding to modulate cross-kingdom biofilm development in vivo // *PLoS Pathog.* 2017. no. 13 (6). С. e1006407.
25. Metwalli K.H., Khan S.A., Krom B.P., Jabra-Rizk M.A. *Streptococcus mutans*, *Candida albicans*, and the human mouth: a sticky situation // *PLoS Pathog.* 2013. № 9 (10). С. e1003616.
26. Carniol K, Gilmore MS. Signal transduction, quorum-sensing, and extracellular protease activity in *Enterococcus faecalis* biofilm formation // *J Bacteriol.* 2004. № 186 (24). С. 8161–8163.
27. Chávez de Paz L.E., Davies J.R., Bergenholtz G., Svensäter G. Strains of *Enterococcus faecalis* differ in their ability to coexist in biofilms with other root canal bacteria // *Int Endod J.* 2015. no. 48 (10). С. 916-925.
28. Годовалов А.П., Степанов М.С., Яковлев М.В., Кобзаренко Е.Е., Батог К.А. Определение биоленкообразующей активности микроорганизмов на синтетических полимерных материалах // *Клиническая лабораторная диагностика.* 2019. № 64 (12). С. 758–761.
29. Яковлев М.В., Шулятникова О.А., Годовалов А.П., Рогожников Г.И. Опыт оценки состояния микробиоты полости рта условно здоровых лиц // *Институт стоматологии.* 2021. № 4 (93). С. 90–91.
30. Al Moaleem M.M., Porwal A., Al Ahmari N.M., Shariff M. Oral Biofilm on Dental Materials Among Khat Chewers // *Curr Pharm Biotechnol.* 2020. no. 21 (10). С. 964-972.
31. Gendreau L., Loewy Z.G. Epidemiology and etiology of denture stomatitis // *J Prosthodont.* 2011. no. 20 (4). С. 251–260.
32. Akgün FA, Şenışık NE, Çetin ES. Evaluation of the Efficacy of Different Cleaning Methods for Orthodontic Thermoplastic Retainers in terms of Bacterial Colonization // *Turk J Orthod.* 2019. no. 32 (4). С. 219–228.
33. Pawashe K.G., Tewary S., Sanyal P.K., Nilesh K. An In vitro Comparative Evaluation of Disinfectants on Standard and Clinical Microbial Strains on Heat Cure Resins // *J Clin Diagn Res.* 2017. no. 11 (5). С. ZC54-ZC58.

References

1. Zhulev E.N., Kochubejnik A.V., Kruglova N.V., Sergeeva A.V., Prihod'ko M.I. Diagnostic criteria for orthopaedic treatment planning in patients with inflammatory periodontal disease. Actual problems in dentistry. 2019; 2: 102-105. (In Russ.)
2. Dzampaeva Z.V. Peculiarities of the etiology and pathogenesis of inflammatory periodontal diseases. Kuban scientific medical bulletin. 2017; 5: 103-110. (In Russ.)
3. Alieva M.S., Rasulov I.M., Magomedov M.A., Mejlanova R.D. Current aspects of the etiology and pathogenesis of periodontitis. Dagestan state pedagogical university. Journal. Natural and exact sciences. 2013; 1 (22): 43-46. (In Russ.)
4. Cepov L.M., Goleva N.A. The role of the microflora in inflammatory periodontal disease. Parodontologiya. 2009; 1 (50): 7-12. (In Russ.)
5. Mosaddad S.A., Tahmasebi E., Yazdanian A., Rezvani M.B., Seifalian A., Yazdanian M., Tebyanian H. Oral microbial biofilms: an update. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019; 38(11): 2005-2019. doi: 10.1007/s10096-019-03641-9.
6. Yamashita Y., Takeshita T. The oral microbiome and human health. *J Oral Sci.* 2017; 59(2): 201-206. doi: 10.2334/josnusd.16-0856.
7. Arweiler N.B., Netuschil L. The Oral Microbiota. *Adv Exp Med Biol.* 2016; 902: 45-60. doi: 10.1007/978-3-319-31248-4_4.
8. Fernández-Bravo A., Kilgore P.B., Andersson J.A., Blears E., Figueras M.J., Hasan N.A., Colwell R.R., Sha J., Chopra A.K. T6SS and ExoA of flesh-eating *Aeromonas hydrophila* in peritonitis and necrotizing fasciitis during mono- and polymicrobial infections. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019; 116 (48): 24084-24092. doi: 10.1073/pnas.1914395116.
9. Zijne V., van Leeuwen M.B., Degener J.E., Abbas F., Thurnheer T., Gmür R., Harmsen H.J. Oral biofilm architecture on natural teeth. *PLoS One.* 2010; 5(2): e9321. doi: 10.1371/journal.pone.0009321.
10. Engel A.S., Kranz H.T., Schneider M., Tietze J.P., Piwowarczyk A., Kuzius T., Arnold W., Naumova E.A. Biofilm formation on different dental restorative materials in the oral cavity. *BMC Oral Health.* 2020; 20 (1): 162. doi: 10.1186/s12903-020-01147-x.
11. Pinna R., Usai P., Filigheddu E., Garcia-Godoy F., Milia E. The role of adhesive materials and oral biofilm in the failure of adhesive resin restorations. *Am J Dent.* 2017; 30 (5): 285-292. PMID: 29178733.

