



**НАУЧНЫЙ ВЕСТНИК  
ОМСКОГО  
ГОСУДАРСТВЕННОГО  
МЕДИЦИНСКОГО  
УНИВЕРСИТЕТА**

**Том 4  
Выпуск 1 (13)**

**Омский государственный  
медицинский университет**

**«Научный вестник Омского  
государственного медицинского  
университета»** - научно-

практический рецензируемый  
медицинский журнал.

Сетевое издание.

Выходит 4 раза в год.

Основан в 2020 году.

**Адрес редакции:**

644099, Омская область,

г. Омск, ул. Ленина, 12, каб. 237

med@omgtu.ru

+7 (3812) 21-11-30

Зав. редакцией: Н.А. Николаев

Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: [www.science-med.ru](http://www.science-med.ru) Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя.

Компьютерный набор и верстка:

К.А. Андреев

Литературный редактор:

И.Л. Шарапова

ISSN (Online) 2782-3024

Свидетельство о регистрации

СМИ ЭЛ № ФС 77 - 79095

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

**Главный редактор Н.А. НИКОЛАЕВ, д.м.н., доц.(Омск)**

**Редакционный совет**

М.А. ЛИВЗАН, член-корр. РАН, д.м.н. (Омск) – председатель

О.В. КОРПАЧЕВА, д.м.н., доц. (Омск) – зам. председателя

Д.С. БОРДИН, д.м.н., проф. (Москва)

В.Д. ВАГНЕР, д.м.н., проф. (Москва)

О.М. ДРАПКИНА, д.м.н., проф., академик РАН (Москва)

В.П. КОНЕВ, д.м.н., проф. (Омск)

А.В. КОНОНОВ, д.м.н., проф. (Омск)

Т. ЛЮКЕ, проф. (Бохум, Германия)

И.В. МАЕВ, д.м.н., проф., академик РАН (Москва)

А.И. МАРТЫНОВ, д.м.н., проф., академик РАН (Москва)

Г.И. НЕЧАЕВА, д.м.н., профессор (Омск)

О.Б. ОСПАНОВ, д.м.н., проф. (Астана)

Т. ШЕФЕР, проф. (Бохум, Германия)

**Научные редакторы**

*Клиническая медицина:* С.В. БАРИНОВ д.м.н., проф. (Омск), Г.И. НЕЧАЕВА, д.м.н., проф. (Омск), Е.Б. ПАВЛИНОВА, д.м.н., доц. (Омск)

*Фундаментальная медицина:* О.В. КОРПАЧЕВА, д.м.н., доц. (Омск)

*Фармацология и фармакология:* Е.А. ЛУКША, к.фарм.н., доц. (Омск)

*Микробиология:* Н.В. РУДАКОВ, д.м.н., проф. (Омск)

*Науки о здоровье и профилактическая медицина:* В.Л. СТАСЕНКО, д.м.н., проф. (Омск)

*Медицинская и биологическая статистика:* Д.В. ТУРЧАНИНОВ, д.м.н., проф. (Омск)

*Философские, гуманитарные и социальные науки:* Л.А. МАКСМЕНКО, д.фил.н., доц. (Омск)

*Работы молодых ученых и студентов:* Т.П. ХРАМЫХ, д.м.н., доц. (Омск)

**Члены редколлегии**

Баринов С.В. (Омск), д.м.н., проф., Кравченко Е.Н. (Омск), д.м.н., проф., Савельева И.В. (Омск), д.м.н., доц., Викторова И.А. (Омск), д.м.н., проф., Друк И.В., (Омск) д.м.н., доц., Кореннова О.Ю. (Омск), д.м.н., проф., Морова Н.А. (Омск), д.м.н., проф., Овсянников Н.В. (Омск), д.м.н., доц., Гудинова Ж.В. (Омск), д.м.н., проф., Никитин Ю.Б. (Омск), к.ф.м.н., доц., Пасечник О.А. (Омск), д.м.н., доц., Плотникова О.В. (Омск), д.м.н., доц., Турчанинов Д.В. (Омск), д.м.н., проф., Ашвиц И.В. (Омск), д.м.н., доц., Говорова Н.В. (Омск), д.м.н., проф., Мордык А.В. (Омск), д.м.н., проф., Пузырева Л.В. (Омск), к.м.н., Рудаков Н.В. (Омск), д.м.н., проф., Стасенко В.Л. (Омск), д.м.н., проф., Ахмедов В.А.(Омск), д.м.н., проф., Шредер А.Ю. (Омск), к.п.н., доц., Акулинин В.А. (Омск), д.м.н., доц., Московский С.Н. (Омск), к.м.н., доц., Путалова И.Н. (Омск), д.м.н., проф., Русаков В.В. (Омск), д.м.н., доц., Храмых Т.П. (Омск), д.м.н., доц., Вьюшков Д.М. (Омск), к.м.н., Игнатъев Ю.Т. (Омск), д.м.н., проф., Хомутова Е.Ю. (Омск), д.м.н., доц., Кротов Ю.А. (Омск), д.м.н., проф., Ларькин В.И., (Омск), д.м.н., проф., Лебедев О.И. (Омск), д.м.н., проф., Антонов О.А. (Омск), д.м.н., доц., Белан Ю.Б. (Омск), д.м.н., проф., Павлинова Е.Б. (Омск), д.м.н., проф., Пискалов А.В. (Омск), д.м.н., проф., Котенко Е.Н. (Омск), к.п.н., доц., Максименко Л.А. (Омск), д.ф.н., доц., Мусохранова М.Б. (Омск), д.ф.н., к.п.н., доц., Усов Г.М. (Омск), д.м.н., доц., Григорович Э.Ш. (Омск), д.м.н., доц., Ломиашвили Л.М. (Омск), д.м.н., проф., Скрипкина Г.И. (Омск), д.м.н., доц., Стафеев А.А. (Омск), д.м.н., проф., Сулимов А.Ф. (Омск), д.м.н., проф., Худорошков Ю.Г. (Омск), к.м.н., доц., Василевская Е.С. (Омск), к.м.н., доц., Ефременко Е.С. (Омск), д.м.н., доц., Индутный А.В. (Омск), д.м.н., доц., Лукша Е.А. (Омск), к.ф.н., доц., Орлянская Т.Я. (Омск), д.б.н., доц., Степанова И.П. (Омск), д.б.н., проф., Фоминых С.Г. (Омск), д.м.н., доц., Деговцов Е.Н. (Омск), д.м.н., доц., Дзюба Г.Г. (Омск), д.м.н., доц., Новиков Ю.А. (Омск) д.м.н., доц., Полуэктов В.Л. (Омск), д.м.н., проф., Цуканов А.Ю. (Омск), д.м.н., проф., Черненко С.В. (Омск) к.м.н., доц.

## Оглавление

Савченко О.А., Новикова И.И., Плотникова О.В., Савченко О.А. ОСОБЕННОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ НА ПРОЦЕССЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ И ИЗМЕНЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА .....	3
Савченко О.А., Новикова И.И., Плотникова О.В., Савченко О.А. РИСКОМЕТРЫ И МАРКЕРЫ УСКОРЕННОГО СТАРЕНИЯ.....	17
Диких А.А., Первенецкая М.В., Русаков В.В., Сукач Л.И., Слаповская О.И., Комаров А.Ю., Макарова Я.С. ПРИМЕНЕНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ В ИССЛЕДОВАНИИ МОЧЕПОЛОВЫХ ОРГАНОВ ПТИЦ .....	30
Перескок А. В., Савченко И. А., Корнеева И. Н., Лукша Е. А., Иванова Е. В., Подгурская В. В. РАЗРАБОТКА СТАНДАРТНОЙ ОПЕРАЦИОННОЙ ПРОЦЕДУРЫ «КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА РАСТВОРА НАТРИЯ ХЛОРИДА 0,9% (350 МЛ) ДЛЯ ИНФУЗИЙ (ВНУТРИАПТЕЧНАЯ ЗАГОТОВКА) В УСЛОВИЯХ АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ, ОСУЩЕСТВЛЯЮЩИХ ИЗГОТОВЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ» .....	37
Белова Н.Е., Вильмс Е.А. ОСОБЕННОСТИ КАИК В СТАЦИОНАРАХ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ .....	47
Богданчикова П.В., Набока М.В. ПРОБЛЕМЫ ПОЗДНИХ ЛУЧЕВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ КОЖИ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ЛЕЧЕНИЯ.....	54
Гоманова Л.И., Баланова Ю.А. ВЛИЯНИЕ АЛИМЕНТАРНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА НА РАЗВИТИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА.....	64
Козлов М.Ю., Ашвиц И.В. ИСТОРИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ХИМИЧЕСКОГО ОРУЖИЯ В ВОЕННЫХ ЦЕЛЯХ, ВОЗМОЖНОСТЬ ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ.....	75
Кязимова Н.Д., Корнякова В.В. ВЛИЯНИЕ ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА И ТЕЧЕНИЕ РЯДА ЗАБОЛЕВАНИЙ.....	87
Гетман Н.А., Котенко Е.Н. ВЫЯВЛЕНИЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНО- ПЕДАГОГИЧЕСКИХ ДЕФИЦИТОВ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА....	92

## ОСОБЕННОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ НА ПРОЦЕССЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ И ИЗМЕНЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Савченко О.А.<sup>1,3</sup>, Новикова И.И.<sup>1</sup>, Плотникова О.В.<sup>2</sup>, Савченко О.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

<sup>3</sup>БУЗОО «Территориальный центр медицины катастроф» Министерства здравоохранения Российской Федерации

### Авторы:

Савченко Олег Андреевич – к.б.н., ведущий научный сотрудник ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора

Новикова Ирина Игоревна - д.м.н., профессор, директор ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора

Плотникова Ольга Владимировна - д.м.н., доцент, заведующий кафедрой гигиены труда, профпатологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России,

Савченко Ольга Анатольевна - к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России

### Автор, ответственный за переписку:

Савченко Олег Андреевич, 630108, г. Новосибирск, ул. Пархоменко, д.7, к.103; savchenko\_oa@niig.su

DOI: 10.61634/2782-3024-2024-13-3-16

**Цель исследования** – оценить роль производственных факторов в развитии процессов преждевременного (ускоренного) старения и изменении биологического возраста (по данным литературного обзора), провести анализ факторов риска и механизмов, запускающих процессы преждевременного старения и изменение биологического возраста, для воспрепятствования данным процессам - принятия комплекса мер по профилактике профессиональных заболеваний всех категорий населения. **Материал и методы:** в анализе оценки рисков развития преждевременного (клеточного) старения и изменения биологического возраста под влиянием вредных производственных факторов использовались методы гигиенической диагностики и теоретического исследования: формализация, обобщение, сравнение, системный анализ. Объектом исследования являлся материал научных работ по изучению влияния вредных производственных факторов на процессы клеточного старения и биологического возраста. **Результаты и их обсуждение.** В исследовании определена прямая зависимость между влиянием производственных факторов на здоровье трудового контингента, образом жизни и функционированием системы здоровьесбережения. Проведенное исследование позволит глубже понять процессы, приводящие к изменению биологического возраста и развитию преждевременного старения по анализу влияния факторов производственной среды, социально-экономических, экологических и других условий, влияющих на состояние здоровья и продолжительность жизни рабочего контингента. **Заключение.** Определена ведущая роль профилактических мер в сохранении профессиональной работоспособности и продления жизни трудового контингента. Изучение процессов, приводящих к предотвращению изменений биологического возраста и запуску механизмов преждевременного старения рабочего контингента, будет способствовать его длительной профессиональной активности и творческому долголетию.

**Ключевые слова:** производственная среда; образ жизни; факторы риска; здоровье; пол; личностный потенциал; биологический возраст; преждевременное старение; трудовое долголетие

## FEATURES OF THE IMPACT OF PRODUCTION FACTORS ON THE PROCESSES OF PREMATURE AGING AND CHANGES IN BIOLOGICAL AGE

O.A. Savchenko<sup>1,3</sup>, I.I. Novikova<sup>1</sup>, Plotnikova O.V.<sup>2</sup>, O.A. Savchenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Federal Budgetary Institution "Novosibirsk Research Institute of Hygiene" of Rospotrebnadzor

<sup>2</sup>Omsk State Medical University

<sup>3</sup>BUZO "Territorial Center for Disaster Medicine

**Annotation.** The purpose of the study is to assess the role of production factors in the development of premature (accelerated) aging and changes in biological age (according to a literature review), to analyze risk factors and mechanisms that trigger the processes of premature aging and changes in biological age, in order to prevent these processes – taking a set of measures to prevent occupational diseases of all categories of the population.

**Material and methods:** In the analysis of risk assessment of premature (cellular) aging and changes in biological age under the influence of harmful production factors, methods of hygienic diagnostics and theoretical research were used: formalization, generalization, comparison, system analysis. The object of the study was the material of scientific papers on the study of the influence of harmful production factors on the processes of cellular aging and biological age. **The results and their discussion.** The study determined a direct relationship between the influence of production factors on the health of the labor contingent, lifestyle and functioning of the health-saving system. The conducted research will allow a deeper understanding of the processes leading to a change in biological age and the development of premature aging by analyzing the influence of factors of the production environment, socio-economic, environmental and other conditions affecting the health and life expectancy of the working contingent. **Conclusion.** The leading role of preventive measures in maintaining professional performance and prolonging the life of the labor contingent is determined. The study of the processes leading to the prevention of changes in biological age and the launch of mechanisms of premature aging of the working contingent will contribute to their long-term professional activity and creative longevity.

**Keywords:** work environment; lifestyle; risk factors; health; gender; personal potential; biological age; premature aging; work longevity

**Введение.** Специалисты ЮНЕСКО и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) оценили жизнеспособность населения России в 1,4 балла (из 5 баллов), т.е. это уровень, ниже которого существенно возрастают риски деградации страны, что представляет реальную угрозу депопуляции населения, в т.ч. и активного трудового контингента.

В основе профилактики ухудшения демографической ситуации в стране и

профилактики преждевременного старения трудового контингента должен лежать системный здоровьесохранный подход, учитывающий комплекс факторов и влияний, оказывающих своё воздействие на граждан в совокупности [1]. Изменение биологического возраста и преждевременное старение граждан Российской Федерации (РФ) могут вызывать любые факторы нарушающие порог адаптации, в том числе

сверхпороговые факторы окружающей среды: биологические (вирусные, бактериальные, паразитарные), химические, в том числе источники антропогенного воздействия на окружающую природную среду; физические (шум, вибрация, ультразвук, инфразвук, тепловое, ионизирующее, неионизирующее и иные излучения); социальные (структура и качество питания, безопасность пищевых продуктов, водоснабжение, условия быта, труда и отдыха), экологические и другие факторы [2].

По прогнозу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) к 2025 году стресс и развивающаяся затем депрессия, выйдут на первое место в мире среди всех заболеваний в ближайшие 25 лет, обогнав нынешних лидеров - инфекционные и сердечно-сосудистые заболевания [3].

Длительный (хронический), в том числе и профессиональный стресс, запускает и ускоряет процессы преждевременного (ускоренного) старения органов и систем человеческого организма, приводящие к изменению его биологического возраста. Жизнеспособность органов и систем человека более точно определяет биологический возраст (БВ), а не календарный возраст (КВ) [4].

Старение организма человека является нормальным физиологическим и биологическим многофакторным процессом, основными характеристиками которого являются двигательная активность, характер питания и водопотребления, наличие вредных привычек, сопутствующие хронические заболевания, экологическая среда и психологический аспект [4].

При старении в организме развиваются морфологические и функциональные изменения, сходные с теми, которые наблюдаются при стрессе. Стрессорное воздействие вовлекает в ответ все защитные системы организма: белки теплового шока, врожденный и приобретенный иммунитет, систему

гемостаза и антиоксидантную систему. В то же время, на стресс реагируют белки «молодости» (GDF11, TIMP-2, MANF, NGF, FGF, NAMPT, ирисин) и «старости» (CCL11, GDF15, JAM, алармин-1,  $\beta$ 2-микроглобулин). Процесс старения представляет собой затянувшийся хронический стресс, который приводит к полному истощению единой гуморальной защитной системы (ЕГЗС) [5]. Кроме того, на преждевременное старение и преждевременную смертность населения от приобретенных неинфекционных заболеваний (НИЗ) влияют профессиональные, социально-экономические, поведенческие, генетические факторы, и факторы окружающей среды, которые провоцируют риски развития и прогрессирования различных заболеваний [6].

Рабочая гипотеза – длительный, в том числе и производственный стресс, обусловленный сверхпороговыми воздействиями факторов производственной и окружающей среды, низкой социально-экономической защищенностью, нарушениями в организации трудового процесса и отдыха, питания, низкого уровня образования, медицинской грамотности и доступности пользования системой здравоохранения, недостаточной физической и профессиональной подготовленностью, ведением нездорового образа жизни, обусловленного сопутствующими вредными привычками (курение, злоупотребление алкоголем) и асоциальным образом жизни (вне установленных устоев общества), общего экономического уровня страны проживания, половой принадлежности, экологических и других условий запускает механизмы направленные на изменение биологического возраста и преждевременное старение рабочего контингента.

**Цель.** Оценить роль производственных факторов в развитии процессов

преждевременного (ускоренного) старения и изменении биологического возраста (по данным литературного обзора), провести анализ факторов риска и механизмов, запускающих процессы преждевременного старения и изменение биологического возраста, для воспрепятствования данным процессам - принятия комплекса мер по профилактике профессиональных заболеваний всех категорий населения.

**Материал и методы.** В анализе оценки рисков развития преждевременного (клеточного) старения и изменения биологического возраста под влиянием вредных производственных факторов использовались методы гигиенической диагностики и теоретического исследования: формализация, обобщение, сравнение, системный анализ. Объектом исследования являлся материал научных работ по изучению влияния вредных производственных факторов на процессы клеточного старения и биологического возраста.

**Результаты и обсуждение.** В исследовании определена прямая зависимость между влиянием производственных факторов на здоровье трудового контингента, образом жизни и функционированием системы здоровьесбережения. На основании анализа литературных источников [1-71] установлено, что факторы производственной среды могут оказывать выраженное влияние на изменение биологического возраста и процессы ускоренного старения рабочего контингента, в зависимости от длительности воздействия производственных факторов (профессионального стажа), социально-экономических, санитарно-гигиенических факторов, генетики человека, образа жизни и других условий.

Производственный стресс очень тесно связан с рыночной экономикой государств, которой присуща постоянная конкурентная борьба, а также работа в нестабильных, часто меняющихся

условиях, причём удовлетворительный уровень стресса относится к гигиеническим факторам и непосредственным образом влияет на производительность труда в организации. Причиной 80% болезней является стресс, а 72% россиян испытывают постоянную тревогу [3].

Личностный потенциал (ЛП) человека является основой экономического благополучия и развития государства. В ЛП входят физиологические, предметно-материальные и социальные ресурсы. Однако базовой составляющей ЛП является его физиологическая компонента, обеспечивающая способности человека к совершению физической и интеллектуальной работы. Комплексной характеристикой ЛП является общая жизнеспособность, которая может снижаться в процессе биологического старения, количественной оценкой которого является для популяций интенсивность смертности, а для отдельного человека его БВ, показывающий степень сохранения во времени основных физиологических функций организма [7].

Хронический "производственный" стресс и длительное "хроническое" психоэмоциональное перенапряжение, могут стать причиной травмы, острого заболевания или внезапного резкого ухудшения здоровья, смерти, т.е. являются триггерами для возникновения заболеваний, связанных с условиями труда и профессией. Конфликты между сотрудниками и руководителями, низкая оплата труда и социальная защищённость, неисправность оборудования и отсутствие (неиспользование) средств индивидуальной защиты, неправильно выбранная профессия, которая не приносит удовольствия от результатов своего труда, может явиться пусковым механизмом профессионального выгорания работника, и в таком случае сотрудник приходит на своё рабочее место без какой-либо мотивации к

трудо­вой дея­тель­но­сти. Депрессивное состояние работника может сказаться на морально-психологическом состоянии, и производительности труда всего коллектива, и привести к снижению производительности труда, браку производимой продукции и снижению заработной платы работникам, что ещё больше подогревает конфликт внутри коллектива. Данная ситуация тут же сказывается и на самом низко мотивированном работнике, что неизбежно приводит к снижению психологического здоровья и адаптационных возможностей организма работающего (служащего); в результате в организме превалируют дезадаптационные процессы преждевременного старения и изменение БВ [8].

Стресс может нести как отрицательную функцию и являться пусковым механизмом депрессии (отрицательные эмоции могут стать причинами различных заболеваний, как физических, так и психических), так и положительным пусковым механизмом к усилению физиологической активности и биохимических превращений в организме человека (положительные эмоции тенденция могут приводить к нормализации физиологических процессов в организме и долголетию) [3]. Длительное негативное воздействие на человека факторов производственной и окружающей среды обитания, нарушения правил здорового образа жизни, может неблагоприятно воздействовать на длину теломер (короткие или длинные теломеры), приводить к воспалению, повреждению ДНК, структурным aberrациям хромосом, эпигенетическим модификациям, которые могут увеличивать БВ по сравнению с КВ, и стать причинами развития различных заболеваний, приводящих к ускоренному старению [9].

Теломеры представляют собой гетерохроматические повторяющиеся области на концах эукариотических

хромосом, длина которых считается детерминантой биологического старения. Теломеры соматических клеток человека достигают критической длины, клетки вступают в необратимую остановку роста, называемую репликативным старением. Считается, что репликативное старение является противоопухолевым механизмом, который ограничивает пролиферацию клеток. Разница при сравнении между мышами и людьми привела к гипотезе о том, что подавление теломеразы в соматических клетках развилось как адаптация к супрессору опухоли у крупных долгоживущих организмов. Авторы (Андрей Селуанов, Чжуосюнь Чэнь, Кристофер Хайн и др., 2006) в своей работе показали, что активность теломеразы связана с массой тела, а не с продолжительностью жизни: более крупные грызуны подавляют активность теломеразы в соматических клетках. Эти результаты позволяют предположить, что большая масса тела представляет больший риск развития рака, чем большая продолжительность жизни, и крупные животные эволюционируют в сторону подавления активности теломеразы, чтобы снизить этот риск [9]. Оценка трудоспособности стареющего человека стала возможной с помощью показателя БВ (понятие, отражающее степень морфологического и физиологического развития организма) и одной из важнейших задач спектра проблем изучения возрастной динамики ЛП [10]. Однако, наблюдается различие во взглядах ученых о возможности оценивания БВ, и имеется необходимость подтверждения обоснованности концепции оценивания [11, 12]. На сегодняшний день нет единых подходов к тому, какие биологические маркеры дают достоверные данные об истинном возрасте индивидуума, что диктует продолжение научных изысканий в данном направлении [13-15].

Существуют различные системы оценки БВ, основанные на анализе ряда



антропометрических, функциональных, биохимических и гормональных показателей [11]. БВ определяется различными общепринятыми методиками: В.П. Войтенко (1984) [16] и Л.М. Белозеровой (1999) [17], по антропометрическому методу, по анализу крови, методикам А.Г. Горелкина – Б.А. Пинхасова [18] и по методу форсированной спирометрии [19, 20], по уровню артериального давления, увеличению массы тела, нарушению липидного обмена и снижению толерантности к физическим нагрузкам, методикам С.Г. Абрамовича [21]. Данные исследователи опираются на специфический для каждой методики расчета набор антропометрических и инструментальных показателей. Методики показывают одинаковую рассогласованность КВ и БВ, но разную корреляцию с нарушениями в системе обмена веществ, с ферментативным обеспечением метаболических процессов и другими параметрами [7, 11, 12, 22-24]. Основными достоинствами методов являются низкая стоимость, высокая скорость оценивания, неинвазивность проводимых манипуляций [14], направленных на сохранение здоровья человека через своевременную диспансеризацию и привитие мотивации к ведению здорового образа жизни [25-26].