12. Vecherkina Z.V., SHalimova N.A., Chirkova N.V., Morozov A.N., Popova T.A. Analysis of etiopathogenesis of dysbiosis in (literature review). *Journal of new medical technologies*. 2020; 3: 11-19. (In Russ.).
13. Basler M., Shao F. Bacterial infection and symbiosis. *Mol Biol Cell*. 2018; 29 (6): 683-684. PMID: 29535169.
14. Hannah V.E., O'Donnell L., Robertson D., Ramage G. Denture Stomatitis: Causes, Cures and Prevention. *Prim Dent J*. 2017; 6 (4): 46-51. doi: 10.1308/205016817822230175.
15. Marsh P.D., Zaura E. Dental biofilm: ecological interactions in health and disease. *J Clin Periodontol*. 2017; 44 Suppl 18: S12-S22. doi: 10.1111/jcpe.12679.
16. Thurnheer T., Paqué P.N. Biofilm Models to Study the Etiology and Pathogenesis of Oral Diseases. *Monogr. Oral. Sci*. 2021; 29: 30-37. doi: 10.1159/000510197.
17. Tsarev V.N., Yagodina E.A., Tsareva T.V., Nikolaeva E.N. The impact of the viral-bacterial consortium on occurrence and development of chronic periodontitis. *Parodontologiya*. 2020; 25 (2): 84-89. (In Russ.).
18. Danilov A.I., Danilova E.M. Acute tonsillopharyngitis in paediatric practice. *Difficult patirnt*. 2019; 8-9: 60-62. (In Russ.).
19. Ivanichkin S.A. Peculiarities of a topical treatment of inflammatory diseases of ent-organs in children. *Current pediatrics (Moscow)*. 2011; 6: 72-76. (In Russ.).
20. Krishnan K., Chen T., Paster B.J. A practical guide to the oral microbiome and its relation to health and disease. *Oral Dis*. 2017; 23(3): 276-286. doi: 10.1111/odi.12509.
21. Slesarev O.V., Bayrikov I.M., Kovshova O.S., Komarova M.V. Influence of psychosocial risk factors on the dynamics of indicators of temporomandibular disorders. *Kazan medical journal*. 2018; 5: 766-774. (In Russ.).
22. Heinken A, Thiele I. Anoxic Conditions Promote Species-Specific Mutualism between Gut Microbes In Silico. *Appl Environ Microbiol*. 2015; 81 (12): 4049-4061. doi: 10.1128/AEM.00101-15.
23. Falsetta M.L., Klein M.I., Colonne P.M., Scott-Anne K., Gregoire S., Pai C.H., Gonzalez-Begne M., Watson G., Krysan D.J., Bowen W.H., Koo H. Symbiotic relationship between *Streptococcus mutans* and *Candida albicans* synergizes virulence of plaque biofilms in vivo. *Infect Immun*. 2014; 82 (5): 1968-1981. doi: 10.1128/IAI.00087-14.
24. Hwang G., Liu Y., Kim D., Li Y., Krysan D.J., Koo H. *Candida albicans* mannans mediate *Streptococcus mutans* exoenzyme GtfB binding to modulate cross-kingdom biofilm development in vivo. *PLoS Pathog*. 2017; 13 (6): e1006407. doi: 10.1371/journal.ppat.1006407.
25. Metwalli K.H., Khan S.A., Krom B.P., Jabra-Rizk M.A. *Streptococcus mutans*, *Candida albicans*, and the human mouth: a sticky situation. *PLoS Pathog*. 2013; 9(10): e1003616. doi: 10.1371/journal.ppat.1003616.
26. Carniol K, Gilmore MS. Signal transduction, quorum-sensing, and extracellular protease activity in *Enterococcus faecalis* biofilm formation. *J Bacteriol*. 2004; 186(24):8161-8163. doi: 10.1128/JB.186.24.8161-8163.2004.
27. Chávez de Paz L.E., Davies J.R., Bergenholtz G., Svensäter G. Strains of *Enterococcus faecalis* differ in their ability to coexist in biofilms with other root canal bacteria. *Int Endod J*. 2015; 48 (10): 916-925. doi: 10.1111/iej.12501.
28. Godovalov A.P., Stepanov M.S., Yakovlev M.V., Kobzarenko E.E., Batog K.A. Determination of biofilm forming activity of microorganisms on synthetic polymeric materials. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2019; 64(12): 758-761. (In Russ.).
29. Yakovlev M.V., Shuliatnikova O.A., Godovalov A.P., Rogozhnikov G.I. Experience in assessing the oral microbiota of conditionally healthy individuals. *The dental institute*. 2021. 4(93): 90-91. (In Russ.).
30. Al Moaleem M.M., Porwal A., Al Ahmari N.M., Shariff M. Oral Biofilm on Dental Materials Among Khat Chewers. *Curr Pharm Biotechnol*. 2020; 21(10): 964-972. doi: 10.2174/1389201021666200121142300.
31. Gendreau L., Loewy Z.G. Epidemiology and etiology of denture stomatitis. *J Prosthodont*. 2011; 20(4): 251-60. doi: 10.1111/j.1532-849X.2011.00698.x.
32. Akgün FA, Şenşik NE, Çetin ES. Evaluation of the Efficacy of Different Cleaning Methods for Orthodontic Thermoplastic Retainers in terms of Bacterial Colonization. *Turk J Orthod*. 2019; 32(4): 219-228. doi: 10.5152/TurkJOrthod.2019.19061.
33. Pawashe K.G., Tewary S., Sanyal P.K., Nilesh K. An In vitro Comparative Evaluation of Disinfectants on Standard and Clinical Microbial Strains on Heat Cure Resins. *J Clin Diagn Res*. 2017; 11 (5): ZC54-ZC58. doi: 10.7860/JCDR/2017/24759.9866.

Информация об авторах

М.В. Яковлев, соискатель кафедры ортопедической стоматологии, Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера, Пермь, Россия, e-mail: mikhailyak@mail.ru.

Information about the authors

M.V. Yakovlev, PhD student at the Orthopedic Dentistry Department, Acad. E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russian Federation, e-mail: mikhailyak@mail.ru.*

* Статья поступила в редакцию 29.07.2022; одобрена после рецензирования 24.11.2022; принята к публикации 07.12.2022.

The article was submitted 29.07.2022; approved after reviewing 24.11.2022; accepted for publication 07.12.2022

Некролог о Борисе Павловиче Богомолве



Скончался Богомолв Борис Павлович.

Ректорат Астраханского государственного медицинского университета с прискорбием сообщает, что 12 ноября 2022 г скончался Богомолв Борис Павлович – член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ.

Выдающийся инфекционист нашей страны – Борис Павлович Богомолв родился 31 июля 1930 г. в городе Астрахань в семье выходцев из Центральной России. Мать М.П. Проскурина была родом из крестьян Тамбовской губернии, отец П.Т.Богомолв из крестьян Пензенских, окончивший церковно-приходскую школу. Борис был первым из четверых сыновей этой семьи. Он сразу проявил себя любознательным и очень способным учеником, ответственным человеком. Когда началась Великая Отечественная война, отец, уходя на фронт, сказал ему: «Теперь ты всему голова». Борис помогал выжить матери и своим младшим братьям, участь и работая сапожником до тех пор, пока его отец, пробывший три с половиной года в немецком плену, возвратился домой в конце 1945 г.

Окончив семь классов, Борис решил пойти в медицину и поступил в фельдшерское училище. Сразу после окончания училища он, как отличник, был принят в Астраханский медицинский институт. Активно занимаясь в научных кружках, Б.П. Богомолв стал Сталинским стипендиатом, автором ряда публикаций, главным образом по фармакологии. Выступив на Всесоюзном студенческом съезде с докладом, он в числе лучших авторов был принят академиком А.Л. Мясниковым. Встреча с лауреатом международной премии «Золотой стетоскоп», вдохновила молодого ученого на новые научные исследования. Он с отличием закончил обучение в Астраханском медицинском институте в 1955 г. К его сожалению, места в аспирантуре на кафедре фармакологии не оказалось, и ему было предложено стать аспирантом кафедры микробиологии. Успешно защитив в 1958 году кандидатскую диссертацию, посвященную микробной флоре озера Тинаки Астраханской области, он по конкурсу стал сотрудником кафедры инфекционных болезней, которую в 1965г. возглавил, получив звание доцента.

Наработав клинический опыт и мастерство в обучении студентов, Б.П. Богомолв в 1970 г. стал специалистом, который одним из первых возглавил борьбу с эпидемией холеры и лечением заболевших в Астраханской области. Его деятельность по ликвидации эпидемии холеры произвела сильное впечатление на руководителей страны, ему была присуждена премия Правительства РФ, а министр здравоохранения Е.И. Чазов предложил Борису Павловичу работу в 4-м Главном медицинском управлении страны. Докторскую диссертацию на тему «Клинико-иммунологическая характеристика вирусного гепатита (вопросы иммунопатологии и иммунодиагностики)» Борис Павлович защитил в 1973 г. и стал доктором медицинских наук.

В Центральной клинической больнице Медицинского центра Управления делами Президента Б.П. Богомолов стал заведующим инфекционным отделением и научным руководителем по инфекционным болезням. Под его руководством выполнялись исследования, в том числе по состоянию микроциркуляции и гемореологии у больных вирусными инфекциями, изучению кишечного биоценоза у больных дизентерией. Им было предложено лечение больных хроническими колитами такими препаратами, как бификол, бифидумбактерин, доказана высокая эффективность молочно-кислого колибактерина. Вместе с группой исследователей Б.П. Богомолов изучал африканскую ликорадку Западного Нила, участвовал в медико-биологических экспедициях на Северный полюс, в Латинскую Америку.

Став профессором МГУ им. Ломоносова, Б.П. Богомолов написал замечательный учебник «Инфекционные болезни» для медицинских вузов. Чрезвычайный интерес представляет написанная Борисом Павловичем книга «Холера: клиника, диагностика, лечение; опыт ликвидации в Волжском Понизовье (г. Астрахань и области) эпидемической вспышки холеры, вызванной вибрионом Eltor серотипа Инаба», монография издана несколько раз. Такие работы Б.П. Богомолова, как «Неотложная диагностика и лечение инфекционных болезней», «Дифференциальная диагностика при желтухах», «Дифференциальная диагностика инфекционных болезней, протекающих с геморрагическим синдромом», широко известны всем врачам нашей страны. В 1985 году Борису Павловичу присвоено звание Заслуженный деятель науки РФ, в 2004 г. он был избран членом-корреспондентом Российской академии наук. За большой вклад в развитие отечественной медицины и науки Российское медицинское научное общество терапевтов наградило Б.П. Богомолова Золотым орденом Гиппократы. Борис Павлович имеет правительственные награды и государственные премии.

Великолепный врач, талантливый ученый, замечательный педагог, позитивно мыслящий Борис Павлович Богомолов всегда привлекал к себе коллег, учеников, друзей, деятелей науки и культуры. Под его руководством защищено 4 докторские и 21 кандидатская диссертация. Он автор более 400 печатных работ, 7 книг и монографий.

Похоронен Борис Павлович Богомолов на Троекуровском кладбище в г.Москва.

Руководство Астраханского государственного медицинского университета, Министерства здравоохранения Астраханской области, коллеги и ученики скорбят и выражают соболезнование родным и близким, в связи с кончиной выдающего земляка, выпускника АГМУ, бывшего заведующего кафедрой инфекционных болезней Бориса Павловича Богомолова.

**ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ,
ПРЕДСТАВЛЯЕМЫХ К ПУБЛИКАЦИИ
В «ПРИКАСПИЙСКОМ ВЕСТНИКЕ МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ»**

1. Требования, которые в дальнейшем могут обновляться, разработаны с учетом **«Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы»**, составленных Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

2. **«Прикаспийский вестник медицины и фармации»** принимает к печати научные обзоры, оригинальные статьи, нормативно-методические документы, рецензии и информационные материалы, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных или электронных изданиях.

3. Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на переданный Редакции материал как результат интеллектуальной деятельности согласно действующему законодательству. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных автором гарантий.

4. С целью обеспечения опубликования материала следует помнить о недопустимости плагиата, который выражается в незаконном использовании под своим именем чужого произведения или чужих идей, а также в заимствовании фрагментов чужих произведений без указания источника заимствования, в умышленном присвоении авторства. Под плагиатом понимается как дословное копирование, компиляция, так и перефразирование чужого текста. При использовании заимствований из текста другого автора ссылка на источник обязательна. **В случае подтверждения плагиата или фальсификации результатов статья безоговорочно отклоняется.** В связи с чем, предоставляя в Редакцию авторский текстовый оригинал статьи, необходимо включить в состав сопроводительных документов заключение о ее оригинальности (<http://www.antiplagiat.ru>).

5. Статья должна быть тщательно выверена авторами, и авторский текстовый оригинал статьи должен быть подписан каждым из них. Редакция журнала оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи независимо от их объема, включая изменение названий 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 авторского текстового оригинала статьи считается день получения Редакцией окончательного текста.

6. Статья должна сопровождаться **официальным направлением учреждения**, в котором выполнена работа. На первой странице одного из экземпляров авторского текстового оригинала статьи должна стоять виза «В печать» и подпись руководителя, заверенная круглой печатью учреждения, а в конце – подписи всех авторов с указанием ответственного за контакты с Редакцией (фамилия, имя, отчество, полный рабочий адрес и телефон).

7. Авторский оригинал статьи должен быть представлен в 3 экземплярах, а также в электронном виде. Текст печатается в формате А4, через 1 интервал (шрифт Times New Roman), ширина полей: левое – 2 см, правое – 2 см, верхнее – 2 см, нижнее – 2,5 см.

8. Все страницы авторского текстового оригинала статьи должны быть пронумерованы (внизу по центру). Текст выравнивается по ширине с абзачными отступами 1 см.

9. На первой странице авторского текстового оригинала статьи указываются **сопроводительные сведения**:

1) УДК (в левом углу листа, без отступа от края);

2) название статьи (по центру, прописными буквами с полужирным начертанием, размер шрифта 11pt; после названия точка не ставится);

3) имя, отчество, фамилия автора(ов), полное наименование основного места работы, город и страна. Организационно-правовая форма юридического лица (ФГБУН, ФГБОУ ВО, ПАО, АО и т. п.) не указывается (размер шрифта 11 pt). Сведения о месте работы авторов указывают после имен, от-

честв, фамилий авторов на разных строках и связывают с авторами с помощью надстрочных цифровых обозначений (после фамилии);

4) научные специальности и соответствующие им отрасли науки, по которым представлена статья в соответствии с Приказом Минобрнауки России от 24 февраля 2021 года № 118:

3.1.4. «Акушерство и гинекология» (медицинские науки)

3.1.21. «Педиатрия» (медицинские науки)

3.1.13. «Урология и андрология» (медицинские науки)

3.1.7. «Стоматология» (медицинские науки)

3.1.17. «Психиатрия и наркология» (медицинские науки)

3.1.24. «Неврология» (медицинские науки)

3.1.9. «Хирургия» (медицинские науки)

3.2.1. «Гигиена» (медицинские науки)

3.2.2. «Эпидемиология» (медицинские науки)

3.2.3. «Общественное здоровье и организация здравоохранения, социология медицины и история медицины» (медицинские науки)

3.4.1. «Промышленная фармация и технология получения лекарств» (фармацевтические науки)

3.4.2. «Фармацевтическая химия, фармакогнозия» (фармацевтические науки)

3.4.3. «Организация фармацевтического дела» (фармацевтические науки)

3.3.6. «Фармакология, клиническая фармакология» (фармацевтические науки)

10. **Ниже следует аннотация** (не более 250 слов), **ключевые слова** (не меньше 3 и больше 15 слов или словосочетаний) (размер шрифта 10 pt). После ключевых слов точка не ставится. **Аннотация** должна быть информативна и структурирована (для оригинальных статей: цель, материалы и методы, результаты и заключение), должна полностью раскрывать содержание статьи; недопустимо использование аббревиатур.