Для оценки общей количественной характеристики старения используется показатель интегрального БВ, для детальной характеристики – парциальных БВ, отражающих старение различных систем организма и ряд показателей, отражающих его функциональные и психологические возможности, также учитывается вклад патологических процессов в биовозраст. Кроме того, исследователю следует выяснить объем сохраненных адаптационных резервов в физическом и нервно-психическом плане, факторы риска и факторы долголетия, для чего следует учитывать семейный анамнез (наследственные факторы) и

индивидуальный анамнез (приобретенные факторы). Использование метода определения БВ во врачебной практике активизирует профилактическое направление в медицине, что актуально для улучшения, как индивидуального здоровья, так и качества жизни. Метод определения БВ является главным инструментом при тестировании эффективности средств и методов геропротекции [27].

Старение – это необратимая форма длительной остановки клеточного цикла, вызванная чрезмерным внутриклеточным или внеклеточным стрессом или повреждением. Для многих изменений, происходящих в организме во время старения, важны три фактора: воспаление, иммунное старение и старение: клеточное старение, биологическое старение [28]. По мере старения организма наблюдается снижение его функциональных резервов. В ходе различных исследований было обнаружено, что несоответствие паспортного и биологического возрастов наблюдается во всех возрастных группах, причем биологический возраст женщин меньше, чем таковой у мужчин во всех возрастных группах. Ухудшают показатель БВ повышенная масса тела, сниженный индекс физической активности, вредные привычки на фоне злоупотребления крепких напитков и курения. Лица, чей БВ значительно превышает популяционный эталон, составляют одну из наиболее многочисленных групп риска по отношению к возникновению болезней, утрате трудоспособности и смерти [16, 27, 29]. Исследование БВ в группах диспансерного наблюдения показало, что снижение БВ от его должной величины на 6 лет является критическим уровнем между нормой и патологией. Дальнейшее снижение БВ характеризует патологическое состояние организма, независимо от нозологической формы. Батарея маркеров старения позволяет не только вычислить индивидуальный показатель БВ, по которому можно

оценить степень предполагаемых нарушений здоровья, но и построить прямой прогноз возможного числа болезней у данного индивидуума [30-33]. Ряд исследований показал высокую чувствительность большинства показателей БВ к внешним воздействиям, целенаправленно применяемым для снижения БВ. Это открывает перспективы для использования тестов, основанных на моделях множественной регрессии, при определении эффективности курсов геропротекции [34].

Старение представляет собой необратимую остановку роста, которая происходит в ответ на повреждающие стимулы, такие как повреждение ДНК, укорочение теломер, дисфункция теломер и онкогенный стресс, приводящий к подавлению потенциально дисфункциональных, трансформированных или старых клеток [35].

Биомаркерами старения (измеримый признак, который предсказывает биологическое состояние или состояние старения) являются: геномная нестабильность (повреждения ДНК и генотоксичность), укорочение теломер и онкогенный стресс, эпигенетические изменения (метилирование и ацетилирование), потеря протеостаза, нарушение чувствительности к питательным веществам, митохондриальная дисфункция, клеточное старение (секреторный фенотип, ассоциированный с клеточным старением; остановка клеточного цикла), истощение пула стволовых клеток, изменённая межклеточная коммуникация (щелевые соединения, внеклеточные везикулы, дефекты ресничек мерцательного эпителия), стресс (гипоксия, липотоксичность, протеотоксичность, пищевой стресс), и другие [6, 10, 35-38]. Исследования показали, какие факторы влияют на длину теломер и провоцируют старение: - стресс и агрессивная профессиональная среда [39-41];

- ожирение (сокращает длину теломер на 240 пар нуклеотидов, провоцирует развитие острых и хронических заболеваний, включая гипертонию, инсульт, инфаркт миокарда, сердечно-сосудистые заболевания, диабет, рак, и сокращает продолжительность жизни на срок до 20 лет, увеличивая риск преждевременной смерти) и резкие скачки веса из-за увлечения диетами (структура хроматина эпигенетически регулируется и может влиять на геномную целостность теломерной области и поддержание длины теломер) [42, 43];

- сахарный диабет (провоцирует сосудистое старение, ассоциированное сердечно-сосудистыми заболеваниями, а метаболические нарушения ускоряют темп биологического старения) [44];

- окислительный стресс (индуцирует нестабильность теломер хондроцитов и подавление функции хондроцитов, что приводит к разрушению хряща и развитию остеоартрита) [45];

- дисфункция теломер становится важным фактором патогенеза гипертонии, атеросклероза и сердечной недостаточности [46];

- патогены, способные вызывать инфекционные заболевания, ускоряют эрозию теломер в иммунных клетках [47];

- воспалительные процессы [48];

- негативный психологический настрой, отличающийся повышенной озлобленностью, назойливыми мыслями о том, что людям нельзя доверять [49], пессимизм, депрессия и постоянный психический контроль: возрождают нежелательные негативные мысли и эмоции [50] ускоряют старение. У позитивно настроенных людей теломеры длиннее на 30% [51];

- социально-экономический статус (чем он ниже, тем более короткая длина теломер) [52];

- брак и семья (у лиц, состоящих в браке, длина теломер выше, чем у лиц вне брака) [53];

- физическая активность (упражнения положительно влияют на длину теломер, включая изменения активности теломеразы) [54];
- курение (более короткие теломеры у курильщиков по сравнению с теми, кто никогда не курил, могут означать механизмы, связывающие воздействие табачного дыма с болезнями, связанными со старением) [55];
- потребление подслащенных сахаром безалкогольных напитков (возникает прямая связь между избыточным весом во взрослом возрасте и ИМТ и увеличением потребления подслащенных сахаром безалкогольных напитков) [56];
- уровень липидов в крови (холестерин липопротеидов высокой плотности оказывает антиоксидантное и противовоспалительное действие, а липопротеиды низкой плотности свидетельствуют о пожизненном нарастании окислительного стресса и воспаления, приводящего к укорочению длины теломер) [57];
- повышенный уровень свободных радикалов [58];
- дефицит полиненасыщенных жирных кислот, витаминов и микроэлементов в рационе питания укорачивает длину теломер и приводит к преждевременному старению [59], высокое потребление (красного) мяса и особенно обработанного мяса положительно связано со смертностью от всех причин [60];
- длительное грудное вскармливание ассоциируется с увеличением длины теломер [61];
- роды снижают длину теломер у матери ввиду нарушений в питании и большого психосоциального стресса [62], и провоцируют клеточное старение [63];
- ультрафиолетовое (УФ) излучение индуцирует фотопродукты ДНК в теломерах, которые могут мешать поддержанию теломер [64];
- неоптимальная продолжительность сна (менее 7 часов) является риском повышенного физиологического стресса

и ухудшения здоровья, а также причиной укорочения теломер [65];

- загрязнение воздуха полициклическими ароматическими углеводородами (экотоксиканты), способствует укорочению длины теломер и старению [66].

Подводя итог исследованиям последних лет, можно сказать, что регулярное «правильное» питание, здоровый сон, достаточная физическая активность, положительные эмоции и оптимизм продлевают жизнь, а социальная незащищённость, производственные факторы, экотоксиканты, низкое качество и доступность медицинских услуг, нездоровый образ жизни (курение, высокое потребление алкоголя, плохое питание или низкая физическая активность), длительно действующие стрессы, в том числе и профессиональные, развивающиеся на фоне депрессии и отрицательных эмоций, провоцируют сопутствующие болезни, и напротив, укорачивают её [67-69].

Кроме того, уникальное предположение, связанное с механизмом старения и смерти выдвинули авторы (Зуев В.А., Игнатова Н.Г., Автандилов Г.Г., 2005), которое заключается в том, что процессы повреждения и гибели нейронов при старении мозга являются вторичными и обусловлены активной пролиферацией клеток глии, приводящей к нарушению этой посреднической роли астроцитов и обрекающей нейроны на «голодную смерть». Для запуска подобного пролиферативного процесса в стареющем мозге должен накапливаться некий фактор («фактор старения»), стимулирующий развитие глиоза. Накопление фактора старения в значительных количествах (экскреция за пределы тканей головного мозга), его повышенная устойчивость, например к температуре, трипсину и ультрафиолетовому свету, наконец, резко выраженное повреждающее действие на клетки ЦНС в организме молодых особей – все это, вероятно,

указывает на то, что сам процесс старения представляет собой вовсе не процесс «увядания» организма, а, по всей видимости, биологически активный процесс, в котором собственно фактор старения играет весьма агрессивную роль. И, наконец, нельзя не отметить удивительного совпадения по времени регистрации первого появления фактора старения в организме мышей и людей – после первой трети средней продолжительности их жизни. В этой связи авторы позволяют себе предположить, что в организме млекопитающих, возможно, запускается и работает «программа старения», начало которой включает завершение программы роста организма [70].

#### **Выводы.**

1. Длительное негативное воздействие производственных факторов и экотоксикантов, на фоне не решённых социально-экономических вопросов, и нарушений режимов труда и отдыха, питания, приводят к повышению уровня "социального стресса" и снижению "трудовой мотивации" у трудового контингента, вплоть до профессионального выгорания и увеличения БВ, что запускает процессы ускоренного старения и снижает экономическое могущество государства.

2. Устранение основных социально-экономических причин возникновения депрессивных состояний и профессиональных заболеваний (нормализация условий труда и отдыха, достойная заработная плата, позволяющая работнику решить проблемы в воспитании и обучении детей, обеспечении жильем, а также качественным питанием, одеждой и обувью, возможностью заниматься в спортивных секциях и кружках по интересам), при доступной и качественной медико-социальной помощи для трудового контингента и членов их семей, что позволит снизить экспозиционную нагрузку и уменьшить риск повреждения здоровья работающего контингента.

3. Предупреждение преждевременного старения, снижение уровня смертности и инвалидности трудового контингента, путём повышения внедрения наукоёмких производств при эффективной научной организации трудовой деятельности, повышении уровня производительности труда и трудовой дисциплины, создания условий для повышения профессиональной и общемедицинской грамотности работников, приобщения их к здоровьесберегающим программам, позволит государству достигнуть максимального экономического и культурного расцвета, и обеспечить достойное социально-экономическое положение и охрану здоровья трудового контингента и членов их семей.

4. Обеспечение на производстве трудового контингента доступным "правильным" питанием, - водой, чаем, кофе (в цехах и подразделениях), средствами индивидуальной защиты (от агрессивного воздействия длительно действующих производственных факторов) - за счёт средств работодателя, создание на производстве комнат психологической разгрузки с возможностью обращения с назревающей индивидуальной проблемой к специалисту психологу и медицинскому работнику, будет способствовать своевременному сбору медицинского и психологического анамнеза возможных проблем для своевременного принятия решения по сохранению и укреплению здоровья членов трудовых коллективов.

5. Повышение мотивации у рабочего контингента и членов их семей со стороны работодателя к занятиям в спортивных секциях, посещению спортивных праздников выходного дня, приобщению их к занятиям физической культурой и спортом на стадионах, парках, тренажёрных залах, бассейнов (выделение бесплатных абонементов на всех членов семьи), постоянный контроль со стороны медицинских специалистов и специалистов психологов

за работниками группы риска (имеющих вредные привычки, такие как употребление табака и злоупотребление алкоголем, а так же выраженные проблемы со здоровьем: повышенное артериальное давление, избыток массы тела, нарушения пищевого поведения, но подлежащие коррекции ведением здорового образа жизни).

6. Повышение квалификации работников за счёт средств работодателя, приобщение к мероприятиям культурного воспитания (музеи, театры, концертные залы), гигиеническим мероприятиям профилактической направленности (беседы, лекции, семинары на тему соблюдения режимов труда и отдыха, питания, сна, перегревания и переохлаждения, оказания первой помощи); мероприятиям по соблюдению требований охраны труда (способы защиты от опасных и вредных факторов производственного процесса, способы безопасных и безаварийных примеров работы, способы применения средств индивидуальной защиты в условиях производства, правила поведения в защитных сооружениях для работников и членов их семей).

7). Создание и обеспечение работодателем безопасных условий трудовой деятельности, нормирование времени действия вредных и опасных производственных факторов на рабочем месте, производственный контроль за своевременным использованием работником средств индивидуальной защиты, регламентированного перерыва, с обязательным временем на принятие пищи и отдых вне рабочего места, будут способствовать сохранению здоровья работников, предупреждению преждевременного старения и изменению баланса КВ и БВ.

## ЛИТЕРАТУРА

### Заключение.

Проблема преждевременного старения работающего контингента, изменение его БВ от КВ в сторону увеличения в условиях агрессивного воздействия производственных факторов, экотоксикантов, на фоне нарушений режимов труда и отдыха, условий и оплаты труда, питания, длительно действующих стрессов [71], провоцирующих депрессию и профессиональное выгорание работников, снижения качества и доступности медицинской помощи, несмотря на все прогрессивные решения в области здоровьесбережения [1], остается актуальной.

Проведенный нами анализ изучения воздействия различных факторов и условий влияющих на запуск механизмов ускоренного старения и изменение БВ работающего контингента, позволит глубже понять механизмы развития преждевременного старения, и принять комплекс мер профилактической направленности. Результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения особенностей промышленной экологии и факторов, направленных на сохранение здоровья работающего контингента, разработки и внедрения на этой основе модели дополнительных профилактических мероприятий и здоровьесберегающих технологий в промышленности с целью сохранения здоровья работников.

Статья может представлять интерес для практических специалистов в области гигиены, геронтологии, здравоохранения, образования, а также научных работников и обучающихся вузов.

1. Костюк И.И., Василина А.А., Кискина Л.Г., Савченко О.А., Ступа С.С. Стратегия безопасности охраны здоровья населения - приоритет национальной безопасности Российской Федерации. *Наука и военная безопасность*. 2023; 1(32): 145-149. – EDN JIKHWL
2. Бухтияров И.В. Современное состояние и основные направления укрепления здоровья работающего населения России. *Медицина труда и промышленная экология*. 2019; 59 (9): 527–532. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-9-527-532>, DN: HTKRSY
3. Путинцева Е.В., Агафонова М.С., Пшеничникова И.В., Матяшова В.В. Производственный стресс: тихий убийца или двигатель прогресса. *Научно-методический электронный журнал "Концепт"*. 2017; 2: 463-471. EDN YRVKRP.
4. Скребнева А.В., Попов В.И., Буслова А.С. Методика определения биологического возраста в рамках фундаментальной характеристики старения. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2019; 63(1): 22-28. <https://doi.org/10.18821/0044-197X-2019-63-1-22-28> EDN ZAZLED.
5. Кузник Б.И., Чалисова Н.И., Цыбиков Н.Н., Линькова, Н.С., Давыдов С.О. Стресс, старение и единая гуморальная защитная система организма. Эпигенетические механизмы регуляции. *Успехи физиологических наук*. 2020; 51(3): 51-68. <https://doi.org/https://doi.org/10.31857/S030117982002006X> EDN: GXRAWT
6. Савченко О.А., Новикова И.И., Чуенко Н.Ф., Александрова Д.А., Одарченко И.В. Рискотметры старения. В кн.: Сборник материалов международной научно-практической конференции «Здоровье и окружающая среда». Минск: РУП «Науч.-практ. Центр гигиены», 2022: 52-6. EDN FKZSYW.
7. Донцов В.И., Крутько В.Н., Белова Е.В. Метод оптимизации оценки биологического возраста человека как интегральной характеристики человеческого потенциала. *Труды Института системного анализа Российской академии наук*. 2022; 72(2): 78-87. <https://doi.org/10.14357/20790279220209> EDN PBJTAA.
8. Савченко О.А., Разгонов Ф.И., Шмидт Е.К., Заборовский С.А. Проблемы и обеспечение национальной безопасности: сохранение психологического здоровья военнослужащих *Вести МАНЭБ в Омской области*. 2015; 1(6): 35-39. EDN UIKAID.
9. Seluanov A., Chen Z., Hine C., Sasahara T.H., Ribeiro A.A., Catania K.C. et al. Telomerase activity coevolves with body mass not lifespan. *Aging Cell*. 2007; 6(1): 45-52. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2006.00262.x>
10. Mohamad Kamal N.S., Safuan S., Shamsuddin S., Foroozandeh P. Aging of the cells: Insight into cellular senescence and detection *Methods*. European Journal of Cell Biology. 2020; 99(6): 151108. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2020.151108>
11. Бабанов С.А., Воробьева Е.В., Гайлис П.В. Особенности биологического старения в клинике профессиональных болезней. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2010; 12(1-6): 1532-1534.
12. Красовский, В.О., Бадамшина, Г.Г., Кашафутдинова, Г.И., Галиуллин А.Р. Физиологические методики в решении задач гигиены труда. *Медицина труда и экология человека*. 2015; 1: 25-33. EDN: TQGQDJ
13. Збышко Б.Г., Кабанов И.А. Методологические подходы к продлению трудового долголетия работающих во вредных условиях труда (практика применения в ООО «Кирпичный завод Браер»). *Право и современные государства*. 2017; 1: 31-40. EDN: YMAXEB
14. Измеров Н.Ф., Тихонова Г.И., Горчакова Т.Ю. Смертность населения трудоспособного возраста в России и развитых странах Европы: тенденции последнего двадцатилетия. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2014; 69(7-8): 121-126. <https://doi.org/10.15690/vramn.v69i7-8.1118> EDN SNHYEN.
15. Небесная Л.В. Метаболические маркеры биологического возраста. *Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии и косметологии*. 2020; 1: 51-53. EDN: LVZSBZ
16. Войтенко В.П., Токарь А.В., Полюхов А.М. Методика определения биологического возраста человека. *Геронтология и гериатрия*. 1984; 3: 133-137.
17. Белозерова Л.М. Онтогенетический метод определения биологического возраста человека. *Успехи геронтологии*. 1999; 3: 143-149.
18. Патент № 2387374 С2 Российская Федерация, МПК А61В 5/107. Способ определения биологического возраста человека и скорости старения: № 2008130456/14: заявл. 22.07.2008: опубл. 27.04.2010 / А. Г. Горелкин, Б. Б. Пинхасов; заявитель Государственное учреждение Научный центр клинической и экспериментальной медицины Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (ГУ НЦКЭМ СО РАМН). – EDN IXYIKD.
19. Кишкун А.А. *Биологический возраст и старение: возможность определения и пути коррекции: руководство для врачей*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. EDN QKRHLD.
20. Павловский О.М. Биологический возраст человека. М.: Изд-во МГУ, 1987.
21. Абрамович С.Г., Федотченко А.А., Михалевич И.М., Корякина А.В. Метод определения биологического возраста человека. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 1999; 16(1): 45-47. – EDN RCUSYN
22. Barbieri M., Wilmoth J.R., Shkolnikov V.M., Gleij D., Jasilionis D., Jdanov D. et al. Data Resource Profile: The Human Mortality Database (HMD). *Int*

- J Epidemiol. 2015; 44(5): 1549-56. <https://doi.org/10.1093/ije/dyv105>
23. Красовский В.О., Азнабаева Ю.Г. *Прогноз безвредного стажа работающих во вредных условиях: Физиолого-гигиеническая диагностика профессионального риска, прогностическая профилактика и гигиеническая прогностика*. Saarbrücken: LAP LAMBERT, 2014. EDN TZHDTV.
24. Крутько В.Н., Донцов В.И., Смирнова Т.М. Теория, методы и алгоритмы диагностики старения. *Труды ИСА РАН*. 2005; 13: 105-143.
25. Бережной В.Г., Новикова И.И., Ерофеев Ю.В., Савченко О.А. Организация профилактической работы с населением сельской местности (на примере крупного агропромышленного региона Сибири). *Наука о человеке: гуманитарные исследования*. 2014; 2(16): 56-62. EDN SHQRAL.
26. Савченко О.А., Вейних П.А., Бережной В.Г. Формирование мотивации к здоровому образу жизни, сохранению и укреплению здоровья на этапе получения профессионального образования. *Здоровье населения и среда обитания - ЗНУСО*. 2015; 2(263): 33-36. EDN TQMIMR.
27. Башкирёва А.С., Хавинсон В.Х. Влияние биологического возраста на профессиональную работоспособность. Сообщение I. Биологический возраст и умственная работоспособность. *Физиология человека*. 2001; 27(3): 104-112.
28. Dodig S., Šerpelak I., Pavić I. Hallmarks of senescence and aging. *Biochem Med (Zagreb)*. 2019; 15;29(3): 030501. <https://doi.org/10.11613/BM.2019.030501>
29. Войтенко В.П. *Биологический возраст. Биология старения*. Л.: Наука, 1982.
30. Илющенко В.Г. Современные подходы к оценке биологического возраста человека. *Валеология*. 2003; 3: 11-9.
31. Смирнова И.О., Кветной И.М., Князькин И.В., Данилов С.И. *Нейроиммуноэндокринология кожи и молекулярные маркеры старения*. Санкт-Петербург: ДЕАН, 2005.
32. Сорокин Г.А. Скорость старения – интегральный показатель гигиенического нормирования труда. *Медицина на пороге XXI века*. – СПб., 2000.
33. Лысенко Д.С., Викулина Т.А. Профилактика преждевременного старения водителей автотранспорта. *Труды Ростовского государственного университета путей сообщения*. 2020; 2(51): 59-61.
34. Смирнова Т.М., Крутько В.Н., Донцов В.И., Подколзин А.А., Мегреладзе А.Г., Борисов С.Е. и др. Проблемы определения биовозраста: сравнение эффективности методов линейной и нелинейной регрессии *Профилактика старения*. 1999; 2: 93-104.
35. Прошкина Е.Н., Соловьёв И.А., Шапошников М.В., Москалев А.А. Ключевые молекулярные механизмы старения, биомаркеры и потенциальные интервенции. *Молекулярная биология*. 2020; 54(6): 883-921.
36. Kaushik S., Tasset I., Arias E., Pampliega O., Wong E., Martinez-Vicente M., Cuervo A.M. Autophagy and the hallmarks of aging. *Ageing Res Rev*. 2021. <https://doi.org/doi:10.1016/j.arr.2021.101468>
37. Avuviri-Newton, K., Amoah, D., Tavener, M., Afram, A. A., Dintrans, P. V., Biles et al. Food Insecurity and Functional Disability Among Older Adults in Ghana: The Role of Sex and Physical Activity. *J Am Med Dir Assoc*. 2022; 23(8): 1432.e1-1432.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2022.01.065>
38. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L., Serrano M., Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013; 153(6): 1194-1217. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>
39. Shoeb M., H.C.S. Meier, J.M. Antonini. Telomeres in toxicology: Occupational health. *Pharmacology & Therapeutics*. 2021; 220: 107742.
40. Давыдова Ю.Д. Анализ ассоциации относительной длины теломер с фенотипическими вариациями в уровне агрессивности и средовыми факторами. *Психиатрия*. 2022; S3(2): 101-102. EDN BQAVUZ.
41. Новикова И.И., Потеряева Е.Л., Яшникова М.В., Доронин Б.М., Максимов В.Н., Свечкарь П.Е. и др. Производственные факторы кардиоваскулярного риска и их роль в развитии инсульта: монография. Омск: Издательство ОмГА, 2023.
42. Дылева Ю.А. Ожирение и старение. Общие аспекты / Ю.А. Дылева, Е.В. Белик, О.В. Груздева. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2023; 109(3): 267-282. <https://doi.org/10.31857/S0869813923030020> EDN FSFIKC.
43. Kim S., Parks C.G., Xu Z., Carswell G., DeRoo L.A., Sandler D.P. et al. Association between genetic variants in DNA and histone methylation and telomere length. *PLoS One*. 2012; 7(7): e40504. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040504>
44. Рубцов Ю.Е., Крюков Е.В., Халимов Ю.Ш. Сосудистое старение и сахарный диабет 2 типа. *Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение*. 2021; 1(34): 52-61. <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-1-52-61> EDN: BYEHAA.
45. Yudoh K., Nguyen T., Nakamura H., Hongo-Masuko K., Kato T, Nishioka K. Potential involvement of oxidative stress in cartilage senescence and development of osteoarthritis: oxidative stress induces chondrocyte telomere instability and downregulation of chondrocyte function. *Arthritis Res Ther*. 2005; 7(2): R380-91. <https://doi.org/10.1186/ar1499>
46. Serrano A.L., Andrés V. Telomeres and cardiovascular disease: does size matter? *Circ Res*. 2004; 94(5): 575-84. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000122141.18795.9C>