11. Далее следует **перевод на английский язык названия статьи, сведений об авторах** (для обозначения отчества автора используется 1–2 буквы латинского алфавита), **аннотации и ключевых слов** в той же последовательности.

12. **Название статьи** должно быть объемом не более 200 знаков, включая пробелы; должно быть информативным, недопустимо использование аббревиатур, причастных и деепричастных оборотов, вопросительных и восклицательных знаков.

13. **Основной текст статьи** должен иметь размер шрифта 11 pt. Возможна публикация на английском языке. Оригинальные статьи должны включать в себя разделы: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты и их обсуждение (статистическая обработка результатов обязательна), выводы или заключение.

14. **Объем оригинальных статей** должен составлять от 5 до 10 страниц, **объем обзорных статей** – от 5 до 16 страниц, **других видов статей и писем в редакцию** – 3–5 страниц, включая таблицы, рисунки и Список источников (10–15 источников – для оригинальных статей, 20–30 источников – для обзоров).

15. **Текст авторского текстового оригинала статьи** должен соответствовать научному стилю речи, быть ясным и точным, без длинных исторических введений, необоснованных повторов и неологизмов. Необходима строгая последовательность изложения материала, подчиненная логике научного исследования, с отчетливым разграничением результатов, полученных автором, от соответствующих данных литературы и их интерпретации.

16. **Во введении** оригинальной статьи следует кратко обозначить состояние проблемы, актуальность исследования, сформулировать цель работы. Следует упоминать только о тех работах, которые непосредственно относятся к теме.

17. **В разделе «Материалы и методы»** должна быть ясно и четко описана **организация проведения данного исследования** (дизайн):

- указание о соблюдении этических норм и правил при выполнении исследования (в случае предоставления оригинальных статей в состав сопроводительных документов необходимо включить выписку из протокола заседания этического комитета);
- объем и вариант исследования, одномоментное (поперечное), продольное (проспективное или ретроспективное исследование) или др.;
- способ разделения выборки на группы, описание популяции, откуда осуществлялась выборка (если основная и контрольная группа набирались из разных популяций, назвать каждую из них);
- критерии включения в наблюдения и исключения из них (если они были разными для основной и контрольной групп, привести их отдельно);
- обязательное упоминание о наличии или отсутствии рандомизации (с указанием методики) при распределении пациентов по группам, а также о наличии или отсутствии маскировки («ослепления») при использовании плацебо и лекарственного препарата в клинических испытаниях;
- подробное описание методов исследования в воспроизводимой форме с соответствующими ссылками на литературные источники и с описанием модификаций методов, выполненных авторами;
- описание использованного оборудования и диагностической техники с указанием производителя, название диагностических наборов с указанием их производителей и нормальных значений для отдельных показателей;
- описание процедуры статистического анализа с обязательным указанием наименования программного обеспечения, его производителя и страны (например: Statistica («StatSoft», США; «StatSoft», Россия), принятого в исследовании критического уровня значимости p (например, «критической величиной уровня значимости считали 0,001»). Уровень значимости рекомендуется приводить с точностью до третьего десятичного разряда (например, 0,038), а не в виде неравенства ($p < 0,05$ или $p > 0,05$). Необходимо расшифровывать, какие именно описательные статистики приводятся для количественных признаков (например: «среднее и средне-квадратическое отклонение ($M + s$)»; «медиана и квартили $Me [Q1; Q3]$ »). При использовании параметрических методов статистического анализа (например, t -критерия Стьюдента, корреляционного анализа по Пирсону) должны быть приведены обоснования их применимости.

18. В исследованиях, посвященных **изучению эффективности и безопасности лекарственных средств**, необходимо точно указывать все использованные препараты и химические вещества, дозы и пути их введения. Для обозначения лекарственных средств следует применять **международные непатентованные наименования** с указанием в скобках торговых наименований, фирмы-производителя и страны-производителя по следующему примеру: Лозартан («Лозап», фирма-производитель «Zentiva», Чехия). Наименования препаратов необходимо начинать с прописной буквы.

19. В исследованиях, посвященных клиническому этапу **изучения эффективности и безопасности незарегистрированных лекарственных средств (вновь разрабатываемых препаратов или известных препаратов в новой лекарственной форме) или лекарственных средств по схемам, не отраженным в официальных инструкциях по применению**, необходимо предоставить в Редакцию разрешительные документы, выданные Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения.

20. При исследовании эффективности диагностических методов следует приводить результаты в виде чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов с расчетом их доверительных интервалов.

21. При исследовании эффективности медицинского вмешательства (метода лечения или профилактики) необходимо сообщать результаты сопоставления основной и контрольной групп как до вмешательства, так и после него.

22. В разделе **«Результаты и их обсуждение»** следует излагать собственные результаты исследования в логической последовательности, выделять только важные наблюдения; не допускается дублирование информации в тексте и в иллюстративном материале. При обсуждении результатов выделяют новые и актуальные аспекты данного исследования, критически сравнивая их с другими работами в данной области, а также подчеркивают возможность применения полученных результатов в дальнейших исследованиях.

23. **Выводы** или **заключение** работы необходимо связать с целью исследования, при этом следует избегать необоснованных заявлений. Раздел «Выводы» должен включать в себя пронумерованный список положений, подтвержденных в результате статистического анализа данных.

24. Все **сокращения слов и аббревиатуры**, кроме общепринятых, должны быть расшифрованы при первом упоминании. С целью унификации текста при последующем упоминании необходимо придерживаться сокращений или аббревиатур, предложенных автором (исключение составляют выводы или заключение). В тексте статьи не должно быть более 5–7 сокращений. Общепринятые сокращения приводятся в соответствии с системой СИ, а названия химических соединений – с рекомендациями ИЮПАК.

25. В статье должно быть использовано оптимальное для восприятия материала количество **таблиц, графиков, рисунков** или **фотографий** с подрисовочными подписями. В случае заимствования таблиц, графиков, диаграмм и другого иллюстративного материала следует указывать источник. **Ссылки на таблицы, графики, диаграммы и др. в тексте обязательны. Иллюстративный материал помещают после ссылок на него в тексте.**

26. При **оформлении таблиц** необходимо придерживаться следующих правил:

- таблицы выполняются штатными средствами Microsoft Word;
- все таблицы в статье должны иметь нумерационный заголовок, то есть быть пронумерованы арабскими цифрами по сквозному принципу (по правому краю страницы над названием таблицы без сокращения слова «Таблица» и без знака №). Если в тексте статьи приведена одна таблица, то нумерационный заголовок не используется, слово «Таблица» сохраняется;
- каждая таблица должна иметь тематический заголовок, то есть краткое, отвечающее содержанию наименование (по центру, с применением полужирного начертания, после названия точка не ставится);
- заголовки граф и строк необходимо формулировать лаконично и точно. Если автор приводит цифровые данные с единицами измерения, то они должны быть указаны в заголовках соответствующих колонок, без повторов на каждой строке;
- информация, представленная в таблицах, должна быть емкой, наглядной, понятной для восприятия и отвечать содержанию той части статьи, которую она иллюстрирует, но не дублировать ее;
- в случае представления в таблице материалов, подверженных обязательной статистической обработке, в примечании к таблице необходимо указывать, относительно каких групп осуществлялась оценка значимости изменений;
- если в таблице представлены материалы, обработанные при помощи разных статистических подходов, необходимо конкретизировать сведения в примечании. Например, *Примечание:* * – уровень значимости изменений $p < 0,05$ относительно контрольной группы (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений);
- однотипные таблицы должны быть построены одинаково; рекомендуется упрощать построение таблиц, избегать лишних граф и диагональных разделительных линеек.

27. **Графики и диаграммы** в статье должны быть выполнены с помощью “Microsoft Graph”, должны быть пронумерованы арабскими цифрами по сквозному принципу (по центру страницы с указанием «Рис. 1. Название», шрифт 10 pt полужирным начертанием, после названия точка не ставится). В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения (Например: титр антител в реакции прямой гемагглютинации, Ig), приводятся пояснения по каждой кривой. В случае, если в диаграммах представляются статистически обработанные данные, необходимо отразить погрешности графически.

28. Фотографии должны быть представлены в формате TIFF или JPEG с разрешением не менее 300 dpi. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать кратность увеличения.

29. Не допускается представление копий иллюстраций, полученных ксерокопированием.

30. Если иллюстративный материал в работе представлен однократно, то он не нумеруется.

31. Все данные внутри таблиц, надписи внутри рисунков и графиков должны быть напечатаны через 1 интервал, шрифт Times New Roman, размер шрифта 10 pt. Формулы следует набирать с помощью “Microsoft Equation”.

32. После основного текста статьи следует поместить перечень затекстовых библиографических ссылок «**Список источников**» (размер шрифта 10 pt). Нумерация в перечне делается в порядке возрастания. Библиографические записи в перечне располагают в порядке цитирования источников в тексте статьи. Для статей необходимо указывать фамилию и инициалы всех авторов, название публикации, наименование журнала (сборника), год издания, том, номер выпуска, страницы (от – до). Для книг следует привести фамилию и инициалы всех авторов, название книги по титульному листу, место издания, издательство, год, общее количество страниц. Для диссертаций (авторефератов) необходимо указывать автора, название диссертации (автореферата), (дис. ... д-ра (канд.) мед. (биол.) наук), город, год, страницы. Список источников оформляется в соответствии с ГОСТ Р 7.0.7–2021. В тексте ссылки приводятся арабскими цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком источников, например, [1] или [2, 4, 22].

33. В список источников следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет и всесторонне отражающие текущее состояние рассматриваемого вопроса. Нельзя ограничивать список русскоязычными источниками. Список источников зарубежных авторов должен быть полным, соответствующим их вкладу в освещение вопроса. **Автор статьи несет полную ответственность за точность информации и правильность библиографических данных.**

Примеры оформления «Списка источников».

1. Аронов Д. А., Лупанов В. П. Функциональные пробы в кардиологии. М. : МЕДпресс-информ, 2007. 328 с.

2. Блэйк П. Г. Современные представления об анемии при почечной недостаточности // Нефрология и диализ. 2000. Т. 2, № 4. С. 278–286.

3. Горелкин А. Г., Пинхасов Б. Б. Пат. 2387374 Рос. Федерация, МПК А61В5/107 Способ определения биологического возраста человека и скорости старения. Заявитель и патентообладатель ГУ НЦКЭМ СО РАМН. № 2008130456/14; заявл. 22.07.2008; опублик. 27.04.2010. Бюл. № 12.

4. Иванов В. И. Роль индивидуально-типологических особенностей студентов в адаптации к учебной деятельности : автореф. дис. ... канд. биол. наук. Томск, 2002. 18 с.

5. Онищенко Г. Г., Алешкин В. А., Афанасьев С. С., Пospelова В. В. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии / под ред. Онищенко Г. Г., Алешкина В. А., Афанасьева С. С., Пospelовой В. В.. М. : ГБОУ ДПО ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. 608 с.

1. Johnson D. W., Forman C., Vesey D. A. Novel renoprotective actions of erythropoietin : New uses for an old hormone // Nephrology. 2006. Vol. 11, no. 4. P. 306–312.

34. Далее следует перечень затекстовых библиографических ссылок на латинице (“**References**”), оформленный в следующем порядке:

– все авторы в транслитерированном варианте (использовать сайт <https://translit.net/>, выбрав стандарт BGN. Окошко переключения между стандартами размещается над строкой с буквами алфавита),

– перевод названия статьи на английский язык,

– наименование русскоязычного источника (журнала) в транслитерированном варианте,

– перевод названия источника (журнала) на английский язык указывается после знака «=»,

– выходные данные источника с обозначениями на английском языке.

Нумерация записей в дополнительном перечне затекстовых библиографических ссылок «**References**» должна совпадать с нумерацией записей в основном перечне затекстовых библиографических ссылок «**Список источников**».

Примеры оформления списка литературы в латинице (References).