47. Giraudeau M., Heidinger B., Bonneaud C., Sepp T. Telomere shortening as a mechanism of long-term cost of infectious diseases in natural animal populations. *Biol Lett.* 2019; 31;15(5): 20190190. <https://doi.org/10.1098/rsbl.2019.0190>
48. Zhang J., Rane G., Dai X., Shanmugam M.K., Arfuso F., Samy R.P., Lai M.K., Kappai D., Kumar A.P., Sethi G. Ageing and the telomere connection: An intimate relationship with inflammation. *Ageing Res Rev.* 2016; 25: 55-69. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2015.11.006>
49. Brydon L., Lin J., Butcher L., Hamer M., Erusalimsky J.D., Blackburn E.H., Steptoe A. Hostility and cellular aging in men from the Whitehall II cohort. *Biol Psychiatry.* 2012; 1;71(9): 767-73. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.08.020> Epub 2011 Oct 5. PMID: 21974787; PMCID: PMC3657139.
50. Wenzlaff R.M., Wegner D.M., Roper D.W. Depression and mental control: the resurgence of unwanted negative thoughts. *J Pers Soc Psychol.* 1988; 55(6): 882-92. <https://doi.org/10.1037//0022-3514.55.6.882> PMID: 3216288.
51. Schutte N.S., Palanisamy S.K., McFarlane J.R. The relationship between positive psychological characteristics and longer telomeres. *Psychol Health.* 2016; 31(12): 1466-1480. <https://doi.org/10.1080/08870446.2016.1226308> Epub 2016 Sep 10. PMID: 27616348.
52. Needham B.L., Straight B., Hilton C.E., Olungah C.O., Lin J. Family socioeconomic status and child telomere length among the Samburu of Kenya. *Soc Sci Med.* 2021; 283: 114182. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2021.114182> Epub 2021 Jul 1. PMID: 34225037.
53. Yen Y.C., Lung F.W. Older adults with higher income or marriage have longer telomeres. *Age Ageing.* 2013. 42(2): 234-9. <https://doi.org/10.1093/ageing/afs122> Epub 2012 Sep 4. PMID: 22951603; PMCID: PMC3575119.
54. Arsenis N.C., You T., Ogawa E.F., Tinsley G.M., Zuo L. Physical activity and telomere length: Impact of aging and potential mechanisms of action. *Oncotarget.* 2017; 4;8(27): 45008-45019. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16726> PMID: 28410238; PMCID: PMC5546536.
55. Astuti Y., Wardhana A., Watkins J., Wulaningsih W. PILAR Research Network. Cigarette smoking and telomere length: A systematic review of 84 studies and meta-analysis. *Environ Res.* 2017; 158: 480-489. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.06.038>
56. Nissinen K., Mikkilä V., Männistö S., Lahti-Koski M., Räsänen L., Viikari J., Raitakari O.T. Sweets and sugar-sweetened soft drink intake in childhood in relation to adult BMI and overweight. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Public Health Nutr.* 2009; 12(11): 2018-26. <https://doi.org/10.1017/S1368980009005849> Epub 2009 May 28. PMID: 19476678.
57. Chen W., Gardner J.P., Kimura M., Brimacombe M., Cao X., Srinivasan S.R., Berenson G.S., Aviv A. Leukocyte telomere length is associated with HDL cholesterol levels: The Bogalusa heart study. *Atherosclerosis.* 2009; 205(2): 620-5. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.01.021>
58. Жумагул М.Ж., Кыдырбаева А.К., Танеева Г.Т., Какишева Г.Т., Нурпейсова, И.К. Влияние эпигенетических факторов на укорочение теломер. *Вестник Казахского Национального медицинского университета.* 2018; 1: 457-459.
59. Das UN. "Cell Membrane Theory of Senescence" and the Role of Bioactive Lipids in Aging, and Aging Associated Diseases and Their Therapeutic Implications. *Biomolecules.* 2021 Feb 8;11(2):241. <https://doi.org/10.3390/biom11020241>
60. Ekmekcioglu C. Nutrition and longevity - From mechanisms to uncertainties. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020; 60(18): 3063-3082. <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1676698>
61. Wojcicki J.M., Heyman M.B., Elwan D., Lin J., Blackburn E., Epel E. Early exclusive breastfeeding is associated with longer telomeres in Latino preschool children. *Am J Clin Nutr.* 2016; 104(2): 397-405. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.115428>
62. Panelli D.M., Bianco K. Cellular aging and telomere dynamics in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2022; 1;34(2): 57-61. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000765> PMID: 34845136; PMCID: PMC8891073.
63. Giller A., Andrawus M., Gutman D., Atzmon G. Pregnancy as a model for aging. *Ageing Res Rev.* 2020; 62: 101093. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101093> Epub 2020 Jun 2. PMID: 32502628.
64. Fouquerel E., Barnes R.P., Wang H., Opresko P.L. Measuring UV Photoproduct Repair in Isolated Telomeres and Bulk Genomic DNA. *Methods Mol Biol.* 2019; 1999: 295-306. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9500-4\\_20](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9500-4_20) PMID: 31127586; PMCID: PMC6886745.
65. James S., McLanahan S., Brooks-Gunn J., Mitchell C., Schnepel L., Wagner B., Notterman D.A. Sleep Duration and Telomere Length in Children. *J Pediatr.* 2017; 187: 247-252.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.05.014> Epub 2017 Jun 23. PMID: 28602380; PMCID: PMC5662004.
66. Campisi M., Mastrangelo G., Mielżyńska-Švach D., Hoxha M., Bollati V., Baccarelli A.A., Carta A., Porru S., Pavanello S. The effect of high polycyclic aromatic hydrocarbon exposure on biological aging indicators. *Environ Health.* 2023. 17;22(1): 27. <https://doi.org/10.1186/s12940-023-00975-y> PMID: 36927494; PMCID: PMC10022060.
67. Савченко О.А., Мингазов И.Ф., Новикова И.И. Долгожительство: миф или реальность. *Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения.* 2022; 17(3): 1110-1119. EDN СКРАЕУ.



68. Franceschi C., Garagnani P., Olivieri F., Salvioli S., Giuliani C. The Contextualized Genetics of Human Longevity: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(8): 968-979. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.032>
69. Robb C., Carr P., Ball J., Owen A., Beilin L.J., Newman A.B. et al. Association of a Healthy Lifestyle with Mortality in Older People. *Res Sq [Preprint]*. 2023; 13: rs.3.rs-2541145. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2541145/v1> PMID: 36993471; PMCID: PMC10055537.
70. Зуев В.А., Игнатова Н.Г., Автандилов Г.Г. Накопление фактора старения в организме млекопитающих, включая человека. *Успехи геронтологии.* 2005; 17: 108-116.
71. Фагамова А.З., Каримова Л.К., Капцов В.А., Гимаева З.Ф., Мулдашева Н.А., Шаповал И.В. Стресс на рабочем месте как триггер психических расстройств и соматических заболеваний (обзор литературы). *Гигиена и санитария.* 2023; 102(5):466-473. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-5-466-473> EDN:vlyenw.

## РИСКОМЕТРЫ И МАРКЕРЫ УСКОРЕННОГО СТАРЕНИЯ

Савченко О.А.<sup>1, 2</sup>, Новикова И.И.<sup>1</sup>, Плотникова О.В.<sup>3</sup>, Савченко О.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора

<sup>2</sup>БУЗОО «Территориальный центр медицины катастроф» Министерства здравоохранения Российской Федерации

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

### Авторы:

Савченко Олег Андреевич – к.б.н., ведущий научный сотрудник ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора; врач-методист организационно-методического отдела БУЗОО «Территориальный центр медицины катастроф» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Новикова Ирина Игоревна - д.м.н., профессор, директор ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора

Плотникова Ольга Владимировна - д.м.н., доцент, заведующий кафедрой гигиены труда, профпатологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России;

Савченко Ольга Анатольевна - к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России;

### Автор, ответственный за переписку:

Савченко Олег Андреевич, 630108, г. Новосибирск, ул. Пархоменко, д.7, к.103; Savchenkooa1969@mail.ru

DOI: 10.61634/2782-3024-2024-13-17-29

**Цель исследования** – провести анализ научных исследований по установлению рискометров и маркеров старения, для принятия комплекса мер по профилактике ускоренного старения и развития профессиональных заболеваний у трудового контингента, в том числе с использованием моделей на лабораторных животных.

**Материал и методы:** аналитические, токсикологические, гигиенические и статистические методы исследования. Объектом исследования явились результаты собственных оригинальных исследований по изучению влияния факторов производственной среды (вибрация, шум, 4-х компонентная смесь углеводов) на организмах модельных животных, а также опубликованный материал научных исследований по установлению рискометров и маркеров старения.

**Результаты и их обсуждение.** В исследовании определена прямая зависимость между полом, возрастом и длительностью воздействия факторов производственной среды на модельные организмы, подвергнутые 90-дневному воздействию факторов производственной вредности, что позволило установить рискометры и маркеры преждевременного старения у животных опытных групп, в сравнении с группой контроля. Полученные опытным путём результаты будут способствовать принятия мер по здоровьесбережению трудового контингента. **Выводы.** Определена ведущая роль своевременного принятия комплекса здоровьесберегающих мер по предупреждению развития профессиональных заболеваний у трудового контингента, на основе установленных рискометров и маркеров ускоренного старения с использованием организмов модельных животных.

**Ключевые слова:** факторы производственной среды; длительность воздействия; модельные животные; рискометры и маркеры старения; пол; биологический возраст

## RISK METERS AND MARKERS OF ACCELERATED AGING

O.A. Savchenko<sup>1,2</sup>, I.I. Novikova<sup>1</sup>, Plotnikova O.V.<sup>2</sup>, O.A. Savchenko<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Federal Budgetary Institution "Novosibirsk Research Institute of Hygiene" of Rospotrebnadzor

<sup>2</sup>BUZO "Territorial Center for Disaster Medicine

<sup>3</sup>Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

**Annotation.** The purpose of the study is to analyze scientific research on the establishment of risk meters and markers of aging, in order to take a set of measures to prevent accelerated aging and the development of occupational diseases in the working population, including using models on laboratory animals. **Material and methods:** analytical, toxicological, hygienic and statistical research methods. The object of the study was the results of our own original research on the influence of environmental factors (vibration, noise, 4-component mixture of hydrocarbons) on the organisms of model animals, as well as published research material on the establishment of risk meters and markers of aging. **The results and their discussion.** The study determined a direct relationship between gender, age and duration of exposure to environmental factors on model organisms exposed to 90-day exposure to occupational hazards, which made it possible to establish risk meters and markers of premature aging in animals of experimental groups, compared with the control group. The results obtained experimentally will contribute to the adoption of measures to protect the health of the labor contingent. **Conclusion.** The leading role of timely adoption of a set of health-saving measures to prevent the development of occupational diseases in the labor contingent is determined, based on established risk meters and markers of accelerated aging using organisms of model animals.

**Keywords:** factors of the production environment; duration of exposure; model animals; risk meters and markers of aging; gender; biological age

**Введение.** Актуальность исследования предопределена национальными целями и стратегическими задачами развития страны на период до 2030 года, связанными с повышением качества и продолжительности активной жизни трудового контингента Российской Федерации (РФ), то есть системой материальных, социокультурных, экологических и демографических компонентов, в целях обеспечения национальной и государственной безопасности [1].

Современная демографическая ситуация, определяющая процесс старения населения страны, ведет к трансформации демографической структуры российского общества, изменению рынка труда и структуры занятости, потребительского спроса на товары и услуги, росту государственных затрат на социальное обеспечение населения. Возрастные коэффициенты смертности сформировали специфические особенности постарения российского населения, связанные не только с увеличением доли пожилых (по

календарному возрасту) людей вследствие снижения рождаемости, но и с биологическим постарением лиц, формально не относящихся к категории пожилых, то есть со снижением трудового потенциала не только за счет численности, но и за счет качественного состояния здоровья населения [2].

РФ входит в число пятидесяти государств планеты с худшими значениями по большинству индикаторов старения населения (доля населения старше 65 лет, средний возраст населения, ожидаемая продолжительность жизни, коэффициент демографической нагрузки и т.п.) и определяющих его факторов (в том числе, общий и суммарный коэффициенты рождаемости и т.п.) [3].

Проблемы ускоренного старения трудовых ресурсов в РФ характеризуются увеличением среднего возраста рабочего и количества пожилых рабочих, наличием категорий работ, где отмечается ускоренное профессиональное старение, прекращение труда до наступления

пенсионного возраста, связанное с несоответствием требований, предъявляемых к профессии, и снижением функциональных возможностей ускоренно стареющего организма. Отмечается устойчивая тенденция к снижению уровня воздействия факторов производственной среды и трудового процесса на работников, при этом основной вклад в формирование профессиональной патологии вносят физические воздействия (42,17%) и биологические факторы (26,28 %), доля которых существенно возросла в связи с пандемией COVID-19. Кроме того, современный уровень развития промышленности в РФ и введение в строй новых производственных объектов ведет к увеличению контингента лиц, подвергающихся воздействию факторов риска на производстве [4]. Это требует необходимости научного обоснования и разработки мероприятий направленных на профилактику заболеваний, связанных с профессией, в т.ч. у работающих на вредных производствах, а также внедрения дополнительных и совершенствование существующих профилактических мероприятий [5]. Старение является сложным и многофакторным процессом, который характеризуется накоплением дегенеративных процессов в ответ на множественные изменения на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях. Эти изменения и повреждения подвергают опасности нормальное функционирование клеток и тканей организма. Как таковой процесс старения является абсолютным фактором риска (ФР) развития практически всех не связанных между собой видов патологии: сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), рака, диабета, неврологических болезней [6]. Длительный (хронический), в том числе и профессиональный стресс, запускает и ускоряет процессы преждевременного (ускоренного) старения органов и систем

человеческого организма, приводящие к изменению его биологического возраста. Процесс старения представляет собой затянувшийся хронический стресс, который приводит к полному истощению единой гуморальной защитной системы (ЕГЗС) [7]. Кроме того, на преждевременное старение и преждевременную смертность населения от приобретенных неинфекционных заболеваний (НИЗ) влияют профессиональные, социально-экономические, поведенческие, генетические факторы, и факторы окружающей среды, которые провоцируют риски развития и прогрессирования различных заболеваний [8]. Скребневой А.В. с соавторами, установлено, что жизнеспособность органов и систем организма человека более точно определяет биологический возраст (БВ), а не календарный возраст (КВ) [9]. К механизмам, раскрывающим процесс старения и развитие профессионально обусловленных заболеваний связанных с ускоренным старением, относят:

- повреждение структуры ДНК;
- изменения в генах и экспрессии некодирующих микроРНК (миРНК);
- генотоксичность; оксидативный стресс;
- укорочение теломер.

Для объяснения феномена старения предложено множество теорий, но ни одна из них не может полностью объяснить механизмы старения на фундаментальном уровне [6].

В настоящее время, выделяют 5 основных теорий старения [8]:

- 1). **Молекулярно-генетическая** – спонтанное накопление «вредных» мутаций или же под воздействием внешних факторов (стрессов, инфекций), если мутаций накапливается слишком много, это приводит к гибели клеток.
- 2). **Токсическое воздействие свободных радикалов** – избыток свободных радикалов приводит к старению, при этом скорость возрастной деградации зависит от количества

фермента – супероксиддисмутаза, нейтрализующего свободные радикалы.

3). **Самоуничтожение клеток (апоптоз)** – в онтогенезе процессы обновления клеток снижаются, в результате вновь образованных клеток в организме становится меньше, чем погибших, что приводит к развитию старения.

4). **Укорочение теломер** (длина теломер – один из способов определения биологического возраста) – при каждом делении клеток теломерные участки укорачиваются. В определенный момент длина теломер становится критической, клетки перестают делиться и, в некоторых случаях, отмирают приблизительно после 50 делений и проявляют признаки старения при приближении к этой границе (предел или лимит Леонарда Хейфлика, 1965 г).

5). **Нейроэндокринная теория** – в результате накопления токсических продуктов обмена в головном мозге, постепенно утрачиваются мозговые функции, так как снижаются уровни многих гормонов, регулирующих функции организма, что постепенно приводит к деградации и старению.

В понимании процесса старения за последние годы исследователями сделаны некоторые выводы, указывающие, что старение представляет собой мультифакторный процесс взаимодействия между биологическими и молекулярными механизмами [10].

В настоящее время, в мировой медицинской практике не существует единого набора биомаркеров, которые было бы легко выявить и применить для корректной оценки естественного или ускоренного старения. Однако, установление таких биомаркеров (параметров и характеристик организма отражающих функциональное состояние организма лучше, чем хронологический возраст) – важнейшая задача, решение которой обеспечило бы возможность анализа состояния здоровья трудового контингента в процессе старения и

прогнозирования нарушений на самых ранних этапах их развития [10], особенно в условиях действия факторов производственной вредности на эти процессы (характеристики).

**Современными биомаркерами старения** являются:

1). **Билирубин** – тетрапиррол (белок из 4 пиррольных колец, связанных метановыми мостиками), происходящий из гема – составной части гемоглобина. Билирубин изучается как потенциальный биомаркер резистентности к хроническим неинфекционным заболеваниям. По некоторым данным, небольшое увеличение концентрации билирубина в сыворотке крови ассоциируется с пониженным риском смерти от ССЗ. Следовательно, есть все основания полагать, что билирубин в будущем сможет рассматриваться как биомаркер низкого риска развития хронических заболеваний, а также как новый биомаркер здорового старения [11].

2). **Конечные продукты гликации** (КПГ, или Advanced Glycation End products – AGEs), которые тоже относятся к потенциальным биомаркерам здорового старения. Образование после неферментативного гликирования белковых модификаций – нормальное посттрансляционное изменение, возникающее в результате взаимодействия между глюкозой и белковыми аминокетонами. Данный механизм известен также как реакция Майера. Он приводит к образованию КПГ. Примечательно, что КПГ таких долгоживущих белков, как коллаген, накапливаются при нормальном процессе старения и могут участвовать в развитии ССЗ, заболеваний почек и нейро-дегенеративных изменений непосредственно либо опосредованно – через взаимодействия со своими специфическими AGE-рецепторами [12].

3). **Гликирование (неферментативное гликозилирование, реакция Майера)** – процесс взаимодействия

сахаров с белками или липопротеинами, который приводит к образованию КПП. Последние могут служить ФР развития множества дегенеративных заболеваний, таких как **атеросклероз, хроническая почечная недостаточность и болезнь Альцгеймера, также играют ключевую роль в процессе старения.** КПП влияют практически на все виды клеток организма и рассматриваются как один из ФР развития хронических заболеваний в процессе старения. Считается, что КПП играют также важную роль в возникновении осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы при сахарном диабете (СД) типа 2. Под влиянием определенных патологических условий, например под действием оксидативного стресса, у пациентов с гипергликемией и гиперлипидемией образование КПП может значительно превышать допустимый уровень. Известно также, что КПП выступают в роли провоспалительных медиаторов при гестационном СД [12, 13]. Образование и накопление КПП запускает механизмы развития заболеваний, связанных с процессом старения. КПП инициируют внутриклеточные повреждения путем образования поперечных (межмолекулярных) связей (cross linking) и вызывают апоптоз, образуют фотосенсибилизаторы в хрусталике глаза, что объясняет их участие в развитии катаракты. Сниженная функция мышечной ткани также ассоциирована с КПП. КПП вызывают повышенную проницаемость сосудов, повышение АД, ингибируют сосудистую дилатацию при взаимодействии с оксидом азота (NO), запускают процесс окисления липопротеидов низкой плотности в стенках артерий (главный фактор риска развития атеросклероза), связываются с эндотелиальными и мезангиальными клетками и вызывают секрецию цитокинов, усиливают влияние оксидативного стресса на клетку [14]. **Белки** подвергаются гликированию

под действием остатков лизина. В ядрах клеток располагаются гистоны, наиболее богатые лизином. Рецепторы КПП (RAGE) обнаруживаются во многих клетках (эндотелиальные клетки, клетки гладкой мускулатуры, иммунной системы) тканей легких, печени и почек. Связывание рецепторов с КПП приводит к развитию хронических воспалительных заболеваний, сопровождающих процесс старения (атеросклероз, артрит, инфаркт миокарда, нефропатия, ретинопатия, нейропатия и др.). Их патогенез обусловлен активацией ядерного фактора каппа-би (NF-κB) после присоединения КПП к специфическим рецепторам RAGE. NF-κB, в свою очередь, контролирует экспрессию нескольких генов, отвечающих за воспалительный процесс в организме [15].

**4). Кислород** очень важен для синтеза биологически активных веществ (например, гормонов и аденозинтрифосфата). Кислород активирует множество внутриклеточных ферментов, вовлекая их в разные стороны жизнедеятельности клетки. Несмотря на то, что кислород – необходимый элемент нормальной жизнедеятельности клетки, активные формы кислорода (АФК) иногда повреждают такие внутриклеточные молекулы, как ДНК и белки (оксидативный стресс). АФК появляются в результате метаболизма, под воздействием ионизирующей радиации и канцерогенов, которые непосредственно взаимодействуют со структурой ДНК и приводят к ее повреждению. В процессе метаболизма небольшая часть кислорода преобразуется в супероксид-анионы (высокотоксичные кислородные радикалы) из-за потери 1 электрона; затем супероксиданион последовательно превращается в кислород и пероксид водорода под действием супероксиддисмутазы (СОД). Пероксид водорода восстанавливается до воды с

помощью каталазы или глутатионпероксидазы. Однако если ферменты не справляются со своей функцией, ионы железа (II) окисляются пероксидом водорода с образованием крайне реактивного гидроксильного радикала, что вызывает разрушение многих органических веществ клетки (реакция Фентона). Гидроксильный радикал образуется также под воздействием на организм ультрафиолетового облучения или ионизирующей радиации. Гидроксильный радикал взаимодействует с липидами, образуя липидный пероксид. NO, известный также как эндотелиальный фактор релаксации (EDRF), образуется с помощью NO-синтетазы. NO и супероксид-анион могут взаимодействовать с образованием цитотоксичного пироксинитрита [16]. В последнее время оксидативный стресс активно изучался. Целями таких исследований являлись расширение знаний о механизмах защиты и взаимосвязи между оксидативным повреждением и процессом старения. Разработано множество методов обнаружения веществ, относящихся к АФК (супероксид-анионы, СОД, глутатионы, глутатионредуктаза, глутатионпероксидаза и др.) [1].

5). **Оксид азота (NO)** - играет роль нейротрансмиттера в отношении нейтрофилов и цитотоксического вещества в активированных макрофагах, взаимодействует с супероксид-анионом с образованием высокотоксичного пироксинитрита, известен также как эндотелиальный фактор релаксации и антиагрегатное вещество. Скорость реакции между NO и супероксиданионом больше таковой при взаимодействии последнего с СОД в 3 раза. Главная роль NO – активация гуанилатциклазы. NO является свободным радикалом, и проявляет высокую нестабильность, все его метаболиты обладают высокой активностью [18-20].

6). **Металлотионеины** – низкомолекулярные белки, богатые цистеином. Их функция значительно снижена у пожилых людей. Металлотионеины играют жизненно важную роль в цинковой регуляции транскрипции генов, ответственных за рост, пролиферацию, дифференцировку множества клеток, а также за развитие ключевых молекулярных путей, активизирующихся при нервной деятельности. Есть экспериментальные доказательства того, что защитные механизмы, инициированные металлотионеинами, активизируются по мере старения мозга и приводят к смягчению последствий оксидативного и нитративного стресса. Металлотионеины могут также выступать в роли акцепторов свободных радикалов и ингибировать формирование телец Чарноли (Charnoly body), сохраняя таким образом защитную функцию митохондрий и их положительное влияние на защиту нервных клеток в процессе старения головного мозга [21].

7). **Модель «эпигенетических часов»**, дополненная анализом мононуклеарных клеток, выделенных из периферической крови долгожителей и их потомков. представляет собой мультивариантный способ оценки хронологического возраста по уровню метилирования 353 динуклеотидных маркеров, известных также как CpG-островки. Протяженность и структура CpG-островков независимо коррелирует с хронологическим возрастом и смертностью.

8). **Молекулярный маркер p16NK4a**, известный своей способностью ингибировать циклинзависимую киназную активность. Длительная экспрессия p16NK4a способствует физиологическому старению клетки вследствие угнетения ее регенеративной способности и инициации необратимого ареста клеточного цикла. Однако p16NK4a играет важную роль в поддержании гомеостаза, контролируя супрессию опухолевого роста и

биологические процессы старения. Сейчас р16NK4a изучается в разных популяциях с использованием разных видов клеток; результаты исследований в дальнейшем позволят использовать его как один из биомаркеров естественного процесса старения [22].