1. **Пример оформления книги:** Osipenkova-Vichtomova T. K. Forensic examination of bones. Moscow : BINOM Publishing House; 2017, 272 p. (In Russ.).
2. **Пример оформления статьи из журнала:** Bleyk P. G. Modern concepts of anemia in kidney insufficiency. *Nefrologiya i dializ = Nephrology and dialysis*. 2000; 2 (4): 278–286. (In Russ.).
3. **Пример оформления патента:** Gorelkin A. G., Pinkhasov B. B. The way of definition of man's biological age and senility speed. Patent RF, no. 2387374. 2010. (In Russ.).
4. **Пример оформления диссертации:** Ponezheva Zh. B. Clinico-immunological aspects of pathogenesis of chronic hepatitis C and ways to optimize therapy. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences. Moscow; 2011. 38 p. (In Russ.).
5. **Пример оформления статьи с DOI:** Bassan R., Pimenta L., Scofano M., Gamarski R., Volschan A; Chest Pain Project investigators, Sanmartin C. H., Clare C., Mesquita E., Dohmann H. F., Mohallem K., Fabricio M., Araújo M., Macaciel R., Gaspar S. Probability stratification and systematic diagnostic approach for chest pain patients in the emergency department. *Crit. Pathw. Cardiol*. 2004; 3 (1): 1–7. doi: 10.1097/01.hpc.0000116581.65736.1b.
6. **Пример оформления статьи из сборника трудов:** Kantemirova B. I., Kasatkina T. I., Vyazovaya I. P., Timofeeva N. V. The investigation of liver detoxicytic function according to restoring blood glutation in children with different somatic pathology. Collection of scientific works of the Astrakhan State Medical Academy. Astrakhan': Astrakhan State Medical Academy; 2003: 388–391. (In Russ.).
7. **Пример оформления материалов конференций:** Mazlov A. M., Vorontseva K. P., Bulakh N. A. Optimizing the use of antibacterial drugs in the obstetric observational department of the regional perinatal center. Materials of III International Conference of the Caspian States “Actual issues of modern medicine”. 4–5 October 2018. Astrakhan' : Astrakhan State Medical University; 2018: 116–117. (In Russ.).
8. **Пример оформления интернет-ресурса:** State Register of Medicines. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru>. (In Russ.).

После списка «References» приводятся **дополнительные сведения об авторе (авторах)** с предшествующими словами «Информация об авторе (авторах)» (“Information about the author (authors)”).

Дополнительные сведения об авторе должны быть показаны в следующей последовательности: инициалы, фамилия, ученая степень, ученое звание, должность, место работы, город, страна, электронный адрес.

Порядок принятия и продвижения статьи:

1. Получение Редакцией авторского текстового оригинала статьи в 1 экземпляре, а также сопроводительных документов: официального направления учреждения, заключения об оригинальности текста (<http://www.antiplagiat.ru>), экспертного заключения по материалам, подготовленным для открытого опубликования, договора о передаче авторского права и согласия на обработку персональных данных.
2. Ознакомление с текстом статьи, рецензирование и сообщение автору о решении редакционной коллегии по ее опубликованию. В случае принципиального положительного решения редакционной коллегии о возможности публикации статьи при необходимости внесения определенных правок информация представляется автору по электронной почте (если ответ не будет получен в течение 1 месяца со дня отправки уведомления, статья снимается с дальнейшего рассмотрения).
3. Подготовка статьи редакцией и ее публикация в номере.
4. В одном номере журнала может быть напечатана только одна статья первого автора.
5. Статьи, получившие отрицательное заключение редакционной коллегии и/или оформленные с нарушением изложенных правил, в журнале не публикуются и авторам не возвращаются.

Рукописи направлять по адресу: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121,
ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России,
«Прикаспийский вестник медицины и фармации», редакция.

Авторский оригинал текста статьи, скан-копии сопроводительных документов
(первая страница экземпляра рукописи с визой «В печать», подписью руководителя,
заверенной круглой печатью учреждения и последней страницы с подписями всех авторов)
направлять на сайт <http://www.kaspmc.ru>
и/или на электронный адрес: prikasp.vestnik@mail.ru.

Для авторов статей на базе Центра поддержки технологий и инноваций
ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России выполняется бесплатный патентно-
информационный поиск по патентным информационным ресурсам ФИПС.

RULES FOR THE AUTHORS SUBMITTING ARTICLES TO THE “CASPIAN JOURNAL OF MEDICINE AND PHARMACY”

1. These requirements are developed **to meet the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals"** compiled by the International Committee of Medical Journal Editors (IC-MJE) and can be updated in the future.

2. **"Caspian Journal of Medicine and Pharmacy" accepts for publication scientific reviews, original articles, regulatory and procedural documents, peer reviews, and information materials** that have not previously been published or accepted for publication in any other printed or electronic media.

3. **The author guarantees having his exclusive right to use the material submitted to the Editorial Board as a result of intellectual activity** according to the current legislation regulating the circulation of rights to intellectual property results. In case of infringes upon the guarantee and claims to the editorial board in connection with these, the author agrees to settle all the claims on his own and at his own expense. The editorial board bears no third party liability for the breach of the author's guarantees.

4. In order to ensure the publication of material, the authors should remember that plagiarism is inadmissible. Plagiarism consists in illegal use of another individual's work or ideas under one's own name, as well as fragment borrowing from other people's works without specifying the source of borrowing, intentional appropriation of authorship. Source reference is required when borrowing from another author's text. **In case of confirmation of plagiarism or falsification of results the article is unreservedly rejected.** In this connection, when submitting a copyright original text of the article to the editorial board, please, include a **certificate of its originality** in the accompanying documents (<http://www.antiplagiat.ru>).

5. The article should be carefully verified by the authors and the copyright original text of the article should be signed by each of them. **The editorial board reserves the right to abridge and edit the materials of articles, regardless of their size, including changes in titles, terms and definitions.** Minor stylistic, nomenclature or formal corrections are made without coordination with the author. If the article was altered by the author in the process of preparing for publication, the date of submission of the copyright original text of the article is the day when the editorial board received the final text.

6. The article should be accompanied by a **covering letter from the institution** where the work has been performed. *The first page* of one of the copies of the copyright original text of the article should contain the visa "In print" and the signature of the senior official covered by the round stamp of the institution; and *the last page* should contain the signatures of all the authors specifying a person responsible for contacts with editors (last name, first name, middle name, full work address and telephone number).

7. **The copyright original text of the article should be submitted in 3 copies and in an electronic form.** The text is to be typed in A4 format, with 1 interval (font Times New Roman), the width of fields: left - 2 cm, right - 2 cm, top - 2 cm, bottom - 2.5 cm.

8. All **pages of the copyright original text of the article are to be numbered** (bottom center). The width of the text is aligned full with paragraph indentation of 1 cm.