9). **миРНК** – одноцепочечные некодирующие молекулы РНК, состоящие из 21–23 нуклеотидов, которые регулируют огромный спектр биологических процессов; они также рассматриваются в качестве маркеров старения.

миРНК вовлечены в ряд биологически значимых процессов (**контроль клеточного цикла, апоптоз, процесс дифференцировки стволовых клеток, гематопоз, гипоксия, развитие скелетной и сердечной мышц, нейрогенез, секреция инсулина, метаболизм холестерина, механизм старения, иммунный ответ и др.**). Помимо этого, высокая ткань специфическая экспрессия и регуляция экспрессии в строго определенные временные интервалы в ходе эмбриогенеза показывают, что миРНК играют ключевую роль в процессах дифференцировки и обеспечения жизнедеятельности различных тканей [22, 23].

**К факторам риска** (рискометрам позволяющим визуализировать потенциальный риск преждевременного старения трудового контингента с целью его предотвращения) **способствующим старению**, относят факторы производственной среды, генетические, эпигенетические, патологические и экзогенные факторы:

**1). Факторы производственной среды, а также тяжесть и напряжённость трудового процесса:**

- химические (ксилол, толуол, свинец, кадмий, кобальт, мышьяк, бензин, ацетон, угарный газ, пестициды, соединения кремния, кальция и

углерода, оксиды железа, магния, марганца и др.);

- физические: шум, ультразвук, инфразвук (частота звуковых колебаний, уровень шума), вибрация (частота колебаний и их скорость), неионизирующее излучение (частота электромагнитных излучений), световая среда; коэффициент естественной освещенности;

- биологические (вирусные гепатиты, туберкулез, covid-19 и др.);

**2). Генетические и эпигенетические факторы:**

- образование свободных радикалов (окислительный стресс);

- накопление повреждений в митохондриальной ДНК (мутации);

- укорочение длины теломер (ограничение числа клеточного деления);

- метилирование и гликозилирование ДНК (модификация молекулы ДНК);

- гиперинсулинемия (нарушение уровней гормона инсулина).

**3). Патологические факторы:**

- болезнь Альцгеймера (дегенеративное заболевание центральной нервной системы);

- болезнь Паркинсона (поражение экстрапирамидной системы);

- синдром Дауна (хромосомная патология);

- сахарный диабет (нарушение производства или взаимодействия инсулина);

- атеросклероз (поражение сосудов и артерий);

**4) Экзогенные факторы:**

- стресс (нарушения в работе нервной, эндокринной и иммунной систем);

- табакокурение (влияние табачного дыма и его составляющих: азота, оксид азота, углекислого и угарного газа, смол, никотина, нафтадена, фенола и крезола, N- нитрозаминов, аргона, метана, углеводородов, синильной кислоты, сероводорода, аммиака, пиренов, альдегидов, неорганических соединений (свинец, никель), ароматических аминов и др.);



- алкоголизм (хроническая алкогольная интоксикация, вплоть до сопора и коллапса);
- нарушение режимов труда и отдыха (бессонница, эмоциональное выгорание);
- нарушения в питании (нарушения липидного и белкового обмена, язвенная болезнь желудка и 12 перстной кишки);
- экологические факторы (влияние наночастиц частиц пыли и металлов, аэрозолей химически активных веществ).

Лабораторные животные позволяют смоделировать и изучить действие факторов производственной вредности на характеристики физиологических и клинических параметров органов и систем в сравнении с контрольной группой, и установить маркеры ускоренного старения и развития профессиональных заболеваний (при наличии одновременных патологии в двух и более органах).

**Цель исследования** – провести анализ научных исследований по установлению рискометров и маркеров старения, для принятия комплекса мер по профилактике ускоренного старения и развития профессиональных заболеваний у трудового контингента, в том числе с использованием моделей на лабораторных животных.

**Материал и методы:** аналитические, токсикологические, гигиенические и статистические методы исследования.

Токсиколого-гигиеническое исследование проведено в химической лабораторией НИИ гигиены Роспотребнадзора с декабря 2022 г. по май 2023 г. в соответствии с действующими Российскими правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных [24, 25], и международными правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей «Guidelines for the Care and Use of Animals» (Страсбург, 1986) [26-35].

Объектом исследования являлись результаты собственных оригинальных исследований по изучению влияния факторов производственной среды (вибрация, шум, 4-х компонентная смесь углеводородов) выполненные на организмах аутбредных разнополых лабораторных мышах JSR (n=130), приобретенных в сертифицированном питомнике ФГБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, в декабре 2022 г за 2-3 месяца до начала экспериментальной части работы (массой 35-50 г, дата рождения 20.09.2022 г). После прохождения 10-ти дневного карантина животные содержались в стандартных условиях вивария (температура помещения – 22-24°C, режим освещения 12L:12D) в клетках размером 50 × 30 × 20 см по 5 особей одного пола на клетку (с постепенным выбытием животных по 5 особей на 30, 60, 90 дни эксперимента, и размещением в клетке по 1-2 особи) на стандартном пищевом рационе *ad libitum*, а также опубликованный материал научных исследований по установлению рискометров и маркеров старения. Молекулярно-генетическое исследование выполнено в лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний (НИИТПМ - филиал ИЦиГ СО РАН).

Животные опытных групп после моделирования воздействия факторов производственной вредности подвергались изучению характеристик физиологических и патологических реакций, потенцируемых от воздействия физических (шум, вибрация) и химических факторов (ксилол, толуол, бензин, ацетон) производственной среды в модельных условиях (с изучением физиологических характеристик, поведенческих реакций, биохимических и клинических показателей состава крови, мочи, гормонов), а затем подвергались эвтаназии (на 30, 60, 90 сутки), с последующим изучением морфологии органов и длины теломер.

Экспериментальные группы формировали методом случайных чисел, принимая за ведущий признак массу тела и эмоционально-поведенческие реакции животных. В фоновых доклинических исследованиях (до воздействия факторов производственной среды) использовались 5 особей с равным соотношением полов ( $n=10$ ), из этих же групп для проведения анализа общего и биохимического состава крови, морфологического исследования внутренних органов лабораторных животных (миокарда, легких, печени, почек, селезенки), молекулярно-генетического исследования ДНК из поперечно-полосатой мышечной ткани. Для решения задач эксперимента было сформировано 4 группы (120 разнополых особей) следующего назначения: 3 опытные группы (группа №1 – воздействие вибрации 40-200 Гц в вибрационной камере по 0,5 часа, с 9.30 до 10 часов утра, 5 дней в неделю, и выбывающих из эксперимента на 30, 60 и 90 дни; группа №2 – воздействие шума 75-90 дБА в шумовой камере по 0,5 часа, с 9.30 до 10 часов утра, 5 дней в неделю, и выбывающих из эксперимента на 30, 60 и 90 дни; группа №3 – химическое воздействие 4-х компонентной смесью ароматических углеводов в концентрации 1,5 ПДК: ксилол - 225 мг/м<sup>3</sup>, бензин - 225 мг/м<sup>3</sup>, толуол - 450 мг/м<sup>3</sup>, ацетон - 1200 мг/м<sup>3</sup>) и 1 контрольная группа по 30 разнополых животных в каждой группе.

Для определения концентраций комплекса углеводов использовали портативный газоанализатор «ГАНК-4». Пробы воздуха отбирались из зоны дыхания животных с помощью пробоотборного зонда газоанализатора. Пределы основной относительной погрешности метода измерений составляют  $\pm 20\%$ .

Контрольных животных содержали в том же помещении лаборатории, но не подвергали экспериментальным манипуляциям. Перед началом эксперимента у всех животных измеряли

фоновые биохимические и гематологические показатели, массу тела, объём выпитой воды и съеденного корма, проводили тестирование в черно-белой камере. На следующий день после завершения каждого цикла (30, 60, 90 дней) воздействий животных взвешивали, проводили лабораторный анализ проб крови и мочи, так же при визуальном осмотре выявляли наличие ран и других повреждений. При лабораторном анализе проб оценивались следующие показатели:

- биохимический анализ крови: глюкоза, пигментные вещества (билирубин), липидограмма (общий холестерин, ЛПНП, триглицериды), белки (общий белок), азотистые соединения (мочевина, мочевая кислота, креатинин);

- концентрации глюкокортикоидов - кортизол, половых гормонов – тестостерона, эстрадиола,

- общий анализ мочи: белок, мочевина, креатинин, мочевая кислота, глюкоза, билирубин, кислотно-щелочной баланс.

Гистологические и морфологические исследования образцов тканей и органов лабораторных животных (миокарда, легких, печени, почек, селезенки) основных и контрольной групп, осуществляли после эвтаназии на 30, 60 и 90-дни эксперимента или самостоятельной гибели животных с обязательным определением весовых коэффициентов внутренних органов [36].

Экстракции ДНК из биологических образцов поперечнополосатых тканей модельных животных (на 30, 60 и 90-дни эксперимента) с последующим измерением относительной длины теломер с помощью количественной РТ-ПЦР в лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний (НИИТПМ - филиал ИЦиГ СО РАН). Каждому образцу мышечной ткани мышцей ICR был присвоен лабораторный номер. Исследование на изменение относительной длины теломер (ОДТ) выполнено с помощью количественной

ПЦР (qPCR) в реальном времени на основе методики Lee RS с соавторами (2021) [37] с модификациями [38]. ДНК выделена методом фенолхлороформной экстракции [39].

Статистический анализ данных производили с использованием стандартных методов вариационной статистики (пакет StatSoft, доступные версии 6-12) [40].

Для определения различий между показателями у мышей в ежемесячном разрезе использован критерий Краскела-Уоллиса. Данный критерий предназначен для проверки равенства средних в нескольких выборках в случаях, когда изучаемый признак не удовлетворяет критериям нормального распределения. Критерий Краскела-Уоллиса является много выборочным обобщением критерия Уилкоксона-Манна-Уитни. Критерий Краскела-Уоллиса (известен так же под названиями: критерий Крускала-Уоллиса, H-критерий Краскела-Уоллиса, Kruskal-Wallis one-way analysis of variance, Kruskal-Wallis test) является ранговым, поэтому он инвариантен по отношению к любому монотонному преобразованию шкалы измерения.

Статистический анализ полученных данных в ходе исследования проводился по следующим этапам: 1) расчет показателей описательной статистики; 2) оценка статистической значимости различий в рамках одной группы (контрольной, экспериментальных) проводилось с применением Т-критерия Вилкоксона (на 30, 60 и 90 день исследования). Различия показателей между группами проводилось с помощью U-критерий Манна-Уитни. Уровень значимости в исследовании принят при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** В результате 90-дневного исследования организмов модельных животных подвергавшихся негативному воздействию производственных факторов выделен перечень маркеров воздействия направленных на

предотвращение негативных изменений здоровья и ускоренного старения модельных организмов:

- 1) Повышение уровня мочевой кислоты – маркер воспаления;
- 2) Уровень холестерина и глюкозы – оценка метаболического статуса;
- 3) Повышение уровня триглицеридов и снижение общего белка – маркер нарушений функции печени и почек;
- 4) Уровень ALT и AST – маркер поражения гепатоцитов;
- 5) Уровень креатинина – функции почек;
- 6) Повышение или снижение Индекса Ритиса – маркер нарушений сердечно-сосудистой системы и печени;
- 7) Укорочение ОДТ – маркер ускоренного старения органов и систем лабораторных животных;

8) Морфологические изменения в исследуемых органах животных опытных групп – маркеры развития заболеваний, связанных с профессией, по сравнению с группой контроля (не подвергавшихся воздействию неблагоприятных факторов производственной среды (комфортные условия содержания на протяжении 90-дневного эксперимента);

8.1) Миокард под влиянием факторов производственной среды: неравномерное кровенаполнение, в сосудах эритроцитарные тромбы, отек межлоскутной ткани, дистрофия кардиомиоцитов, очаги склероза вплоть до некроза;

8.2) Печень под влиянием факторов производственной среды: неравномерное кровенаполнение, в сосудах эритроцитарные тромбы, синусоиды расширены, выраженная дистрофия гепатоцитов вплоть до некроза, жировой гепатоз печени;

8.3) Легкое под влиянием факторов производственной среды - неравномерное кровенаполнение, участки эмфиземы и ателектазов, кровоизлияний, утолщение и гиалиноз стенок сосудов, умеренная очаговая периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация, очаговое утолщение межальвеолярных перегородок с

очаговой умеренной (или выраженной) инфильтрацией лимфоцитами, плоскоклеточная метаплазия эпителия единичных бронхиол. На отдельных участках с формированием лимфоидных фолликулов, частично стенки бронхов разрушены воспалительным инфильтратом, стенки артерий инфильтрированы лейкоцитами;

8.4) Почки под влиянием факторов производственной среды: неравномерное кровенаполнение, тромбы в просвете сосудов, очаговая лимфоцитарная инфильтрация стромы, выраженная дистрофия и некроз эпителия извитых канальцев, с полным его отсутствием на стенках канальцев, в других - на фоне выраженной дистрофии набухание и отек эпителия с перекрытием просветов, гломерулы полнокровны с отеком и расширением мочевого пространства, другие сдавлены окружающими их набухшими канальцами, эпителий выводных протоков уплощен, атрофичен. Клубочки различных размеров, часть из них с отеком и расширенным мочевым пространством и полнокровием капилляров, другие сдавлены извне отечными набухшими канальцами;

8.5) Селезёнка под влиянием факторов производственной среды: неравномерное кровенаполнение, участки кровоизлияний, в сосудах эритроцитарные тромбы, лимфоидные фолликулы с четкими центрами размножения различных размеров, расположены неравномерно, часть из них гиперплазированы, в красной пульпе обилие мегакариоцитов;

9) Выраженные физические изменения у животных опытных групп по сравнению с группой контроля – маркер старения, признаки поседение и/или выпадение волос, поседение волос, снижение массы тела, хрупкость костей скелета, снижение репродуктивной функции, слабость мускулатуры и снижение общей и познавательной подвижности;

10) Снижение уровней половых гормонов (тестостерона у самцов и эстрогена у

самок) и гормона стресса (кортизола, как у самок, так и у самцов) у животных опытных групп по сравнению с группой контроля – маркер старения;

11) Снижение когнитивных функции у животных опытных групп по сравнению с группой контроля – маркер старения;

12). Сокращение продолжительности жизни животных опытных групп по сравнению с группой контроля – маркер старения, увеличение смертности и сокращение средней продолжительности жизни.

В исследовании определена прямая зависимость между полом, возрастом и длительностью воздействия факторов производственной среды на модельные организмы, подвергнутые 90-дневному воздействию факторов производственной вредности, что позволило установить рискометры и маркеры преждевременного старения у животных опытных групп, в сравнении с группой контроля.

В мировой медицинской практики ожидается, что с помощью метаболомики, протеомики и геномики удастся собрать воедино все необходимые знания и выбрать новые, высокоинформативные биомаркеры старения. Новое направление ускоренного старения: определение чувствительности тканей к инсулину. Однако, чтобы окончательно доказать неэффективность классических методов для определения состояния здоровья в процессе старения, может потребоваться дополнительное время. В будущем предстоит выяснить, какие именно маркеры получат статус надежных предикторов биологически нормального старения и помогут выявить оптимальный метод оценки состояния здоровья, связанного со старением.

Полученные опытным путём результаты будут способствовать принятию мер по здоровьесбережению трудового контингента. Применение модельных животных в исследованиях по установлению преждевременного старения на фоне воздействия факторов

производственной вредности, позволяет более подробно изучать рискометры и маркеры старения и их влияние на здоровье и долголетие. Наиболее выраженные морфологические, биохимические и генетические изменения наблюдались у животных опытных групп на 90-день эксперимента, по сравнению с группой контроля.

**Выводы.** Определена ведущая роль своевременного принятия комплекса здоровьесберегающих мер по предупреждению развития профессиональных заболеваний у трудового контингента, на основе

установленных рискометров и маркеров ускоренного старения с использованием организмов модельных животных. Наличие патология двух и более органов у животных опытных групп резко повышает степень старения организма, по сравнению с животными в группе контроля.

Статья может представлять интерес для практических специалистов в области гигиены, геронтологии, здравоохранения, образования, а также научных работников и обучающихся вузов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Костюк И.И., Василина А.А., Кискина Л.Г., Савченко О.А., Ступа С.С. Стратегия безопасности охраны здоровья населения - приоритет национальной безопасности Российской Федерации // Наука и военная безопасность. – 2023. - N 1(32). – С. 145-149.
2. Горбунова В.В. Старение населения и его влияние на социально-экономическое развитие современного российского общества // Научное обозрение. Экономические науки. – 2019. – N 1. – С. 11-15; URL: <https://science-economy.ru/ru/article/view?id=989> (дата обращения: 13.11.2023).
3. Горошко Н.В., Пацала С.В. Старение населения России: страна на фоне мира, регионы на фоне страны // Электронный научно-методический журнал Омского ГАУ. – 2020. - №3 (22) июль-сентябрь. [Электронный ресурс]. - URL: <https://e-journal.omgau.ru/issues/2020/3/00852.pdf>.-ISSN 2413-4066. (дата обращения 05.10.2023).
4. Бутова С.В., Несолоная О.В. Влияние факторов риска на продолжительность периода трудоспособности и производительность труда работников // Управление персоналом и интеллектуальными ресурсами в России. – 2020. - N 6(51). – С. 17-21. DOI: 10.12737/2305-7807-2021-17-21.
5. Климов В.В., Новикова И.И., Савченко О.А. Модель дополнительных профилактических мероприятий, направленных на предотвращение негативных изменений здоровья курсантов // Медицина труда и промышленная экология. – 2023. – N 63(3). – С. 155-162. DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-3-155-162>.
6. Хаммад, Е. Современные биомаркеры старения и когнитивных расстройств / Е. Хаммад // Врач. – 2017. – № 6. – С. 30-32. – EDN WGOGQV.
7. Кузник Б.И., Чалисова Н.И., Цыбиков Н.Н., Линькова, Н.С., Давыдов С.О. Стресс, старение и единая гуморальная защитная система

- организма. Эпигенетические механизмы регуляции. Успехи физиологических наук. 2020; 51(3): 51-68. <https://doi.org/https://doi.org/10.31857/S030117982002006X> EDN: GXRAWT.
8. Савченко О.А., Новикова И.И., Чуенко Н.Ф., Александрова Д.А., Одарченко И.В. Рискометры старения. В кн.: Сборник материалов международной научно-практической конференции «Здоровье и окружающая среда». Минск: РУП «Науч.-практ. Центр гигиены», 2022: 52-6. EDN FKZSYW.
9. Скребнева А.В., Попов В.И., Буслова А.С. Методика определения биологического возраста в рамках фундаментальной характеристики старения. Здравоохранение Российской Федерации. 2019; 63(1): 22-28. <https://doi.org/10.18821/0044-197X-2019-63-1-22-28> EDN ZAZLED.
10. Хавинсон В.Х., Линькова Н.С., Трофимов А.В. и др. Морфофункциональные основы пептидной регуляции старения // Успехи соврем. биол. – 2011; 131 (2): 115–21.
11. McCarty M. Serum bilirubin may serve as a marker for increased heme oxygenase activity and inducibility in tissues – a rationale for the versatile health protection associated with elevated plasma bilirubin // Med. Hypotheses. – 2013; 81 (4): 607–10.
12. Xue J., Ray R., Singer D. et al. The receptor for advanced glycation end products (RAGE) specifically recognizes methylglyoxal-derived AGEs // Biochemistry. – 2014; 53 (20): 3327–35.
13. Ashraf J., Ahmad S., Choi I. Recent advances in detection of AGEs: Immunochemical, bioanalytical and biochemical approaches // IUBMB Life. – 2015; 67 (12): 897–913.
14. Ashraf J., Ahmad S., Choi I. Recent advances in detection of AGEs: Immunochemical, bioanalytical and biochemical approaches // IUBMB Life. – 2015; 67 (12): 897–913.

15. Jahan H., Choudhary M. Glycation, carbonyl stress and AGEs inhibitors: a patent review // *Exp. Opin. Ther. Pat.* – 2015; 25 (11): 1267–84.
16. Martin D., Grocott M. Oxygen therapy in critical illness: precise control of arterial oxygenation and permissive hypoxemia // *Crit. Care Med.* – 2013; 41 (2): 423–32.
17. Frijhoff J., Winyard P., Zarkovic N. Clinical Relevance of Biomarkers of Oxidative Stress // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2015; 23 (14): 1144–70.
18. Савченко, О. А. Механизмы электромеханического и фармакомеханического сопряжения в гладкомышечных клетках воротной вены морских свинок: специальность 03.00.13 : диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Савченко Олег Андреевич. – Омск, 2000. – 199 с. – EDN QDCNPF.
19. Савченко, О. А. Механизмы электромеханического и фармакомеханического сопряжения в гладкомышечных клетках воротной вены морских свинок: специальность 03.00.13: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Савченко Олег Андреевич. – Омск, 2000. – 20 с. – EDN ZKOGSV
20. Avdagić N., Začiragić A., Babić N. Nitric oxide as a potential biomarker in inflammatory bowel disease // *Bosn. J. Basic Med. Sci.* – 2013; 13 (1): 5–9.
21. Thirumoorthy N., Shyam Sunder A., Manisenthil Kumar K. A review of metallothionein isoforms and their role in pathophysiology // *World J. Surg. Oncol.* – 2011; 9: 54–62.
22. Pashkovskiy P., Ryazansky S. Biogenesis, evolution, and functions of plant microRNAs // *Genetics.* – 2013; 13 (5): 1156–9. 15.
23. Vuermans H., Ariyurek Y., Van Ommen G. New methods for next generation sequencing based microRNA expression profiling // *BMC Genomics.* – 2010; 11: 716.
24. ГОСТ 33216-2014 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами. Введен 2016-07-01. М.: Стандартиформ, 2014; 10. Режим доступа: [https://www.academpharm.ru/images/upload/ru/1241/zamenuayuschij\\_GOST\\_33216-2014.pdf](https://www.academpharm.ru/images/upload/ru/1241/zamenuayuschij_GOST_33216-2014.pdf).
25. Приказ Министерства здравоохранения СССР №163 от 10 марта 1966 г. «О нормах кормления лабораторных животных и продуцентов». Сб. инструктивно-методических материалов, регламентирующих работу лабораторий санитарно-эпидемиологических станций (Орг. вопросы). Ч. II. Спецсредства и хозрасчет. Нормы времени работы и нормы расхода. Техника безопасности. М., 1980.
26. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. Страсбург, 18 марта 1986 года. URL: <https://docs.cntd.ru/document/901909691>.
27. Removal of blood from laboratory mammals and birds. First report of the BVA/FRAME/RSPCA/UFPAW joint working group on refinement. *Laboratory Animals* (1993), 27: 1-22.
28. Recommendations for euthanasia of experimental animals: Part 1, *Laboratory Animals* (1996), 30: 293-316.
29. Recommendations for euthanasia of experimental animals: Part 2, *Laboratory Animals* (1997), 31: 1-32.
30. Refining procedures for the administration of substances. Report of the BVAAWF/FRAME/RSPCA/UFPAW Joint Working Group on Refinement. *Lab Anim.* (2001), 35(1): 1-41.
31. Institutional Animal Care and Use Committee Guidebook, 2nd edition, ARENA, 2002.
32. Recognition and Alleviation of Distress in Laboratory Animals. Washington (DC): National Academies Press (US); 2008.
33. Recognition and Alleviation of Pain in Laboratory Animals. Washington (DC): National Academies Press (US); 2009.
34. Директива Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/EC от 22 сентября 2010 г. о защите животных, использующихся для научных целей. URL: <https://base.garant.ru/70350564/>
35. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals: The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health / National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. – 8th. – Washington (DC): National Academies Press (US), 2011. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54050/>
36. Рощина Е.А. Референсные интервалы по массовым коэффициентам органов мышей и их абсолютным значениям // *Лабораторные животные для научных исследований.* – 2022. - № 3. – С. 24–29. - DOI: <https://doi.org/10.57034/2618723X-2022-03-03>.
37. Lee R.S., Zandi P.P., Santos A., Aulinas A., et al. Cross-species Association Between Telomere Length and Glucocorticoid Exposure // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2021. – Vol. 106. -№ 12. – P. e5124-e5135. doi: 10.1210/clinem/dgab519. PMID: 34265046; PMCID: PMC8787853.
38. Maximov VN, Maljutina SK, Orlov PS, Ivanoschuk DE, Voropaeva EN, Bobak M, Voevoda MI. [Length telomere leukocytes as ageing markers and risk factors for age-related diseases in humans]. *Adv Gerontol.* 2016;29(5):702-708. [In Russian]. PMID: 28556637.
39. Смит К., Калко С., Кантор Ч. Пульс-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК // В кн.: Анализ генома / Под ред. К. Дейвиса. М: Мир, 1990. С. 58-94.
40. Гудинова Ж.В., Жернакова Г.Н., Толькова Е.И. Дружелюбная статистика // *Статистический анализ медицинских баз данных: пошаговые инструкции.* – 2014. – № 1. – С. 112.

## ПРИМЕНЕНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ В ИССЛЕДОВАНИИ МОЧЕПОЛОВЫХ ОРГАНОВ ПТИЦ

Диких А.А.<sup>1</sup>, Первенецкая М.В.<sup>2</sup>, Русаков В.В.<sup>1</sup>, Сукач Л.И.<sup>1</sup>, Слаповская О.И.<sup>1</sup>, Комаров А.Ю.<sup>1</sup>, Макарова Я.С.<sup>1</sup>,

1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный аграрный университет им. П.А. Столыпина».

### Авторы:

Диких Анастасия Александровна – к.вет.н., ассистент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Россия aamatweewa150488@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4556-6142>

Первенецкая Марина Вениаминовна – к.вет.н., доцент кафедры анатомии, гистологии, физиологии и патологической анатомии ФГБОУ ВО ОмГАУ mv.pervenetskaya@omgau.org, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3249-4645>

Русаков Владимир Валентинович – д.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Россия vvtusakov@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7730-1942>

Сукач Людмила Ильинична – к.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Россия sukach.ludmila55@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2788-6150>

Слаповская Оксана Игоревна – к.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Россия cher.73@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6462-1525>

Комаров Александр Юрьевич – к.б.н., доцент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Россия alekom70@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4160-2177>

Макарова Янина Станиславовна – к.б.н., старший преподаватель кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Россия makarova-yanina@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1463-8577>

### Автор, ответственный за переписку:

Диких Анастасия Александровна, 644043, г. Омск, ул. Ленина, 12, e-mail: aamatweewa150488@mail.ru.

DOI: 10.61634/2782-3024-2024-13-30-36

Ультразвуковое исследование является одним из наиболее доступных и имеющих большую вероятность компетентности исследования диагностики заболеваний внутренних органов, которые проводятся в основном у мелких домашних животных. Цель исследования – получение сведений о паренхиматозных органах у птиц в норме и при патологических изменениях для постановки или подтверждения клинического диагноза. Материал и методы. Ультразвуковую диагностику яйцевода птиц проводили на ультразвуковом диагностическом сканере ЭТС-Д-05 «Раскан», ~ 220В, 50 Гц, 100 ВА, класс 1. Датчик микроконвексный 7,5 МГц. Результаты. При ультразвуковом исследовании почек у курицы отмечали, что почки имеют ровные, четкие границы. Эхоструктура кортикального и мозгового слоев в срединной плоскости неоднородная, эхогенность паренхимы соответствует норме. Капсула не визуализируется. Отчетливо видно наличие более светлых и темных участков в паренхиме, что связано с фильтрацией минеральных веществ, содержащихся в крови. Ультразвуковое исследование половых органов у курицы проводилось в несколько этапов. На первом этапе отмечено наличие созревшего фолликула. Выявлены локализованные объемные образования округлой формы – фолликулы, находящиеся на разных стадиях развития. Они имеют однородную эхогенность и эхоструктуру гиперэхогенного характера, дающие слабую акустическую тень. Во втором этапе

исследования отмечали наличие желтка, покрытого вителлиновой оболочкой, который расположен в центральной части белкового отдела яйцевода, имеет большую плотность и хорошую эхогенность. В третьем этапе желток расположен в каудальной части белкового отдела. На его периферии располагается белок с несколькими слоями. Белковый отдел смещен несколько влево, имеет сильно извитые петли. Стенка белкового отдела хорошо структурирована, выраженность слоев отмечается слабо. В полости яйцевода отмечается содержимое однородной структуры со незначительным количеством содержимого жидкой консистенции. На четвертом этапе исследования в матке яйцевода на эхограмме визуализируются анэхогенное образование – яйцо. В центре него выявляется гипоэхогенная структура с нечеткими контурами – желток. Контуров яйца ровные, границы нечеткие. Яйцо полностью заполняет полость матки, просвет между яйцом и стенкой матки отсутствует, контуры стенок матки четкие и ровные с однородной эхогенной структурой, узловых образований не обнаружено, сосуды матки не расширены.

**Ключевые слова:** птицы, яйцевод, почки, перешеек, белковый отдел, ультразвуковое исследование.

## **APPLICATION OF ULTRASONIC DIAGNOSTICS IN THE STUDY OF UROGENITAL ORGANS OF BIRDS**

Dikikh A.A., Pervenetskaya M.V., Rusakov V.V., Sukach L.I., Slapovskaya O.I., Komarov A.Y., Makarova Y.S.

1 - Omsk State Medical University

2 - Omsk State Agrarian University named after P.A. Stolypin

Ultrasound examination is one of the most accessible and having a high probability of competence of research of diagnostics of diseases of internal organs, which are carried out mainly in small pets. The aim of the study is to obtain information about parenchymatous organs in birds in norm and in case of pathologic changes for making or confirming clinical diagnosis. Material and methods. Ultrasound diagnostics of avian oviduct was carried out on ultrasonic diagnostic scanner ETS-D-05 "Raskan", ~ 220V, 50 Hz, 100 VA, class 1. The transducer is microconvex 7.5 MHz. Results. At ultrasound examination of the kidneys in the chicken, it was noted that the kidneys had smooth, clear boundaries. The echostructure of cortical and brain layers in the median plane is heterogeneous, echogenicity of parenchyma corresponds to the norm. The capsule is not visualized. The presence of lighter and darker areas in the parenchyma is clearly visible, which is associated with filtration of mineral substances contained in the blood. Ultrasound examination of the genitalia in the chicken was carried out in several stages. At the first stage, the presence of a mature follicle was noted. Localized volumetric formations of rounded shape - follicles at different stages of development were revealed. They have homogeneous echogenicity and echostructure of hyperechogenic character, giving a weak acoustic shadow. In the second stage of the study we noted the presence of yolk covered with vitelline shell, which is located in the central part of the albumen section of the oviduct, has a high density and good echogenicity. In the third stage, the yolk is located in the caudal part of the albumen section. At its periphery, the albumen with several layers is located. Protein section is displaced somewhat to the left, has strongly tortuous loops. The wall of the albumen is well structured, the expression of layers is weakly marked. In the cavity of the oviduct, the content of the oviduct is homogeneous with a small amount of content of liquid consistency. At the fourth stage of the study in the uterus of the oviduct, an anechogenic formation - an egg - is visualized on the echogram. In its center, a hypoechogenic structure with indistinct contours - yolk is detected. The contours



of the egg are smooth, borders are indistinct. The egg completely fills the uterine cavity, the lumen between the egg and the uterine wall is absent, the uterine wall contours are clear and even with homogeneous echogenic structure, no nodular formations are detected, uterine vessels are not dilated.

**Key words:** birds, oviduct, kidneys, isthmus, protein section, ultrasound study.

## Введение

Птицеводство быстро развивающаяся и динамичная отрасль агропромышленного комплекса, вносит значительный вклад в продовольственное обеспечение страны мясной и яичной продукцией [2, 3].

Разработка и применение интенсивных технологий выращивания молодняка, направленных на максимальный выход продукции, большое количество вакцинаций от различных заболеваний, широкое применение антибиотиков, пробиотиков и химических антибактериальных веществ (средств), кормление низкокалорийной пищей и различные стресс-факторы приводят к ухудшению состояния здоровья птицы и ее гибели [4, 5].

Усиленный метаболизм является неотъемлемой особенностью характерной для птиц, обеспечение которого неразрывно связано с мочеполовой системой, представляющей собой комплекс органов в процессе образования, выведения мочи и формирования яйца, имеющих в своей основе сложные морфофункциональные особенности строения данного структурно-физиологического комплекса с общим морфологическим, генетическим и функциональным происхождением [8, 1].

Ультразвуковое исследование является одним из наиболее доступных и имеющих большую вероятность компетентности исследования диагностики заболеваний внутренних органов, которые проводятся в основном у мелких домашних животных. Ультразвуковое исследование позволяет получить изображение внутренних органов в нескольких плоскостях с оценкой их формы, строения. Кроме того, с помощью ультразвука можно

обнаруживать опухоли, кисты и абсцессы в организме птиц [6, 7].

Цель исследования – получение сведений о паренхиматозных органах у птиц в норме и при патологических изменениях для постановки или подтверждения клинического диагноза.

## Материал и методы исследования

Ультразвуковую диагностику яйцевода птиц проводили на ультразвуковом диагностическом сканере ЭТС-Д-05 «Раскан», ~ 220В, 50 Гц, 100 ВА, класс 1. Датчик микроконвексный 7,5 МГц.

Материалы исследования подвергнуты статистической обработке при помощи программы STATISTICA 6.1 (разработчик - StatSoft.Inc). Накопление, корректировку, систематизацию исходной информации и визуализацию полученных результатов осуществляли в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости  $p$  принимался равным 0,05. При этом значения  $p$  могли ранжироваться по 3 уровням достигнутых статистически значимых различий:  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ .

Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками применялся вариант  $t$ -теста для зависимых выборок. Коэффициент корреляции рассчитывали по Пирсону с оценкой его статистической значимости.

## Результаты

При ультразвуковом исследовании почек у курицы отмечается, что их границы ровные, четкие. Эхоструктура кортикального и мозгового слоев в срединной плоскости неоднородная, эхогенность паренхимы соответствует норме. Капсула не визуализируется. Отчетливо видно наличие более светлых и темных участков в паренхиме, что связано с фильтрацией минеральных

веществ, содержащихся в крови. Мочеточники на всем протяжении не визуализируются. Общая длина почек составляет 4,70 см (рис. 1). Ультразвуковое исследование половых органов у курицы кросса Хайсекс белый проводилось в несколько этапов: Начало первого этапа проводили в 9:35 часов 30.11.2020 г. Отмечено наличие созревшего фолликула, который попадает в воронку. Выявляются локализованные объемные образования округлой формы – фолликулы,

находящиеся на разных стадиях развития, размерами 0,96\*0,99, 1,82\*1,97, 0,57\*0,70 см (рис. 2). Они имеют однородную эхогенность и эхоструктуру гиперэхоогенного характера, дающие слабую акустическую тень. Вокруг них визуализируется несколько мелких фолликулов, состояние границ между ними четкое просматривается, наличия артефактов не отмечено.

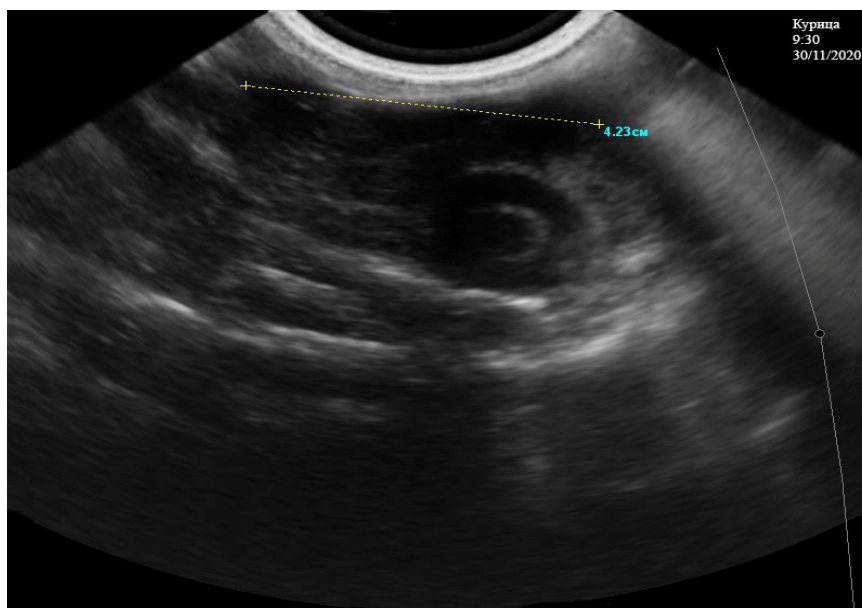


Рис. 1. Ультразвуковое исследование почек у курицы кросса «Хайсекс белый». 9:30 ч. 30.11.2020 г.

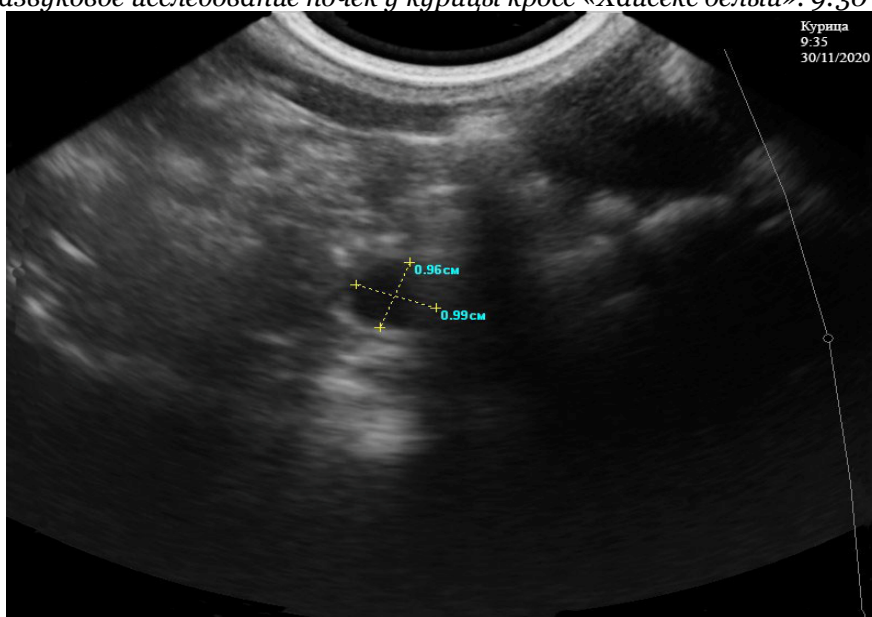


Рис. 2. Фолликулы на разных стадий развития в яичнике у курицы кросса «Хайсекс белый». 9:35ч. 30.11.2020 г.

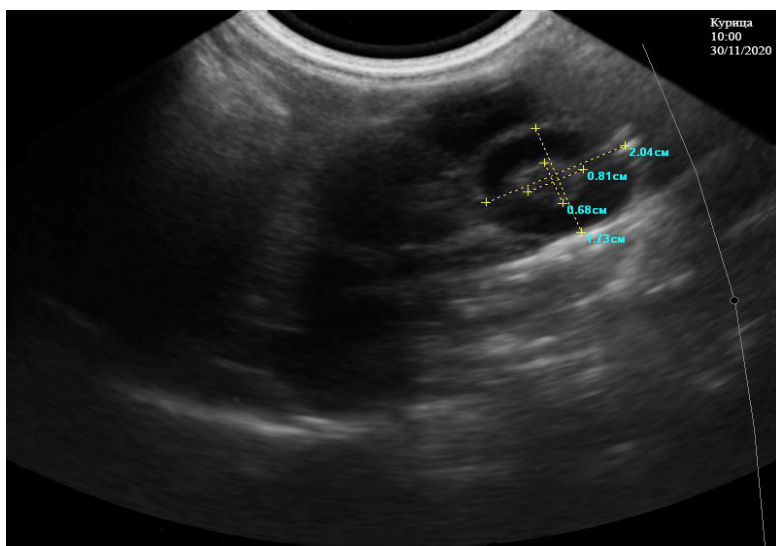


Рис. 3. Краниальная часть белкового отдела у курицы кросс «Хайсекс белый», с наличием желтка с оболочками. 10:00ч. 30.11.2020 г.

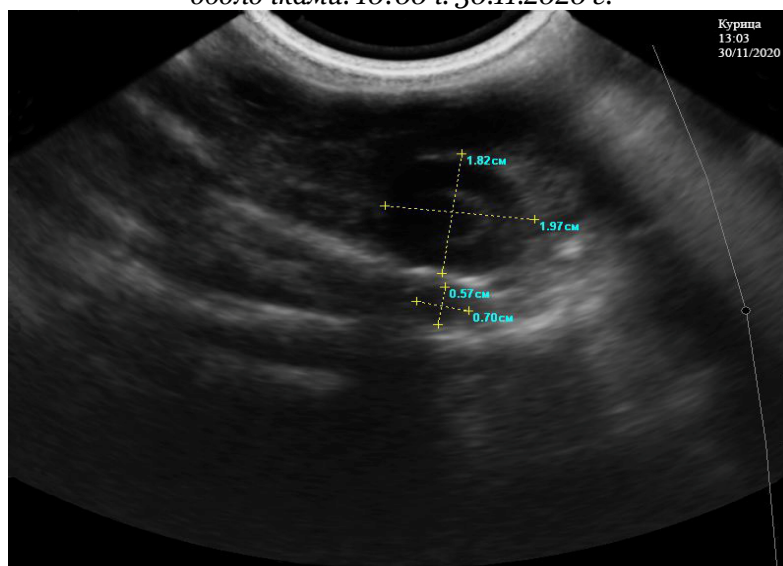


Рис. 4. Средняя часть белкового отдела у курицы кросс «Хайсекс белый», с наличием желтка с увеличенной массой белка. 13:03ч. 30.11.2020 г.

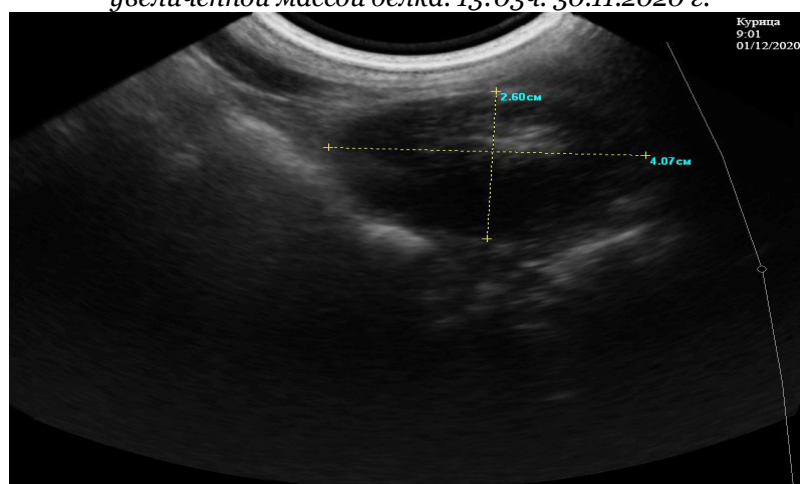


Рис. 5. Полость матки яйцевода у курицы кросс «Хайсекс белый» заполненная яйцом. 9:01ч. 01.12.2020 г.

Второй этап исследования осуществляли в 10:00 30.11.2020 г. Отмечается желток, покрытый вителлиновой оболочкой, который расположен в центральной части белкового отдела яйцевода имеет размеры 0,81\*0,68 см, большую плотность и хорошую эхогенность. На его периферии расположено небольшое количество белка 1,73\*2,04 см с более низкой плотностью. При этом, на снимке отмечается хорошо контурированный черный диск (рис. 3).

Третий этап исследование проводили в 13:03 часов 30.11.2020. Желток расположен в каудальной части белкового отдела, имеет размеры 0,68\*0,81 см. Отмечается его большая плотность, хорошая эхогенность. На его периферии располагается белок с несколькими слоями, имеющий размеры 1,97\*1,82 см и 0,57\*0,70 см. Отмечается низкая плотность белка и эхогенная структура гиперэхогенного характера со слабой акустической тенью.

Белковый отдел смещен несколько влево, имеет сильно извитые петли. Границы яйцевода хорошо контурированы. Стенка белкового отдела хорошо структурирована, выраженность слоев отмечается слабо. Толщина стенок равномерная, соответствует ультразвуковой норме. В полости яйцевода отмечается содержимое однородной структуры со незначительным количеством содержимого жидкой консистенции. Перистальтика белкового отдела сохранена (рис. 4).

Четвертый этап исследования проводили в 9:01 часов 01.12.2020 г. Яйцо, находилось в матке в течение 20 часов, за это время произошла минерализация и покрытие его скорлупой. В матке яйцевода на эхограмме визуализируются анэхогенное образование – яйцо размером 4,70\*2,60 см. В центре него выявляется гипоэхогенная структура с нечеткими контурами – желток. Контуров яйца ровные, границы нечеткие. Яйцо полностью заполняет полость матки, просвет между яйцом и стенкой матки отсутствует, контуры стенок матки

четкие и ровные с однородной эхогенной структурой, узловых образований не обнаружено, сосуды матки не расширены. По его периферии видна тонкая гипоэхогенная линия – скорлупа. Дистально визуализируется слабый артефакт (рис. 5).

Таким образом, общее время прохождения яйца попадания в воронку до выхода из влагалища в клоаку составляет примерно 24 часа.

### **Выводы**

Ультразвуковое исследование паренхиматозных органов птиц в современной ветеринарной медицине является одним из самых информативных методов обследования и имеет большие преимущества:

- полная безопасность в отношении здоровья птиц, так как это время не применяется ионизирующая радиация, воздействие рентгенологического излучения;

- доступность в отличие от других визуальных методов, таких как компьютерная или магнитно-резонансная томография;

- неинвазивность и безболезненность метода, когда во время процедуры не нарушается целостность внутренних органов и тканей, а также отсутствует введение в организм опасных для здоровья птиц контрастных веществ;

- быстрый, информативный и качественный результат проведенного исследования с полной и исчерпывающей информацией о состоянии здоровья пациента; получением качественной информации с использованием разных срезов органов у птиц;

- установление характера процесса - врожденная или приобретенная аномалия, воспалительный или опухолевый процесс и др.;

- возможность многократного применения позволяет внимательно отслеживать состояние птицы проведение динамического контроля в различные сроки после лечения на протяжении до полного выздоровления;

- на протяжении всего обследования или лечения птицам не причиняют боль и дискомфорт, что позволяет значительно ускорить диагностику.

### **Заключение**

При ультразвуковом исследовании изучены морфофункциональное состояние почек и яйцевода птиц, раскрывается весь механизм значения абсорбции белка и минеральных веществ из крови в период формирования

альбумина и скорлупы. Нарушение минерализации вызывает истончение скорлупы с ее дефектами и трещинами. Низкое содержание минеральных веществ в период яйцекладки способствует остеопорозу скелета птиц, что негативно сказывается на фосфорно-кальциевом составе костей и общем состоянии птицы.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Dikih, A. A. Topografija i anatomicheskoe stroenie jajceвода u kuricy krossa «Hajseks belyj» / A. A. Dikih, L. V. Fomenko // Vestnik OmGAU. – 2019. – № 1 (33). – S. 83-91.
2. Zhurov, D. O. Izuchenie patomorfologicheskikh izmenenij v pochkah kur pri associativnom techenii podagry i mochekamennoj bolezni na fone kormovogo toksikoza / D. O. Zhurov, I. N. Gromov // Sel'skoe i lesnoe hozjajstvo. – 2015, – № 1. – S. 5.
3. Rojter, L. M. Kachestvo produkcii kak indikator konkurentosposobnosti pticevodcheskogo predpriyatija / L. M. Rojter // FGBNU FNC «VNITIP» RAN Kosteva L.Ju. – OAO «Volzhanin», 2018. – S. 516.
4. Alshammary, H. K. A. Gesse ovary oviduct from an Anatomical and Histological point of view / H. K. A. Alshammary, A. I. Jabar, R. A. A. Nasser // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2017. – № 8 (6). – P. 207-219. – ISSN 0975-8585.
5. Khan, I. M. Gross and Morphometrical Studies on Female Reproductive System of Adult Local Fowl of Uttarakhand (Uttara Fowl) / I.M. Khan, I. Sing, R. Saleem et al. // Int. J. Pure App. Biosci. – 2017. – № 5 (3). – P. 628-633.
6. Lucky, N. S. Different types of oviducal arteries in the domestic Hen (*Gallus domesticus*) in Bangladech. / N.S. Lucky, M.Z.I. Khan, M. Assaduzzaman, et al. // Int. Bio Res. – 2010 – № 1 (1). – P 15 - 18.
7. Pervenetskaya, M. V. Anatomical Features of Kidney Structure in Haysex White Hens / M. V. Pervenetskaya, L. V. Fomenko // Journal of Pharmaceutical Sciences and Research /An International Peer Rerievied Journal // Sci. &Res. Vol. 10 (10), 2018. – R. 2642-2645.
8. Saemi, F. Histomorphometrical changes of oviduct during the long-term exposure of breeder hens to extra thyroxine. / Saemi F., Zare Shaneh, M. Zhandi, A. Aklanghi, Z. Khaksar, M. Dadpasand // Journal Comparative Clinical Patholog. – 2018. – № 5. – P.51.

## РАЗРАБОТКА СТАНДАРТНОЙ ОПЕРАЦИОННОЙ ПРОЦЕДУРЫ «КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА РАСТВОРА НАТРИЯ ХЛОРИДА 0,9% (350 МЛ) ДЛЯ ИНФУЗИЙ (ВНУТРИАПТЕЧНАЯ ЗАГОТОВКА) В УСЛОВИЯХ АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ, ОСУЩЕСТВЛЯЮЩИХ ИЗГОТОВЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ»

Перескок А. В., Савченко И. А., Корнеева И. Н., Лукша Е. А., Иванова Е. В., Подгурская В. В.

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

### Авторы:

Перескок Алексей Владимирович, ординатор кафедры фармацевтической, аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России

Савченко Ирина Александровна, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической, аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России

Корнеева Ирина Николаевна, канд. хим. наук, доцент кафедры фармацевтической, аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России

Лукша Елена Александровна, канд. фарм. наук, заведующий кафедрой фармацевтической, аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России

Иванова Евгения Викторовна, ассистент кафедры фармацевтической, аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России

Подгурская Вера Викторовна, ассистент кафедры фармацевтической, аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России

### Автор, ответственный за переписку:

Подгурская Вера Викторовна, 644001, г. Омск, ул. 20 лет РККА, 15, verapodgurskaya@mail.ru

DOI: 10.61634/2782-3024-2024-13-37-46

**Цель.** Разработка стандартной операционной процедуры (СОП) для проведения контроля качества раствора натрия хлорида 0,9% (350 мл) для инфузий (внутриаптечной заготовки) в соответствии с требованиями актуальной нормативной документации. **Материалы и методы.** В качестве объекта исследования выступал раствор натрия хлорида 0,9% (350 мл) для инфузий (внутриаптечная заготовка). СОП разработана с учетом требований актуализированных нормативных документов, применяемых в области контроля качества лекарственных средств: ФЗ от 12.04.2010 г. № 61 «Об обращении лекарственных средств», приказа Минздрава РФ от 22.05.2023 г. № 249н, приказа Минздрава РФ от 22.05.2023 г. № 647н от 31.08.2016 г., Государственной Фармакопеи XV изд. и ГОСТ Р 52249-2009. **Результаты.** Приведены основные этапы СОП в соответствии с актуальной нормативной документацией, перечислены реактивы, приборы и оборудование, необходимые для испытаний, указаны обязательные и выборочные виды контроля. Для данной лекарственной формы обязательными будут являться органолептический, письменный, контроль при отпуске, физический и полный химический контроль. Описаны методики проведения испытаний на pH и подлинность, приведен химизм качественных реакций. Для количественного определения методом аргентометрии по Морю приведена методика анализа, химические реакции, протекающие в ходе титрования, проведены необходимые расчеты: титр раствора серебра нитрата по натрию хлориду, предварительный объем титранта, содержание натрия хлорида в лекарственной форме в граммах. Приведены допустимые пределы содержания в соответствии с ОФС.1.8.0001 «Лекарственные препараты аптечного изготовления». По итогам разработки СОП составлена рабочая инструкция для проведения контроля качества раствора натрия хлорида 0,9% (350 мл) для инфузий. **Заключение.**

Представленная СОП по контролю качества раствора натрия хлорида 0,9% (350 мл) для инфузий (внутриаптечной заготовки) описывает требования к организации и условиям проведения испытаний при оценке качества данной лекарственной формы и может быть внедрена в работу производственных аптек в качестве подробной инструкции при проведении внутриаптечного контроля.

**Ключевые слова:** Государственная фармакопея, стандартная операционная процедура, общая фармакопейная статья, фармакопейная статья, контроль качества.

## DEVELOPMENT OF STANDARD OPERATING PROCEDURE "QUALITY CONTROL OF SODIUM CHLORIDE SOLUTION 0.9% (350 ML) FOR INFUSION (INTRA-PHARMACY PREPARATION) IN PHARMACY ORGANIZATIONS MANUFACTURING PHARMACEUTICALS"

Pereskok A. V., Savchenko I. A., Korneeva I. N., Luksha E. A., Ivanova E. V., Podgurskaya V. V.

Omsk State Medical University

**Purpose.** To develop a standard operating procedure (SOP) for quality control of 0.9% sodium chloride solution (350 ml) for infusion (intra-pharmacy preparation) in accordance with the requirements of the current regulatory documentation. **Materials and Methods.** Sodium chloride 0.9% sodium chloride solution (350 ml) for infusion (intra-pharmacy preparation) served as the object of the study. The SOP was developed taking into account the requirements of updated regulatory documents used in the field of quality control of medicines: Federal Law No. 61 dated 12.04.2010 "On Circulation of Medicines", Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 22.05.2023 No. 249n, Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 22.05.2023 No. 647n dated 31.08.2016, State Pharmacopoeia XV ed. and GOST R 52249-2009. **Results.** The main stages of the SOP in accordance with the current regulatory documentation are given, reagents, instruments and equipment required for testing are listed, mandatory and sample types of control are indicated. For this dosage form the mandatory controls will be organoleptic, written, control at release, physical and full chemical control. The methods of pH and authenticity tests are described, and the chemistry of qualitative reactions is given. For quantitative determination by the method of argentometry according to Mohr, the method of analysis is given, chemical reactions occurring during titration, the necessary calculations are made: the titer of silver nitrate solution of sodium chloride, the preliminary volume of titrant, the content of sodium chloride in the dosage form in grams. Permissible content limits are given in accordance with OFS.1.8.0001 "Medicinal preparations of pharmacy manufacture". Based on the results of the SOP development, a working instruction for quality control of sodium chloride solution 0.9% (350 ml) for infusion was drawn up. **Conclusion.** The presented SOP for quality control of sodium chloride solution 0.9% (350 ml) for infusion (intra-pharmacy preparation) describes the requirements for the organization and conditions of testing in assessing the quality of this dosage form and can be implemented in the work of manufacturing pharmacies as a detailed instruction for intra-pharmacy control.

**Keywords:** State Pharmacopoeia, standard operating procedure, general pharmacopoeial article, pharmacopoeial article, quality control.

Одной из главных задач процедуры контроля качества здравоохранения в современных лекарственных средствах для обеспечения условий является совершенствование населения РФ эффективными,

качественными, а также безопасными лекарственными препаратами.

В России постепенно возрождаются рецептурно-производственные отделы, что неизбежно приводит к увеличению количества изготавливаемых лекарственных форм, не воспроизводимых в условиях промышленного производства. Кроме того, изготовленные в условиях производственных аптек лекарственные формы обеспечивают индивидуальный подход к каждому пациенту, использование минимального количества вспомогательных веществ, что влечет за собой снижение себестоимости лекарственных препаратов.

Начиная с марта 2017 года, аптеки перешли на принципы GPP (Good Pharmacy Practice) в соответствии с приказом Минздрава РФ от 31.08.2016 г. № 647н. Приказ Минздрава РФ от 22.05.2023 г. № 249н и Государственная фармакопея XV издания рекомендуют проведение конкретных мероприятий, направленных на организацию и соблюдение требований системы качества в аптеках [3, 7].

Основная цель системы качества – создание специализированных документов, которые определяют условия и методы контроля качества лекарственных препаратов, выпускаемых аптеками. К документам в области контроля качества относятся, прежде всего, стандартные операционные процедуры (СОП) [10, 11]. Стандартные операционные процедуры представляют собой структурированный и систематизированный детальный документ, включающий подробно описанные манипуляции каждого сотрудника производственной аптеки на рабочем месте. Кроме того, СОПы разрабатываются и обновляются согласно актуализированной нормативной документации, что значительно облегчает работу сотрудников, контролирующих качество изготовленных лекарственных

препаратов. Таким образом, СОПы предназначены для усиления процедуры контроля качества лекарственных форм, изготавливаемых в условиях производственных аптек, предотвращения возможных ошибок в процессе их анализа и обеспечения выполнения указанных мероприятий с постоянным качеством.

Инфузионный раствор натрия хлорида 0,9% (350 мл) является одной из наиболее часто изготавливаемых лекарственных форм в рецептурно-производственных отделах аптек. Он применяется в качестве дезинтоксикационного и регидратирующего средства, а также восполняет дефицит натрия и временно увеличивает объём жидкости в кровеносном русле

В связи с вышесказанным, разработка СОП, регламентирующей требования при проведении контроля качества данной лекарственной формы, является актуальной.

Цель исследования – разработка СОП по контролю качества раствора натрия хлорида 0,9% (350 мл) для инфузий (внутриаптечной заготовки) в соответствии с требованиями актуальной нормативной документации.

Материалы и методы исследования  
Объектом исследования является раствор натрия хлорида 0,9% (350 мл) для инфузий (внутриаптечная заготовка).

СОП по контролю качества раствора натрия хлорида 0,9% (350 мл) для инфузий (внутриаптечная заготовка) был разработан в соответствии с законодательством РФ [3, 7 - 9].

Структура СОП на указанную лекарственную форму составлена в соответствии с рекомендациями, изложенными в работе [11].

Результаты исследования и их обсуждение

Разработанная СОП по контролю качества раствора натрия хлорида 0,9% (350 мл) для инфузий включает титульный лист и следующие разделы:



- |  |   |
|--|---|
| <p>1 Общие положения;<br/>2 Проведение контроля качества раствора натрия хлорида 0,9% (350 мл) для инфузий;<br/>3 Обработка и регистрация результатов анализа;</p> | <p>4 Нормативная документация, используемая при создании СОП;<br/>5 Приложение к СОП. Титульный лист СОП содержит информацию, представленную в таблице 1.</p> |
|--|---|

Таблица 1. Титульный лист СОП по контролю качества раствора натрия хлорида 0,9% (350 мл) для инфузий

Название стандартной операционной процедуры: Контроль качества раствора натрия хлорида 0,9% (350 мл) для инфузий (внутриаптечная заготовка)	
Наименование аптечной организации	
Код (номер) документа: СОП – ХХ.УУ*	
Составил: Провизор-аналитик _____ _____ Ф.И.О. подпись	Утвердил: Руководитель _____ _____ Ф.И.О. подпись
Документ введен в действие: «__» _____ 20__ г.	Документ актуализирован: «__» _____ 20__ г.

\* ХХ – сочетание цифр, обозначающее сферу применения документа;  
УУ – порядковый номер документа в классификационной группе [11].

#### Раздел 1. Общие положения

Определения и сокращения, принятые в документе:

1. ГФ – Государственная фармакопея.
2. ФС – Фармакопейная статья.
3. ОФС – Общая фармакопейная статья.
4. СОП – стандартная операционная процедура.

Цель: Стандартизация мероприятий по поведению контроля качества раствора натрия хлорида 0,9% (350 мл) для инфузий в условиях производственных аптек.

Область применения: Настоящая СОП определяет порядок контроля качества раствора натрия хлорида 0,9% (350 мл) для инфузий и форму отчетности.

Ответственность: Документ является обязательным для руководителя аптечной организации, а также для провизоров, осуществляющих процедуру контроля качества (провизор-технолог и провизор-аналитик).

Хранение: Оригинал СОП хранится у руководителя аптечной организации. Копия документа хранится у сотрудника, ответственного за систему качества в аптечной организации. Приложение к СОП (инструкция) размещается непосредственно на рабочем месте провизора, осуществляющего контрольную функцию.

В соответствии с требованиями приказа Минздрава РФ № 249н и Государственной фармакопеи XV издания обязательными видами контроля качества для исследуемого лекарственного препарата являются письменный, органолептический и контроль при отпуске, а также физический и полный химический (качественный, количественный и контроль рН), поскольку раствор натрия хлорида 0,9% является инфузионной лекарственной формой и его необходимо в процессе изготовления подвергнуть стерилизации. Выборочным видом контроля является опросный [3,7].

Подготовительные мероприятия, внесенные в структуру СОП:

1. Приборы и оборудование:

1) для потенциометрического определения рН используются иономеры или рН-метры с двумя электродами (хлорсеребряным в качестве электрода сравнения и стеклянным в качестве индикаторного электрода). Чувствительность должна быть не менее 0,05 единиц рН или 3 мВ;

2) для контроля растворов на механические включения применяют черно-белый экран с линзой или без неё.

2. Реактивы для контроля качества одной пробы [6]:

1) раствор калия карбоната 15% – 0,1 мл;

2) раствор калия пироантимоната 2% – 0,1 мл;

3) раствор серебра нитрата 2% – 0,1 мл;

4) азотная кислота разведенная 16% – 0,05 мл;

5) 0,1 М раствор серебра нитрата – 1,54 мл;

6) раствор калия хромата 5% – 0,15 мл.

3. Лабораторная посуда, необходимая для контроля качества одной пробы:

1) пробирки бесцветные, прозрачные, из нейтрального стекла, одинакового диаметра (примерно 1,5 см), 2 штуки;

2) стеклянная палочка, 1 штука;

3) градуированная пипетка 1 мл, 1 штука;

4) колба коническая 25 мл, 1 штука;

5) мерный цилиндр на 500 мл, 1 штука.

4. Процедура отбора проб [8]:

Отбор проб осуществляется до и после стерилизации 10 % каждой серии изготовленных лекарственных форм.

Раздел 2. Проведение контроля качества раствора натрия хлорида 0,9% (350 мл) для инфузий (внутриаптечной заготовки)

1. Письменный контроль

1) Провизор, ответственный за контроль качества, сравнивает записи в

паспорте письменного контроля (ППК) с указанными требованиями. Также проверяется правильность проведенных расчетов.

2) После химического контроля качества раствора провизор-аналитик указывает номер химического анализа и подписывает ППК.

3) Допускается ведение ППК в электронном виде.

2. Опросный контроль

1) Проводится выборочно после изготовления не более пяти лекарственных форм.

2) Провизор, осуществляющий контроль, называет первое лекарственное средство в составе изготовленного раствора натрия хлорида 0,9% для инфузий, а именно - натрия хлорид.

3) Затем фармацевт/провизор называет объем воды для инъекций, израсходованный на изготовление указанной лекарственной формы.

3. Органолептический контроль

1) Провизор-технолог осуществляет проверку внешнего вида и отсутствия механических включений в изготовленной лекарственной форме.

2) Проводится первичный и вторичный контроль на отсутствие механических включений, т.к. раствор натрия хлорида 0,9% для инфузий обязательно стерилизуется. Первичный контроль осуществляется после фильтрования и фасовки раствора (до стерилизации). При обнаружении механических включений раствор повторно фильтруется, затем проверяется, закупоривается и стерилизуется. Вторичная проверка на механические включения проводится после стерилизации раствора.

3) Результаты органолептического контроля записываются в журнал регистрации результатов органолептического, физического и химического контроля лекарственных препаратов, изготовленных по рецептам на лекарственные препараты, требованиям медицинских организаций

и в виде внутриаптечной заготовки, концентрированных растворов, тритураций, спирта этилового и фасовки лекарственных средств (Журнал<sup>1</sup>).

4) Указанный журнал разрешено вести как в письменном, так и в электронном виде.

#### 4. Физический контроль

1) Проводится провизором, осуществляющим контрольную функцию, и включает в себя проверку объема внутриаптечной заготовки раствора натрия хлорида 0,9% для инфузий, а также качества ее укупорки. Для измерения объема исследуемого раствора необходимо отобрать одну лекарственную форму и перелить раствор в мерный цилиндр на 500 мл.

2) Допустимые отклонения для данного лекарственного препарата составляют  $\pm 1\%$  [346,5 – 353,5 мл].

3) Результаты физического контроля фиксируются в Журнале<sup>1</sup>.

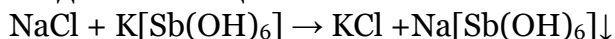
#### 5. Химический контроль

Осуществляется провизором-аналитиком как до, так и после стерилизации. Для проведения химического контроля необходимо рабочее место, оснащенное оборудованием, приборами и реактивами, а также документами в области контроля качества.

1) Методика проведения испытания на подлинность [4,5]:

##### Натрий

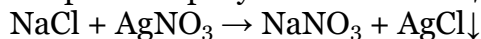
В пробирку вносят 0,2 мл исследуемой лекарственной формы, прибавляют 0,1 мл 15% раствора калия карбоната. Пробирку нагревают до кипения. Не должно наблюдаться образование осадка. После этого в пробирку вносят 0,4 мл 2% раствора калия пироантимоната и снова доводят до кипения. После охлаждения выпадает осадок белого цвета.



##### Хлориды

В пробирку вносят 0,2 мл исследуемой лекарственной формы, добавляют 0,05 мл 16% раствора азотной кислоты, затем

прибавляют 0,1 мл 2% раствора серебра нитрата. Образуется белый осадок.



Результаты проведенных испытаний по качественному анализу заносят в журнал регистрации результатов контроля лекарственных средств на подлинность (Журнал<sup>2</sup>), а также в Журнал<sup>1</sup>.

2) Методика определения pH:

Определение проводят потенциометрическим методом в соответствии с требованиями ОФС.1.2.1.0004 «Ионометрия» [2]. Измерение проводят при постоянной температуре в интервале от 20 до 25 °С. Для проведения испытания следует взять 100 мл испытуемого раствора. Согласно ФС.3.2.0012.18 допустимый интервал значений pH составляет от 4,5 до 7,0 [4].

3) Методика определения количественного содержания [4,6]:

Количественное определение проводится методом Мора (аргентометрия).

К 1,0 мл испытуемой лекарственной формы добавляют 0,15 мл 5% раствора калия хромата (индикатор) и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до перехода окраски в оранжево-желтую.

Расчёты:

Расчет титра раствора серебра нитрата по натрию хлориду проводят по формуле:

$$T = \frac{C \cdot M}{1000} = \frac{0,1 \cdot 58,44}{1000} = 0,005844 \text{ г/мл}$$

где  $C$  – концентрация раствора серебра нитрата, моль/л;

$M$  – молярная масса натрия хлорида, г/моль.

Расчет теоретического объема титранта ( $V_{\text{теор}}$ ) ведут по формуле:

$$V_{\text{теор}} = \frac{m}{T} = \frac{0,009}{0,005844} = 1,54 \text{ мл}$$

где  $m$  – масса натрия хлорида в 1 мл раствора, г;

$T$  – титр раствора серебра нитрата по натрию хлориду, г/мл.

Расчета количественного содержания натрия хлорида по результатам титрования проводится по формуле:

$$X = \frac{V \cdot k \cdot T \cdot V_{\text{лф}}}{a}$$

где  $X$  – количество натрия хлорида в испытуемом растворе, г;

$V$  – объем раствора серебра нитрата, пошедший на титрование анализируемого раствора, мл;

$k$  – поправочный коэффициент раствора титранта [0,98 – 1,02];

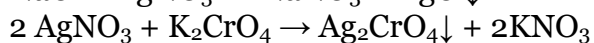
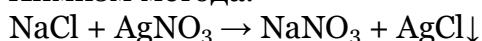
$T$  – титр раствора серебра нитрата по натрия хлориду, г/мл;

$V_{лф}$  – объем лекарственной формы, мл;

$a$  – объем аликвоты раствора натрия хлорида, мл.

Допустимые отклонения в массе навески [3] натрия хлорида составляют  $\pm 4\%$  [3,024 – 3,276 г].

Химизм метода:



Раздел 3. Обработка и регистрация результатов анализа

Результаты контроля (органолептического, физического и химического) провизору-аналитику необходимо внести в Журнал<sup>1</sup>. Также результаты проведенных испытаний на подлинность заносят в Журнал<sup>2</sup>.

При получении результатов анализа раствора натрия хлорида 0,9% (350 мл) для инфузий, соответствующих требованиям качества, в графе «Заключение» ставится отметка «удовлетворяет». При получении результатов, не соответствующих требованиям качества, в графе «Заключение» ставится отметка «не удовлетворяет».

Раздел 4. Нормативная документация, используемая при создании СОП

1. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [1].

2. Приказ Минздрава РФ от 22 мая 2023 г. № 249н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность» [8].

3. Общая фармакопейная статья «Лекарственные препараты аптечного изготовления» [3].

4. Общая фармакопейная статья «Ионометрия» [2].

5. Фармакопейная статья «Натрия хлорид, раствор для инъекций, раствор для инфузий, растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций» [4].

6. Общая фармакопейная статья «Общие реакции на подлинность» [5].

7. Общая фармакопейная статья «Реактивы» [6].

8. Общая фармакопейная статья «Титриметрия (титриметрические методы анализа)» [7].

Раздел 5. Приложение к СОП

Приложение к стандартной операционной процедуре включает этапы проведения контроля качества и краткое изложение проводимых испытаний (табл. 2). Приложение к СОП является пошаговой инструкцией контролирующего сотрудника.

Таблица 2. Инструкция для проведения контроля качества раствора натрия хлорида 0,9% (350 мл) для инфузий

Вид контроля	Методика проведения испытания	Результат
Письменный контроль	Записи в ППК проверяют на соответствия назначениям в требовании. Производят проверку правильности произведенных расчетов.	На лицевой стороне паспорта письменного контроля записи соответствуют требованию на лекарственную форму: <i>Natrii chloridum</i> 3,15 <i>Aqua pro injectionibus ad</i> 350 ml.