9. The first page of the copyright original text of the article is to contain **the accompanying information:**

1) UDC (in the left corner of the page, without indents from the edge);

2) the title of the article (center, in capital letters and bold, font size 11pt; no full stop after the title);

3) full name of the author(s), academic degree, academic rank, position, full name of the principal place of employment (including department, laboratory), full postal business address, e-mail, phone number (font size 11 pt);

4) the scope of publications of the Journal includes the following study areas (under the Decree of the Ministry of Education and Science of Russia № 118 of February 24, 2021):

3.1.4. "Obstetrics and Gynecology" (medical sciences),

3.1.21. "Pediatrics" (medical sciences),

3.1.13. "Urology and andrology" (medical sciences),

3.1.7. "Stomatology" (medical sciences),

- 3.1.17. "Psychiatry and narcology" (medical sciences),
- 3.1.24. "Neurology" (medical sciences),
- 3.1.9. "Surgery" (medical sciences),
- 3.2.1. "Hygiene" (medical sciences),
- 3.2.2. "Epidemiology" (medical sciences),
- 3.2.3 "Public health and healthcare organization, sociology and history of medicine" (medical sciences).
- 3.4.1. "Industrial pharmacy and Drug Production Technology" (pharmaceutical sciences),
- 3.4.2. "Pharmaceutical chemistry, pharmacognosy" (pharmaceutical sciences),
- 3.4.3. "Organization of pharmaceutical affairs" (pharmaceutical sciences),
- 3.3.6. "Pharmacology, clinical pharmacology" (pharmaceutical sciences).

10. The accompanying information is followed by a **summary** (10–15 lines), **key words** (8–10) (font size of 10 pt). The summary should be concise and informative, and completely reveal the contents of the article; the use of abbreviations is unacceptable.

11. **The title of the article** should not exceed 200 characters, including spaces; it should be informative, the use of abbreviations, participial constructions, question and exclamation marks is unacceptable.

12. **The main text of the article** should be typed with 11 pt font size. Original articles should include the following sections: introduction, the purpose of the research, materials and methods, results and their discussion (statistical analysis of the results is required), conclusion, and acknowledgment.

13. **The size of original articles** is to be 5-10 pages, **the size of review articles** – from 5 to 16 pages, **other types of articles and letters to the editor** – 3-5 pages, including tables, figures, and a list of references (at least 20 sources - for original articles and at least 30 - for reviews).

14. **The copyright original text of the article** is to conform to the scientific style of speech, be clear and precise, without long historical introductions, unreasonable repetitions and neologisms. Strict sequence of presentation of the material is necessary, subordinated to the logic of a scientific research, with a clear delineation of the results obtained by the author from the relevant literature data and their interpretation.

15. **In the introduction** of the original article you should briefly indicate the state of the problem, the relevance of the study, formulate the purpose of the work. It is necessary to mention only those works that directly relate to the topic.

16. **The organization of the study** (design) should be clearly and accurately described in «**Materials and methods**»:

- specify the compliance with ethical norms and rules while performing the study (if original articles are submitted, the accompanying documents include an extract from the protocol of the meeting of the Ethics Committee);
- scope and form of the study, cross-sectional (transverse), longitudinal (prospective or retrospective study), etc.;
- method of separating the sample into groups, the description of the population from which the sample was taken (if the main and the control group were formed from different populations, name each of them);
- criteria for inclusion and exclusion of observations (if they were different for the main and control groups, list them separately);
- mention the presence or absence of randomization (indicating methods) while distributing patients in groups, as well as the presence or absence of masking (“blinding”) with a placebo and medicament use in clinical tests;
- a detailed description of methods of the research in a reproducible form containing appropriate references to literary sources and the description of methods modifications made by the authors;
- description of the used equipment and diagnostic appliances with manufacturer specifications, the name of diagnostic kits indicating their manufacturers and normal values for certain indicators;
- description of the procedure of statistical analysis with obligatory indication of the name of the software, its manufacturer and country (e.g.: Statistica (StatSoft, USA; StatSoft, Russia), the critical significance level p accepted in the study (e.g., “0.001 was considered the critical value of the significance level”).

The level of significance should be indicated up to the third decimal place (e.g., 0,038), but not as an inequality ($p < 0,05$ or $p > 0,05$). It is necessary to decipher which particular descriptive statistics are provided for quantitative traits (e.g.: “middle and high-quadratic deviation ($M + s$)”; “median and quartiles of $Me [Q1; Q3]$ ”). When using parametric methods of statistical analysis (e.g., t-Student criterion, Pearson correlation analysis) a justification of their applicability is required.

17. In **studies of efficacy and safety of drugs**, specify all the preparations and chemicals used, dosages and routes of their administration. Use **international nonproprietary names** to designate drugs. The trade name of a medicament, the firm-manufacturer and manufacturer country can be given in this section in brackets only after its international nonproprietary name (e.g.: Losartan (“Lozap”, firm-manufacturer “Zentiva”, Czech Republic.) Start the names of medicaments with a capital letter.

18. In research works devoted to the clinical stage of **the study of efficacy and safety of unregistered medicinal products (newly developed medications or known drugs in a new medicinal form) or medicinal products by schemes that are not reflected in official instructions for use**, permitting documents issued by the Federal Service for Supervision of Public Health are to be provided to the editorial board.

19. While studying the effectiveness of diagnostic methods, the results should be given in the form of sensitivity, specificity, predictive value of a positive and negative result with the calculation of their confidence intervals.

20. While studying the effectiveness of a medical intervention (method of treatment or prevention), report the results of the comparison of the main and control groups before the intervention and after it.

21. In **"Results and their discussion"** present your own research results in a logical sequence, give accent to only important observations; do not duplicate the information in the text and in the illustrative material. When discussing the results highlight new and actual aspects of the study critically comparing them with other works in this field, and emphasize the possibility of applying the results obtained in further studies.

22. **Conclusion** of the work should be linked with the purpose of the study, so as to avoid groundless statements. Section "Conclusion" includes a numbered list of statements confirmed by statistical data analysis.

23. All **word cuts and abbreviations**, except for generally accepted, should be explained when first mentioned. To ensure uniformity of the text use the cuts or abbreviations proposed by the author (except for the conclusion) when hereinafter mentioned. There should not be more than 5-7 contractions in text of the article. Generally accepted abbreviations are given in accordance with the SI system, and the names of chemical compounds – according to IUPAC recommendations.

24. The number of **tables, graphs, figures or photographs** with captions should be optimal for perception of the material. If borrowing tables, graphs, charts, and other illustrative material indicate the source. **References to charts, graphs, diagrams, and etc. in the text are obligatory. The illustrative material is placed after the references to it in the text.**

25. When **making tables** observe the following rules:

- tables are made by regular means of Microsoft Word;
- all tables in the article should be numbered in Arabic numerals by a cross-cutting principle (the word "Table" is placed on the right side of the page above the table name without abbreviations and without the symbol №);
 - each table should have a brief name corresponding to the content (in the middle, in bold, no full-stop after the name). The headings of columns and lines should be formulated laconically and accurately;
 - the information presented in the tables should be succinct, visual, understandable and meet the content of the part of the article that it illustrates;
 - if the table contains materials for obligatory statistical processing, in the footnote to the table specify with respect to which groups the assessment of significance of changes was made;
 - if the table contains materials processed using different statistical approaches, it is necessary to concretize the information in a note. For example, *Note*: * - the level of significance of changes is $p < 0,05$ compared with the control group (t-Student criterion with Bonferroni correction for multiple comparisons);
 - tables of the same type should be constructed in the same way; it is recommended to simplify the construction of tables, to avoid unnecessary columns and diagonal separating lines.