		На оборотной стороне расчеты верны: $M = (0,9 \cdot 350) / 100 = 3,15$ .
Органолептический контроль	Проверка лекарственной формы по внешнему виду. До и после стерилизации проводится проверка на механические включения с помощью черно-белого экрана с линзой или без неё.	Прозрачная бесцветная жидкость. Механические включения отсутствуют. Результат фиксируют в Журнале <sup>1</sup> .
Физический контроль	Проверка объема лекарственной формы при помощи мерной посуды (мерного цилиндра на 500 мл). Проверка качества укупорки проводится вручную: сначала переворачивают флакон дном вверх, затем дном вниз.	Нормы отклонения в объеме лекарственного препарата $\pm 1\%$ [346,5 – 353,5 мл]. При проверке укупорки отсутствуют подтеки раствора в виде капель или струй. Результат фиксируют в Журнале <sup>1</sup> .
Химический контроль: Качественный анализ	Натрий: В пробирку вносят 0,2 мл исследуемой лекарственной формы, прибавляют 0,1 мл 15% раствора калия карбоната. Пробирку нагревают до кипения. Не должно наблюдаться образование осадка. После этого в пробирку вносят 0,4 мл 2% раствора калия пуроантимоната и снова доводят до кипения.	После охлаждения выпадает осадок белого цвета. Результат фиксируют в Журнале <sup>1</sup> и Журнале <sup>2</sup> .
	Хлориды: В пробирку вносят 0,2 мл исследуемой лекарственной формы, добавляют 0,05 мл 16% раствора азотной кислоты, затем прибавляют 0,1 мл 2% раствора серебра нитрата.	Образуется белый осадок. Результат фиксируют в Журнале <sup>1</sup> и Журнале <sup>2</sup>
Химический контроль: Контроль рН	В 100 мл испытуемого препарата измеряют рН потенциометрическим методом.	рН от 4,5 до 7,0. Результат фиксируют в Журнале <sup>1</sup> .
Химический контроль: Количественное определение	К 1,0 мл испытуемой лекарственной формы добавляют 0,15 мл 5% раствора калия хромата (индикатор) и титруют	Титр раствора серебра нитрата по натрия хлориду: $T = 0,005844$ г/мл Теоретический объем титранта

	<p>0,1 М раствором серебра нитрата до перехода окраски в оранжево-желтую.</p>	<p>V = 1,54 мл                  Расчет количественного содержания натрия хлорида:  <math display="block">X = \frac{V \cdot k \cdot T \cdot V_{лф}}{a}</math>                 Допустимые отклонения в массе навески натрия хлорида                  ± 4% [3,024 – 3,276 г].                  Результат фиксируют в Журнале!</p>
--	---	--

### Заключение

Таким образом, разработанная СОП по контролю качества раствора натрия хлорида 0,9% (350 мл) для инфузий (внутриаптечной заготовки) описывает требования к организации и условиям

### ЛИТЕРАТУРА

1. Federal'nyj zakon «Ob obrashhenii lekarstvennyh sredstv» ot 12.04.2010 № 61-FZ. Russian (Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ). URL: <https://docs.cntd.ru/document/902209774> (accessed: 19.10.2023).
2. OFS.1.2.1.0004 «Ionometrija». Gosudarstvennaja farmakopeja RF XV izdanija. M.: Institut farmakopei i standartizacii v sfere obrashhenija lekarstvennyh sredstv. 2023. Russian (ОФС.1.2.1.0004 «Ионометрия». Государственная фармакопея РФ XV издания. М.: Институт фармакопеи и стандартизации в сфере обращения лекарственных средств. 2023). URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-2/1-2-1/ionometriya> (accessed: 19.10.2023).
3. OFS.1.8.0001 «Lekarstvennye preparaty aptechnogo izgotovlenija». Gosudarstvennaja farmakopeja RF XV izdanija. M.: Institut farmakopei i standartizacii v sfere obrashhenija lekarstvennyh sredstv. 2023. Russian (ОФС.1.8.0001 «Лекарственные препараты аптечного изготовления». Государственная фармакопея РФ XV издания. М.: Институт фармакопеи и стандартизации в сфере обращения лекарственных средств. 2023). URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-7/lekarstvennye-preparaty-aptechnogo-izgotovleniya> (accessed: 19.10.2023).
4. OFS.3.2.0012.18 «Natrija hlorid, rastvor dlja in#ekcij, rastvor dlja infuzij, rastvoritel' dlja prigotovlenija lekarstvennyh form dlja in#ekcij». Gosudarstvennaja farmakopeja RF XIV izdanija. M.: Institut farmakopei i standartizacii v sfere obrashhenija lekarstvennyh sredstv. 2018. Russian (ОФС.3.2.0012.18 «Натрия хлорид, раствор для

проведения испытаний при оценке качества данной лекарственной формы и может быть внедрена в работу производственных аптек в качестве подробной инструкции при проведении внутриаптечного контроля.

инъекций, раствор для инфузий, растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций». Государственная фармакопея РФ XIV издания. М.: Институт фармакопеи и стандартизации в сфере обращения лекарственных средств. 2018). URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-14/3/3-2/natriya-khlorid-rastvor-dlya-inektsiy-rastvor-dlya-infuziy-rastvoritel-dlya-prigotovleniya-lekarstve> (accessed: 19.10.2023).

5. OFS.1.2.2.000.1 «Obshhie reakcii na podlinnost'». Gosudarstvennaja farmakopeja RF XV izdanija. M.: Institut farmakopei i standartizacii v sfere obrashhenija lekarstvennyh sredstv. 2023. Russian (ОФС.1.2.2.000.1 «Общие реакции на подлинность». Государственная фармакопея РФ XV издания. М.: Институт фармакопеи и стандартизации в сфере обращения лекарственных средств. 2023). URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-2/1-2-2/obshchie-reaktsii-na-podlinnost> (accessed: 19.10.2023).
6. OFS.1.3.0001 «Reaktivy». Gosudarstvennaja farmakopeja RF XV izdanija. M.: Institut farmakopei i standartizacii v sfere obrashhenija lekarstvennyh sredstv. 2023. Russian (ОФС.1.3.0001 «Реактивы». Государственная фармакопея РФ XV издания. М.: Институт фармакопеи и стандартизации в сфере обращения лекарственных средств. 2023). URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-3/reaktivy-indikatory> (accessed: 19.10.2023).
7. OFS.1.2.3.0029 «Titrimetrija (titrimetricheskie metody analiza)». Gosudarstvennaja farmakopeja RF XV izdanija. M.: Institut farmakopei i standartizacii v sfere obrashhenija lekarstvennyh sredstv. 2023. Russian (ОФС.1.2.3.0029 «Титриметрия

(титриметрические методы анализа)». Государственная фармакопея РФ XV издания. М.: Институт фармакопеи и стандартизации в сфере обращения лекарственных средств. 2023). URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1-2/1-2-3-metody-kolichestvennogo-opredeleniya/titrimetriya-titrimetricheskie-metody-analiza> (accessed: 19.10.2023).

8. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 22.05.2023 № 249н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность». Russian (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 22.05.2023 № 249н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность»). URL: <https://docs.cntd.ru/document/1301699481> (accessed: 19.10.2023).

9. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31.08.2016 № 647н «Об утверждении правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения». Russian (Приказ Министерства здравоохранения РФ от

31.08.2016 № 647н «Об утверждении правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения»). URL: <https://docs.cntd.ru/document/420377391> (accessed: 19.10.2023).

10. Sazonova O. Novye pravila vnutriaptechnogo izgotovlenija lekarstv. Navigator po izmenenijam. Novaja apteka. 2023;7. URL: <https://e.novapteca.ru/1034913> (дата обращения: 19.10.2023). Russian (Сазонова О. Новые правила внутриаптечного изготовления лекарств. Навигатор по изменениям. Новая аптека 2023;7. URL: <https://e.novapteca.ru/1034913> (дата обращения: 19.10.2023)).

11. Savchenko I. A., Korneeva I. N., Luksha E. A., Shmalts M. A. Razrabotka algoritma sostavlenija standartnoj operacionnoj procedury (SOP) v uslovijah proizvodstvennyh aptek. Journal of Pharmaceuticals Quality Assurance Issues 2020;2(28):48-54. Russian (Савченко И. А., Корнеева И. Н., Лукша Е. А., Шмальц М. А. Разработка алгоритма составления стандартной операционной процедуры (СОП) в условиях производственных аптек. Вопросы обеспечения качества лекарственных средств 2020;2(28):48-54).

## ОСОБЕННОСТИ КАИК В СТАЦИОНАРАХ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Белова Н.Е., Вильмс Е.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### Авторы:

Белова Наталья Евгеньевна, студентка 5 курса медико-профилактического факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России

Вильмс Елена Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России

**Автор, ответственный за переписку:** Белова Наталья Евгеньевна, 644050, Омск, Россия, проспект Мира, 30, e-mail: belova\_tasha98@mail.ru.

DOI: 10.61634/2782-3024-2024-13-47-53

В настоящее время инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП) являются одним из самых опасных осложнений для госпитализированных пациентов. Экономический ущерб, который причиняет ИСМП в РФ ежегодно: в около 15 млрд рублей; кроме того, ИСМП занимают десятое место среди причин смертности населения. В структуре заболеваемости ИСМП ведущее место принадлежит катетер-ассоциированной инфекции кровотока. Понятие ЦВК-АИК (ЦВК-ассоциированные инфекции кровотока или CLABSI), в свою очередь, входит в КАИК. **Цель исследования.** Провести анализ современных литературных данных отечественных и зарубежных авторов за 2012-2022 годы, касающиеся КАИК у пациентов онкологических стационаров с ЦВК, в том числе подкожными центральными венозными порт-катетерами. **Материал и методы.** Проведен обзор 38 источников литературы за последние 10 лет, включающий актуальную информацию о катетер-ассоциированных инфекциях кровотока, мерах их предупреждения и современных подходах лечения. **Результаты.** Исследования показали, что совокупность возникновения у микроорганизмов лекарственной устойчивости и снижение иммунитета у онкологических больных, которое возникает на фоне приёма химиотерапии, делает их группой риска развития КАИК и эпизодов их рецидива. Обеспечить эпидемиологическую безопасность манипуляции катетеризации кровеносного русла у таких пациентов – важный шаг в профилактике КАИК. На сегодняшний день именно это является одной из приоритетных задач онкоэпидемиологии. **Заключение.** Ведущую роль в возникновении катетер-ассоциированных кровотока играет срок катетеризации и состояние больного, его возраст, стадия развития онкологического заболевания и сопутствующие хронические заболевания. Одной из наиболее уязвимых групп риска являются онкологические больные из отделений химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток. Это может быть связано с применением иммунодепрессантов для подавления отторжения трансплантата, которые существенно снижают иммунитет пациентов. По результатам исследований, у онкологических больных с КАИК превалирует инфицирование грамотрицательными микроорганизмами с лекарственной устойчивостью, включая множественную. При использовании пивидон-йода наблюдается тенденция к снижению частоты КАИК, однако использование спиртового раствора хлоргексидина показало лучшие результаты. Наблюдается прямая корреляционная связь между использованием хирургически имплантированных внутрисосудистых устройств для



длительного функционирования и меньшей встречаемостью КАИК, в частности, в детской онкологии.

**Ключевые слова:** КАИК, ЦВК, ИСМП, ВБИ, МЛУ, онкоэпидемиология, венозная порт-система.

## PECULIARITIES OF CLABSI IN ONCOLOGIC HOSPITALS

Belova N.E., Wilms E.A.

Omsk State Medical University

Currently, healthcare-associated infections (HAIs) are one of the most dangerous complications for hospitalized patients. The economic damage caused by HCAI in the Russian Federation annually is about 15 billion rubles; in addition, HCAI occupy the tenth place among the causes of mortality of the population. Catheter-associated bloodstream infection holds the leading place in the structure of ISMP morbidity. The concept of CVC-AIC (catheter-associated bloodstream infections or CLABSI), in turn, is included in CAIC. Purpose of the study. To analyze the current literature data of domestic and foreign authors for the years 2012-2022 concerning CAIC in patients of oncologic hospitals with CVCs, including subcutaneous central venous port catheters. Material and Methods. A review of 38 literature sources for the last 10 years was performed, including current information on catheter-associated bloodstream infections, measures to prevent them, and modern treatment approaches. Results. The studies have shown that the combination of drug resistance in microorganisms and immunity reduction in cancer patients, which occurs against the background of chemotherapy, makes them a risk group for the development of CAICs and episodes of their recurrence. Ensuring epidemiological safety of bloodstream catheterization in such patients is an important step in the prevention of CAIC. This is one of the priority tasks of oncoepidemiology today. Conclusion. The leading role in the occurrence of catheter-associated bleeding plays the term of catheterization and the condition of the patient, his age, stage of cancer development and concomitant chronic diseases. One of the most vulnerable risk groups are cancer patients from hemoblastosis chemotherapy and bone marrow and hematopoietic stem cell transplantation units. This may be due to the use of immunosuppressant drugs to suppress graft rejection, which significantly reduce patients' immunity. According to the results of studies, infection with drug-resistant Gram-negative microorganisms, including multidrug-resistant ones, is prevalent in cancer patients with CAIC. When using povidone iodine, there is a tendency to decrease the incidence of CAIC, but the use of chlorhexidine alcohol solution showed better results. A direct correlation was observed between the use of surgically implanted intravascular devices for long-term function and a lower incidence of CAIC, particularly in pediatric oncology.

**Key words:** CLABSI, CVC, ISMP, VBI, MDR, oncoepidemiology, venous port system.

### Перечень сокращений:

ИСМП – Инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи - случаи инфекции, связанные с оказанием любых видов медицинской помощи, а также случаи инфицирования медицинских работников в результате их профессиональной деятельности.

КАИК – Катетер-ассоциированные инфекции кровотока - группа инфекционных заболеваний, развивающихся у человека в результате использования сосудистого катетера для введения лекарственных средств, забора проб крови или иных процедур

при оказании медицинской помощи. КАИК являются составной частью инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП).

ЦВК – Центральный венозный катетер - катетер, используемый в медицине для катетеризации центральных вен (внутренняя яремная вена, подключичная вена, бедренная вена).

МЛУ – Множественная лекарственная устойчивость – это невосприимчивость клеток или организма одновременно к целому ряду лекарственных препаратов разного химического строения и с разным механизмом действия. Она определяется как снижение чувствительности до такой степени, что клетки способны размножаться при воздействии на них препарата в критической или более высокой концентрации.

ВБИ – Внутрибольничная инфекция - любое клинически выраженное заболевание микробного происхождения, которое поражает больного в результате его поступления в больницу или обращения за медицинской помощью вне зависимости от появления симптомов заболевания у пациента во время пребывания в стационаре или после его выписки, а также инфекционное заболевание сотрудника лечебной организации вследствие его инфицирования при работе в данной организации.

Введение. Особенности КАИК в стационарах онкологического профиля

В настоящее время актуальным вопросом в онкологии, онкопедиатрии и онкоэпидемиологии является профилактика ИСМП, в том числе профилактика КАИК.

Особую группу в отношении развития внутрибольничной инфекции представляют онкологические больные.

По данным разных авторов, в зависимости от локализации опухолевого процесса инфекционные осложнения развиваются у 12–50% таких больных, а летальность колеблется от 3 до 60% [5].

Это связано с тем, что на фоне химиотерапии, которая включает в себя терапию цитостатиками, которые снижают иммунитет пациента, такие больные становятся более уязвимы для присоединения вторичной инфекции в месте установки катетера. ЦВК разделены на нетуннелируемые и туннелируемые катетеры, порт-системы, периферически имплантируемые центральные катетеры и ни один из разновидностей не лишен рисков осложнений. Кроме того, возникновение множественной лекарственной устойчивости грамотрицательных микроорганизмов является значительной проблемой

здравоохранения в онкологических центрах [22].

Цель исследования. Провести анализ современных литературных данных отечественных и зарубежных авторов за 2012-2022 годы, касающиеся КАИК у пациентов онкологических стационаров с ЦВК, в том числе подкожными центральными венозными порт-катетерами.

Материалы и методы исследования. Проведен обзор 38 источников литературы за последние 10 лет, включающий актуальную информацию о катетер-ассоциированных инфекциях кровотока, мерах их предупреждения и современных подходах лечения.

Результаты исследования.

На сегодняшний день доказано преимущество использования порт-систем и периферически имплантируемых центральных катетеров. Имплантируемые порт-системы позволяют упростить процедуры проведения множественных сеансов химиотерапии, особенно цитостатическими препаратами, забора венозной крови на лабораторные исследования, существенно облегчить парентеральное питание, переливания компонентов крови, а также ряд других манипуляций, требующих длительного венозного доступа. Сложность ухода и

риск осложнений ниже, чем у пациентов с ЦВК и периферическими катетерами. Осложнения могут быть только следствием несоблюдения условий стерильности и правил установки, поэтому при работе с порт-системами высочайшие требования предъявляются к гигиене и обучению медицинского персонала [14].

Было проведено большое количество исследований, которые касались КАИК со стороны микробиологии, эпидемиологии, патофизиологии и других медицинских дисциплин.

В результате ретроспективного когортного исследования в Сан-Паулу, Бразилия (2012) Elisa Teixeira Mendes и её коллегами было выявлено, что около половины случаев бактериемии у пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, спровоцированы грамотрицательными бактериями [26]. Подобные результаты показало исследование в отношении взрослых онкологических больных в Ширазе, Иран в 2015-2019 гг., инфицированных ВБИ с МЛУ [22].

В исследованиях Орловой О.А. и ее коллег (2011) установлена прямая корреляционная связь между частотой развития ИСМП и контаминацией условно-патогенными микроорганизмами объектов внутрибольничной среды, что требует внедрения современных мер по их дезинфекционной обработке [17].

Для предупреждения катетер-ассоциированных инфекций кровотока необходимо не только сделать оптимальный выбор венозного доступа, следовать алгоритму при выполнении процедуры и обеспечить уход за катетером, но и соблюдать требования к гигиене медицинского персонала.

Исследование Kuoung Hwa Lee с коллегами (2018) предоставляет прямые доказательства того, что безукоризненное выполнение всех правил асептики является необходимым условием для предотвращения ЦВК-

ассоциированные инфекции кровотока (или CLABSI) [26].

Биккулова Д.Ш. в своей статье подтверждает, что важное место в профилактике катетер-ассоциированных осложнений занимает обеспечение эпидемиологической безопасности медицинского персонала, допущенного к работе с ЦВК, и обеспечение административного контроля за всеми процессами [3].

Обсуждение. Долгие годы, на время курса химиотерапии, выбором для пункционной катетеризации, как правило, являлись периферические вены для использования ЦВК. Это приводило к возникновению осложнений, среди прочего и катетер-ассоциированным инфекциям кровотока, часто генерализующимся.

КАИК разделяется в зависимости от клинических форм на такие как: колонизация катетера, подтвержденная микробиологическим исследованием, при отсутствии любых клинических проявлений; флебит; ограниченная инфекция в месте установки катетера; инфильтрат, болезненность тканей, гиперемия, наличие гнойного отделяемого; инфекция подкожного кармана, содержащего установленную порт-систему, его нагноение; туннельная инфекция; инфекции кровотока: бактериемия, фунгемия, сепсис, условием для подтверждения диагноза является посев одного и того же возбудителя как из кровотока, так и из удаленного внутрисосудистого устройства; КАИК, ассоциированные с инфузионной средой: контаминированными растворами, гемокомпонентами.

Со временем для длительного венозного доступа во время химиотерапии предпочтение было отдано порт-системам. Они показали преимущество по сравнению с ЦВК, уменьшив риск инфицирования, обеспечивая косметический эффект, сохраняя венозный доступ в случае необходимости немедленного и безболезненного

введения препарата и не требуя от пациентов испытывать дискомфорт в повседневной жизни. Это наиболее комфортный и безопасный вариант на данный момент.

Важно заметить, что профилактика катетер-ассоциированных инфекций кровотока зависит от состояния больного, свойств госпитальных штаммов и вида катетера, в том числе соблюдения его стерильности и качества ухода за ним.

Вывод. Проведен анализ современных литературных данных отечественных и зарубежных авторов за 2012-2022 годы, касающиеся КАИК у пациентов онкологических стационаров.

Результаты обзора литературы показали, что особенности КАИК в онкологических стационарах, успех от их профилактики

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Fedenko A.A., Kolomejceva A.A., Artemova V.O. Ključevye voprosy obespečenija bezopasnosti pacienta pri provedenii protivopuholevogo lekarstvennogo lečenija v uslovijah dnevnogo stacionara i pri ambulatornom rezhime. Zhurnal Onkogematologija 2021; 16(4):90-99. Russian (Феденко А.А., Коломейцева А.А., Артемова В.О. Ключевые вопросы обеспечения безопасности пациента при проведении противоопухолевого лекарственного лечения в условиях дневного стационара и при амбулаторном режиме. Журнал Онкогематология 2021; 16(4):90-99) doi: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-90-99.
2. Aslanov B.I., Zueva L.P., Ljubimova A.V., Kolosovskaja E.N., Dolgij A.A. et al. Jepidemiologičeskoe nabljudenie za infekcijami, svjazannymi s okazaniem medicinskoj pomoshhi (federal'nye kliničeskie rekomendacii). – M., 2014. – 58s. Russian (Асланов Б.И., Зуева Л.П., Любимова А.В., Колосовская Е.Н., Долгий А.А. и др. Эпидемиологическое наблюдение за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи (федеральные клинические рекомендации). – М., 2014. – 58с).
3. Bikkulova D.Sh. Central'nye venoznye katetery: principy uhoda i profilaktiki oslozhenij, svjazannyh s okazaniem medicinskoj pomoshhi. Medicinskaja sestra, 2022; (1): 40-47 Russian (Биккулова Д.Ш. Центральные венозные катетеры: принципы ухода и профилактики осложнений, связанных с оказанием медицинской помощи. Медицинская сестра, 2022; (1): 40-47) doi.org/ 10.29296/25879979-2022-01-06
4. Briko N.I., Bikkulova D.Sh., Brusina E.B., Ershova O.N. et al. Profilaktika kateter-associirovannyh infekcij krovotoka i uhod za

и, как следствие, снижение экономического ущерба, ими причиняемого зависят от следующих факторов:

1. Состояние пациента на фоне приема химиотерапии.
  2. Свойства внутрибольничной флоры.
  3. Выбор венозного доступа.
  4. Соблюдение принципов асептики при введении катетера и уход за ним.
- В особой группе риска находятся пациенты после трансплантации костного мозга. Во всех онкологических отделениях КАИК ежегодно приводит к инвалидности и смертности населения, что требует особого внимания к их лечению и профилактике.