26. Graphs and diagrams in the article should be made using «Microsoft Graph», numbered in Arabic numerals by a cross-cutting principle (in the center of the page indicating "Fig. 1. Name", 10 pt bold font, no full-stop after the title). Captions to the graphs should indicate the designations for the abscissa and ordinate axes and units (for example: the antibody titer in the reaction of direct hemagglutination, Ig), provide explanations for each curve. If diagrams represent a statistically processed data, the error must be reflected graphically.

27. Photographs are to be submitted in TIFF or JPEG format with a resolution of at least 300 dpi. Captions to microphotographs should specify the magnification.

28. You can't provide copies of illustrations obtained by photocopying.

29. A single illustration should not be numbered.

30. All the data in tables, captions inside figures and graphs should be typed with 1 interval, font Times New Roman, font size of 10 pt. Formulas should be typed using the «Microsoft Equation».

31. A brief **acknowledgment section** may be given after the conclusion section just before the references. The acknowledgment of people who provided assistance in manuscript preparation or funding for research, etc. should be listed in this section.

32. The main text should be followed by "**References**" (font size of 10 pt) in alphabetical order, sources in the Cyrillic characters coming first, then – in the Roman characters.

Use the following style and punctuation for references.

Reference to a journal publication: Linke B. G. O., Casagrande T. A. C., Cardoso L. A. C. Food additives and their health effects: A review on preservative sodium benzoate. *African Journal of Biotechnology*. 2018; 17 (10): 306–310.

Uphoff E. P. Bird P. K., Antó J. M., Basterrechea M., von Berg A., Bergström A., Bousquet J., Chatzi L., Fantini M. P., Ferrero A., Gehring U., Gori D., Heinrich J. Variations in the prevalence of childhood asthma and wheeze in MeDALL cohorts in Europe. *European Respiratory Journal. Open Research*. 2017; 3 (3): 00150–2016. doi: 10.1183/23120541.00150-2016.

Note: for all articles in References list, DOI and/or PMID must be indicated if any!

Reference to a book: Gravas S., Bach T., Bachmann A., Drake M., Gacci M., Gratzke C., Madersbacher S., Mamoulakis C., Tikkinen K. A. O., Karavitakis M., Malde S., Sakkalis V., Umbach R. Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). *European Association of Urology*; 2016. 62 p.

Reference to a chapter in an edited book: Meltzer P. S., Kallioniemi A., Trent J. M. Chromosome alterations in human solid tumors. The genetic basis of human cancer. Under the editorship of B. Vogelstein, K. W. Kinzler. New York: McGraw-Hill; 2002: 93–113.

Media: Henkel J. Testicular Cancer: Survival High With Early Treatment. *FDA Consumer magazine* [serial online]. January–February 1996. URL: http://www.fda.gov/fdac/features/196_test.html.

Conferences and Meetings: Accessibility and quality of health services. Proceedings of the 28th Meeting of the European Working Group on Operational Research Applied to Health Services (ORAHS). Ed.; Ferreira de Oliveira M.J. Jul 28-Aug 2 2002. Rio de Janeiro, Brazil. Frankfurt (Germany) : Peter Lang; 2004. 287 p.

Theses and Dissertations: indicate the author, the title of the thesis (abstract), (thesis of Doctor (Candidate) of Medical (Biological) Sciences), city, year, pages.

Example:

if the source is in the Cyrillic characters

Ponezheva Zh. B. Clinico-immunological aspects of pathogenesis of chronic hepatitis C and ways to optimize therapy. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences. Moscow; 2011. 38 p. (In Russ.).

if the source is in the Latin characters

Zhao C. Development of nanoelectrospray and application to protein research and drug discovery. Dissertation. Buffalo (NY), State University of New York at Buffalo; 2005. 276 p.

Patents:

if the source is in the Cyrillic characters

Gorelkin A. G., Pinkhasov B. B. The way of definition of man's biological age and senility speed. Patent RF, no. 2387374. 2010. (In Russ.).

if the source is in the Latin characters

Myers K., Nguyen C. Prosthetic heart valve. United States patent US 6,911,043. Myers K., Nguyen C., inventors; assignee is 3F Therapeutics Inc. 2005 Jun 28.

Pagedas A.C. Flexible endoscopic grasping and cutting device and positioning tool assembly. United States patent US 20020103498. Pagedas A.C., inventor; assignee and patent holder is Ancel Surgical R&D Inc., 01.08.2002

In the text, references are put in Arabic numerals in square brackets according to the list, for example, [1] or [2, 4, 22].

33. The references should mainly include the articles published in the last 10-15 years and comprehensively reflecting the current state of the issue in question. **The author bears full responsibility for the accuracy of information and correctness of bibliographic data.**

Procedure for acceptance and promotion of an article:

1. The editorial board receives at least 1 copy of the copyright original text of the article, as well as accompanying documents: an official covering letter from the institution, a certificate of originality of the text (<http://www.antiplagiat.ru>), expert opinion on materials prepared for open publication, a transfer of copyright agreement and a consent to personal data processing.

2. The editorial board reads the text, reviews it and informs the author of the decision concerning its publication. Of a positive decision of the editorial board to publish the article only after making certain edits the author is informed by e-mail (if no response is received within 1 month from the date of dispatch of the notification, the article is withdrawn from further consideration).

3. The article is prepared by the editorial board and published in the journal.

4. Only one article of the first author can be printed in one issue of the journal.

5. Articles that receive a negative decision of the Editorial Board and / or the text format of which does not comply with the above rules are not published in the journal and are not returned to the authors.

Submit your manuscripts to the address: 121, Bakinskaya Street, Astrakhan 414000, Astrakhan State Medical University, «Caspian Journal of Medicine and Pharmacy», the editorial board.

Scanned copies of **accompanying documents, the first page** of one of the copies of the manuscript with the visa "In print", the signature of the senior official covered by the round stamp of the institution, **the last page** with the signatures of all the authors, as well as the text of the article in RTF format, please, send to <http://www.kaspmc.ru>, prikasp.vestnik@mail.ru.

Patent information retrieval in the patent information resources of the Federal Institute of Industrial Property is free of charge for the authors of the articles on the basis of the Support Center for Technology and Innovation of the Astrakhan State Medical University.

16+

ISSN 2712-8164

**ПРИКАСПИЙСКИЙ
ВЕСТНИК
МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ**

**Научно-практический
журнал**

2022

ТОМ 3

№ 4

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Главный редактор – С.П. Синчихин
Компьютерная правка и макетирование – А.Х. Кадырова

Дата выхода – 29.12.2022

Уч. печ. л. – 10,2

Заказ № 5274

Тираж 500 экз. (Первый завод – 50 экз.)

Цена свободная

Отпечатано в Редакционно-издательском отделе ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России.

Адрес издателя, редакции, типографии:
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121