5. Vezirova Z. Sh. Some aspects of nosocomial infections dissemination in intensive care units of different profile. Pirogov Russian Journal of Surgery. Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova. 2015;(3):93-96. Russian (Везирова З.Ш. Некоторые аспекты распространения нозокомиальных инфекций. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2015; (3):93-96). doi.org/10.17116/hirurgia2015393-96.
6. Vezirova Z.Sh. Rasprostranennost' i kriterii diagnostiki kateter-associirovannyh infekcij krovotoka, Vestnik hirurgii Kazahstana. 2014; 4(40):67-71 Russian (Везирова З.Ш. Распространенность и критерии диагностики катетер-ассоциированных инфекций кровотока, Вестник хирургии Казахстана 2014; 4(40):67-71).
7. Brusina E.B., Zueva L.P., Kovalishena O.V., Stasenko V.L. et al. Infekcii, svjazannye s okazaniem medicinskoj pomoshhi: sovremennaja doktrina profilaktiki Chast' 2. Osnovnye položhenija. Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika 2018; 17(6):4-10 Russian (Брусина Е.Б., Зуева Л.П., Ковалишена О.В., Стасенко В.Л. и др. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи: современная доктрина профилактики Часть 2. Основные положения. Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2018; 17(6):4-10) doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-6-4-10
8. Kvashnina D.V., Kovalishena O.V., Beljanina N.A. Kompleksnaja kliniko-jetiologičeskaja i jepidemiologičeskaja harakteristika kateter-

- associirovannyh infekcij krovotoka. Medicinskij al'manah 2017; 4(49):41-45. Russian (Квашнина Д.В., Ковалишена О.В, Белянина Н.А. Комплексная клинико-этиологическая и эпидемиологическая характеристика катетер-ассоциированных инфекций кровотока. Медицинский альманах 2017; 4(49):41-45)
9. Kligunenکو E.N, Baranov I.V, Ploshhenko Ju.A. et al. Opyt primenenija implantacionnyh venoznyh port-sistem dlja pacientov, trebujushih dlitel'noj himioterapii v otdelenii intensivnoj terapii. Medicina neotloznyh sostojanij 2018; 5(92): 132-134 Russian (Клигуненко Е.Н, Баранов И.В, Площенко Ю.А. и др. Опыт применения имплантационных венозных порт-систем для пациентов, требующих длительной химиотерапии в отделении интенсивной терапии. Медицина неотложных состояний 2018; 5(92): 132-134). doi: 10.22141/2224-0586.5.92.2018.143246
10. Orlova O.A., Semenenko T.A., Akimkin V.G., Jumcunova N.A. Kliniko-jepidemiologičeskaja harakteristika kateter-associirovannyh infekcij krovotoka u pacientov onko-gematologičeskogo profilja. Medicinskij alfavit 2020; 34:9–12 Russian (Орлова О.А., Семененко Т.А., Акимкин В.Г., Юмцунова Н.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика катетер-ассоциированных инфекций кровотока у пациентов онко-гематологического профиля. Медицинский алфавит 2020; 34:9–12). doi: 10.33667/2078-5631-2020-34-9-12
11. Kliničeskie rekomendacii Ministerstva zdravooхранenija RF. Rekomendacii po profilaktike infekcionnyh osloznenij sredi recipientov transplantacii gemopojetičeskikh stvolovyh kletok. Moskva, 2017. Russian (Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. Рекомендации по профилактике инфекционных осложнений среди реципиентов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Москва, 2017).
12. Ljubimova V., Rjahovskih S.A., Shaljarina N.A. et al. Jepidemiologičeskie osobennosti bakterial'nyh infekcij v otdelenii transplantacii kostnogo mozga. Infekcija i immunitet 2017; 7(4):350-358 Russian (Любимова В., Ряховских С.А., Шаляпина Н.А и др. Эпидемиологические особенности бактериальных инфекций в отделении трансплантации костного мозга. Инфекция и иммунитет 2017; 7(4):350-358). doi: 10.15789/2220-7619-2017-4-350-358
13. Rykov M.Ju., G'okova E.V., Dzampaev A.Z. et al. Implantiruemaja port-sistema kak optimal'nyj venoznyj dostup v detskoj onkologii. Onkopediatrija 2014; Russian (Рыков М.Ю., Гюкова Е.В., Дзампаев А.З. и др. Имплантируемая порт-система как оптимальный венозный доступ в детской онкологии. Онкопедиатрия 2014;)
14. Myslevcev I.V., Andrianov A.N., Zarov A.Ju. et al. Implantiruemaja port-sistema kak optimal'nyj vybor dlitel'nogo venoznogo dostupa». Kliničeskaja medicina 2019; Russian (Мыслевцев И.В., Андрианов А.Н., Заров А.Ю. и др. Имплантируемая порт-система как оптимальный выбор длительного венозного доступа». Клиническая медицина 2019;)
15. Neshataev A.N. Luk'janenko N.V. Lazarev A.F. Luk'janenko N.Ja. Vydelenie grupp riska infekcij, svjazannyh s okazaniem medicinskoj pomoshhi sredi bol'nyh so zlokachestvennyimi novoobrazovanijami na fone himioterapevtičeskogo i radioterapevtičeskogo lechenija v Altajskom krae. Bjuulleten' medicinskoj nauki 2017; 4(8):6-10. Russian (Нешатаев А.Н. Лукьяненко Н.В. Лазарев А.Ф. Лукьяненко Н.Я. Выделение групп риска инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи среди больных со злокачественными новообразованиями на фоне химиотерапевтического и радиотерапевтического лечения в Алтайском крае. Бюллетень медицинской науки 2017; 4(8):6-10). doi:10.31684/2541-8475.2017.4(8).6-10
16. Orlova O.A., Jumcunova N.A., Semenenko T.A. et al. Novye tehnologii v komplekse meroprijatij po nespecificheskoj profilaktike infekcij, svjazannyh s okazaniem medicinskoj pomoshhi. Gigiena i sanitarija 2022; 90(10): 1055-1060. Russian (Орлова О.А., Юмцунова Н.А., Семененко Т.А. и др. Новые технологии в комплексе мероприятий по неспецифической профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Гигиена и санитария 2022; 90(10): 1055-1060.) doi:10.47470/0016-9900-2020-99-10-1055-1060
17. Orlova O.A., Jumcunova N.A., Semenenko T.A., Nozdracheva A.V. et al. Faktory riska razvitija infekcij, svjazannyh s okazaniem medicinoj pomoshhi, u recipientov kostnogo mozga. Analiz riska zdorov'ju 2022; 3:126-13 Russian (Орлова О.А., Юмцунова Н.А., Семененко Т.А., Ноздрачева А.В. и др. Факторы риска развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, у реципиентов костного мозга. Анализ риска здоровью 2022; 3:126-132.) doi: 10.21668/health.risk/2022.3.12
18. Rykov M.Ju., Poljakov V.G. Kateterassociirovannye infekcii krovotoka v onkopediatrii: profilaktika i lechenie. Onkopediatrija 2016; 3(3):222-227. 2. Russian (Рыков М.Ю., Поляков В.Г. Катетерассоциированные инфекции кровотока в онкопедиатрии: профилактика и лечение. Онкопедиатрия 2016; 3(3):222-227.) doi: 10.15690/onco.V3i3.1601
19. Spirin M.V., Galstjan G.M., Drovkov M.Ju., Kuz'mina L.A. et al. Obespečenie central'nogo venoznogo dostupa pri transplantacii allogennyh gemopojetičeskikh stvolovyh kletok. Gematologija i transfuziologija 2019; 67(4): 396-411. Russian (Спирин М.В., Галстян Г.М., Дроков М.Ю., Кузьмина Л.А. и др. Обеспечение центрального венозного доступа при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Гематология и трансфузиология 2019; 67(4): 396-411.) doi: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-396-411

20. Cepenshnikov L.V., Ljadov V.K. Perifericheski implantiruemyj central'nyj venoznyj kateter: obzor literatury. Klinicheskaja onkogematologija. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaja praktika 2014; 7(2):220-228. Russian (Цепенщиков Л.В. Лядов В.К. Периферически имплантируемый центральный венозный катетер: обзор литературы. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2014; 7(2):220-228.)
21. Milstone A. M., Rosenberg C., Yenokyan G. et al. Alcohol-impregnated caps and ambulatory central-line-associated bloodstream infections (CLABSIs): A randomized clinical trial. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2021; 42(4):431-439. doi: 10.1017/ice.2020.467.
22. Amanati A., Sajedianfard S, Khajeh S et al. Bloodstream infections in adult patients with malignancy, epidemiology, microbiology, and risk factors associated with mortality and multi-drug resistance. *BMC Infectious Diseases* 2021; 21(1):636. doi: 10.1186/s12879-021-06243-z
23. Carvalho A.S, Lagana D., Catford J. et al. Bloodstream infections in neutropenic patients with haematological malignancies. Bloodstream infections in neutropenic patients with haematological malignancies. *The Journal of Infectious Diseases* 2020; 29 (1):51-65. doi: 10.1016/j.idh.2019.08.006.
24. Boev C, Kiss E. Hospital-Acquired Infections: Current Trends and Prevention. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2017; 29(1):51-65. doi: 10.1016/j.cnc.2016.09.012.
25. Baier C, Lena L, Eder M et al. Incidence, risk factors and healthcare costs of central line-associated nosocomial bloodstream infections in hematologic and oncologic patients. *PLoS One* 2020; 15(1):e0227772. doi: 10.1371/journal.pone.0227772.
26. Mendes E.T., Dullely F., Basso M. et al. Healthcare-associated infection in hematopoietic stem cell transplantation patients: risk factors and impact on outcome. *Int J Infect Dis* 2012; 16(6):e424-8. doi: 10.1016/j.ijid.2012.01.015
27. Kristinsdottir I., Haraldsson A., Gudlaugsson O. et al. Low Risk of Central Line-associated Bloodstream Infections in Pediatric Hematology/Oncology Patients. *Ann Surg* 2021; 272(6):1086-1093 doi: 10.1097/INF.0000000000003177.
28. Lee J.H., Kim M.U., Kim E.T. et al. Prevalence and predictors of peripherally inserted central venous catheter associated bloodstream infections in cancer patients: A multicentre cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99(6):e19056. doi: 10.1097/MD.00000000000019056.
29. M Jones 1, S Okano 2, D Looke et al. Catheter-associated bloodstream infection in patients with cancer: comparison of left- and right-sided insertions. *J Hosp Infect* 2021; doi: 10.1016/j.jhin.2021.10.008
30. Wolf J., Allison K.J., Tang L. et al. No evidence of benefit from antibiotic lock therapy in pediatric oncology patients with central line-related bloodstream infection: results of a retrospective matched cohort study and review of the literature. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61(10):1811-5. doi: 10.1002/pbc.25101
31. Lee Kyoung Hwa, Cho Nan Hyoung, Jeong Su Jin et al. Effect of Central Line Bundle Compliance on Central Line-Associated Bloodstream Infections. *Yonsei Med J* 2018; 59(3):376-382. doi: 10.3349/ymj.2018.59.3.376
32. Weiner-Lastinger LM, See I, Edwards JR al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections: Summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015-2017. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020; 41(1):1-18. doi: 10.1017/ice.2019.296
33. McDonald MK, Culos KA, Gatwood KS et al. Defining Incidence and Risk Factors for Catheter-Associated Bloodstream Infections in an Outpatient Adult Hematopoietic Cell Transplantation Program. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24(10):2081-2087. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.04.031
34. Minako Sugiyama, Akihiro Iguchi, Yukayo Terashita, Junjiro Ohshima, Yuko Cho. Povidone-iodine lowers the incidence of catheter-associated bloodstream infection. 2019. DOI: 10.1111/ped.13759
35. Mollie P, Okano S, Abro E. et al. Catheter-associated bloodstream infections in adults with cancer: a prospective randomized controlled trial. *J Hosp Infect* 2020; 106(2):335-342. doi: 10.1016/j.jhin.2020.07.021
36. Mimos O, Lucet JC, Kerforne T et al. Skin antisepsis with chlorhexidine-alcohol versus povidone iodine-alcohol, with and without skin scrubbing, for prevention of intravascular-catheter-related infection (CLEAN): an open-label, multicentre, randomised, controlled, two-by-two factorial trial; *Lancet* 2015; 386(10008):2069-2077. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00244-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00244-5)
37. Plimpton SR, Stence N, Hemenway M et al. Catheter-associated Bloodstream Infections in Pediatric Hematology-Oncology Patients. *Pediatr Hematol Oncol* 2013; 32(1):78-83. doi: 10.3109/08880018.2013.772683
38. Yamamoto S, Sasaki T, Harada S et al. Clinical characteristics of peripheral venous catheter-associated gram-negative bloodstream infection among patients with malignancy; *PLoS One* 2022; 15(1):e0228396. doi: 10.1371/journal.pone.0228396

## ПРОБЛЕМЫ ПОЗДНИХ ЛУЧЕВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ КОЖИ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ЛЕЧЕНИЯ

Богданчикова П.В., Набока М.В.

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

### Авторы:

Богданчикова Полина Владимировна, студентка 5 курса 536 группы педиатрического факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

Набока Максим Владимирович, ассистент кафедры онкологии, лучевой терапии ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

**Автор, ответственный за переписку:** Богданчикова Полина Владимировна, 644024, г. Омск, ул. Лермонтова, 24, polinabogd2000@yandex.ru.

DOI: 10.61634/2782-3024-2024-13-54-63

**Резюме:** в настоящее время существует проблема недостаточной эффективности лечения поздних лучевых повреждений кожи. Возможности применения комбинированных схем лечения злокачественных новообразований, включающее в себя лучевую терапию, показывают как хорошие непосредственные, так и отдаленные результаты, увеличилась продолжительность жизни пациентов. Однако, также остается актуальным вопрос таких отдаленных местных лучевых повреждений, как лучевые язвы. Такие поражения в практике клинических онкологов обычно возникают от 1-1,5 месяца и более после окончания курса близкофокусной рентгенотерапии по поводу рака кожи. Особенность лучевых язв заключается в том, что они крайне плохо заживают даже вторичным натяжением. В патогенезе поздних лучевых язв, наряду с нарушением микроциркуляции, главную роль играет прямое повреждающее воздействие излучения на стволовые клетки и, вследствие этого, подавление репаративных процессов. По этой причине такие язвенные дефекты отличаются торпидностью к медикаментозному и хирургическому лечению. Анализ современной научной и практической литературы не в полной мере раскрывает особенности звеньев патогенеза развития постлучевых повреждений кожи, приводящих к развитию лучевой язвы. Перед исследователями поставлена цель поиска новых современных методов эффективного лечения данной патологии. Основной целью литературного обзора явилось теоретическое обоснование возможностей включения в комплекс патогенетического лечения лучевых язв кожи препаратов ферментных антиоксидантов и эпидермального фактора роста. Супероксиддисмутаза (СОД) – это активный фермент-антиоксидант, он подвергает нейтрализации избыточные свободные радикалы кислорода, а также оказывает выраженное противовоспалительное действие путем купирования окислительного постлучевого стресса тканей кожи. Эпидермальный фактор роста способствует росту клеток и дифференцировке стволовых клеток (СК), участвующих в регенерации язвенного дефекта. Патогенетически обоснованное этапное применение этих препаратов позволит повысить эффективность лечения постлучевых язв кожи. В данной работе представлена актуальная информация о патогенезе поздних лучевых язв кожи, механизме действия СОД, препаратов эпидермального фактора роста, а также о важности микроокружения и хоуминг-эффекта в купировании звеньев патогенеза лучевых язв и возможности их репаративной регенерации.

**Ключевые слова:** поздние лучевые язвы кожи, супероксиддисмутаза, стволовые клетки, хоуминг-эффект, эпидермальный фактор роста (ЭФР, EGF)

## **PROBLEMS OF LATE RADIATION INJURIES OF THE SKIN AND POSSIBILITIES OF THEIR TREATMENT**

Bogdanchikova P.V., Naboka M.V.

Omsk State Medical University

**Abstract:** currently there is a problem of insufficient effectiveness of treatment of late radiation skin lesions. Possibilities of application of combined schemes of treatment of malignant neoplasms, including radiation therapy, show both good immediate and distant results, life expectancy of patients has increased. However, the issue of such remote local radiation lesions as radiation ulcers also remains relevant. Such lesions in the practice of clinical oncologists usually occur from 1-1,5 months and more after the end of the course of close-focus X-ray therapy for skin cancer. The peculiarity of radiation ulcers is that they heal extremely poorly even by secondary tension. In the pathogenesis of late radiation ulcers, along with disruption of microcirculation, the main role is played by the direct damaging effect of radiation on stem cells and, consequently, suppression of reparative processes. For this reason, such ulcerous defects are characterized by torpidity to drug and surgical treatment. The analysis of modern scientific and practical literature does not fully reveal the peculiarities of the pathogenesis of post-radiation skin lesions leading to the development of radiation ulcers. Researchers have set a goal to search for new modern methods of effective treatment of this pathology. The main purpose of the literature review was to theoretically substantiate the possibilities of including enzyme antioxidants and epidermal growth factor preparations into the complex of pathogenetic treatment of radiation skin ulcers. Superoxide dismutase (SOD) is an active enzyme-antioxidant, it neutralizes excessive free oxygen radicals, and also has a pronounced anti-inflammatory effect by means of oxidative post-radiation stress of skin tissues. Epidermal growth factor promotes cell growth and differentiation of stem cells (SC) involved in ulcer defect regeneration. Pathogenetically justified stepwise application of these drugs will improve the effectiveness of treatment of post-radiation skin ulcers. This paper presents the current information about the pathogenesis of late radiation skin ulcers, the mechanism of action of SOD, epidermal growth factor preparations, as well as the importance of the microenvironment and the homing effect in controlling the links of the pathogenesis of radiation ulcers and the possibility of their reparative regeneration.

**Keywords:** late radiation skin ulcers, superoxide dismutase, stem cells, homing effect, epidermal growth factor (EGF).

### **Перечень сокращений:**

СОД – супероксиддисмутаза

ЭФР, EGF – эпидермальный фактор роста

СК – стволовые клетки



**Введение.** На сегодняшний день лучевая терапия применяется самостоятельно или в сочетании с другими способами лечения злокачественных новообразований кожи. Развитие радиационной техники и радиобиологии позволили улучшить результаты лучевой терапии, однако у 5-15% пациентов после окончания лечения имеются шансы получить те или иные поздние лучевые осложнения. Их возникновение зависит от радиочувствительности тканей, энергии излучения, методики лучевой терапии, особенности распределения эффективной дозы в облучаемом объеме и тд. [3]. Одним из возникающих осложнений является поздняя лучевая язва кожи. В настоящее время существует множество способов лечения поздних лучевых язв кожи, таких как хирургический, физиотерапевтический и лекарственный.

Хирургический метод лечения представляет собой иссечение лучевой язвы кожи с пластикой дефекта, также проводят островковую кожную пластику на грануляции лучевой язвы. Однако хирургические методы лечения являются травматичными и имеют высокий риск осложнений (Пасов В.В., 2010). Физиотерапевтический метод включает себя фонофорез – осуществляется при помощи ультразвука и медикаментозных препаратов одновременно. Также к физиотерапевтическим методам можно отнести лечение с применением озон/НО-ультразвукового метода в сочетании с супероксиддисмутазой, которое показало высокую эффективность при поздних лучевых повреждениях кожи, таких как лучевой фиброз [9].

В качестве лекарственных препаратов для местного лечения постлучевых язв кожи используют аппликации 5-10 % раствора димексида два раза в день в течение 3-4 недель, а также повязки с эмульсией «Синтозон» 1-2 раза в день в течение 4-6 недель. Однако

терапевтическая активность традиционного лечения малоэффективна, что связано с недостаточной изученностью патогенетических механизмов при проведении терапии. В связи с этим актуальной проблемой на сегодняшний день является поиск новых методов патогенетического лечения и профилактики поздних лучевых язв кожи.

После поглощения тканями квантов энергии ионизирующего излучения инициируется процесс появления свободных радикалов, приводящих к каскаду цепного свободно-радикального окисления и окислительному стрессу, сдвигу кислотно-щелочного баланса, изменениям в окислительно-восстановительных биохимических процессах, нарушающих обмен веществ (рис. 1). Под действием окислительного стресса происходит ингибирование синтеза ДНК и ферментативного окисления, образование вторичных токсинов и др., что, в конце концов, приводит к эндотоксикозу. При воздействии ионизирующего излучения возникает деструкция клеточных мембран вследствие активации перекисного окисления липидов, нарушается проницаемость и активный транспорт веществ через них; разрушаются мембраносвязанные ферменты, понижаются ионные градиенты клеток, происходит либерация литических ферментов, дезорганизация ядерных структур и, в конечном счете, гибель клеток в целом [10].

Важная роль в патогенезе лучевых язв кожи отводится нарушению тканевой микроциркуляции с последующим развитием ишемического некроза, как исхода лучевого эпителиита сосудов микроциркуляторного русла. По причине нарушения репарационных процессов и хронического воспаления, заживление язвенной поверхности происходит долгое время. В дальнейшем может присоединиться инфекция,

приводящая к усугублению негативных процессов заживления. Также, особенностями лучевой язвы кожи являются длительная экссудация и медленное отторжение некротизированной ткани вследствие недостаточной иммунной реактивности. Далее в процессе заживления лучевой язвы кожи развивается грануляционная

ткань, и происходит длительная эпителизация поражения, которая может продолжаться годами (Пасов В.В., 2010). Учитывая вышеперечисленные факты, купирование окислительного стресса тканей стоит рассматривать как приоритетную задачу патогенетической терапии, решение которой возможно применением антиоксидантов.



Рис. 1. Динамика тканевых реакций при воздействии лучевой терапии

Так, антиоксидантными препаратами выбора следует считать ферментные, так как их отличие от неферментных заключается в том, что после нейтрализации свободных радикалов их молекула остается неповрежденной и способна действовать дальше, тогда как неферментные антиоксиданты в процессе нейтрализации необратимо расходуются. К супероксиддисмутазам относят группу металлоферментов, которые катализируют дисмутацию супероксидных анион-радикалов, поддерживая концентрацию этих радикалов в клетке на низком уровне (Мерзляк М.Н., 1975). Особенностью СОД также является предотвращение накопления нейтрофилов в очаге воспаления, которые, в свою очередь, секретируют лизосомальные ферменты, поддерживающие вторичное разрушение близлежащих тканей [14].

Выделяют несколько форм СОД, отличающихся между собой строением активного центра:

1. Cu-, Zn-содержащая СОД – состоит из двух субъединиц и локализуется у эукариот в цитозоле эритроцитов, в цитоплазме и ядре нервных клеток и между мембранами митохондрий (Elchuri S., 2008).
2. Mn-содержащая – состоит из четырех субъединиц, находится у эукариот в митохондриях печени и миокарда (Li Y., 1995).
3. Fe-содержащая – располагается в митохондриях у эукариот в небольших количествах (Биленко М.В. 1991).
4. Также была выявлена внеклеточная форма СОД, схожая по химическому составу и свойствам с Cu-Zn-содержащей СОД. Ее особенность в том, что она не взаимодействует с лейкоцитами и эритроцитами и не

оказывает влияние на образование активных форм кислорода гранулоцитами (Дубинина Е.Е, 1993).

Наиболее распространенной в современном мире в виду своей наибольшей активности является Cu-, Zn-содержащая форма СОД, ее содержание в организме человека может достигать 3900 мг. Выделение этой формы СОД из крови возможно благодаря высокому уровню содержания

в печени и эритроцитах (Волыхина В.Е. 2009).

Клиническое применение Cu-, Zn-содержащих форм СОД в настоящее время реализовано в составе таких лекарственных препаратов, как «Рексод» (Егорова Д.А., Чурилова И.В., 2018) [9, 11], «Содерм Форте», «Пероксинорм», «ЭриСОД», что, учитывая патогенез поздних лучевых язв кожи, создает возможность применения ферментных антиоксидантов в их лечении (рис. 2).

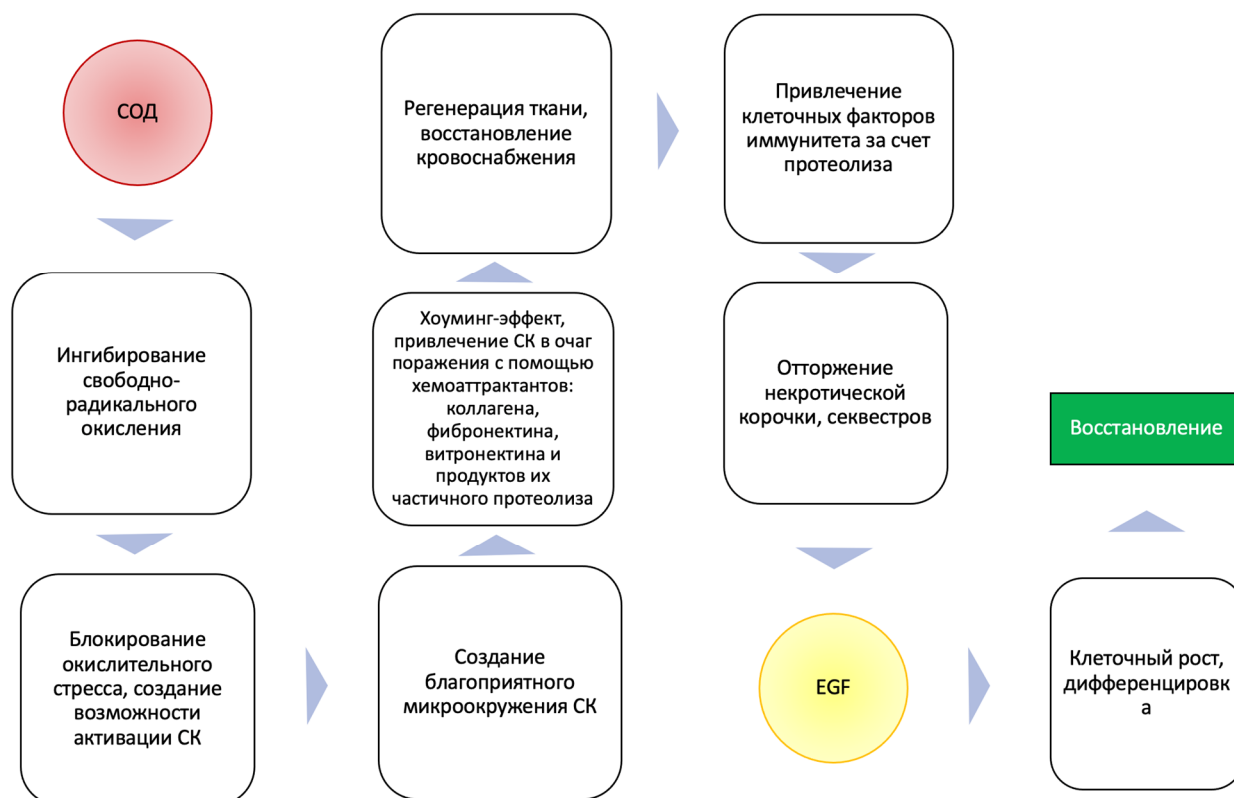


Рис. 2. Лечение поздних лучевых язв путем применения СОД и EGF

Ионизирующее излучение, вызывающее повреждение стволовых клеток и гибель росткового слоя тканей, являются главным фактором, препятствующим их регенерации (Филин С.В, 1999). Таким образом, для обеспечения регенерации постлучевой язвы кожи необходимо привлечение стволовых клеток в зону повреждения посредством хоуминг-эффекта. Хоуминг-эффект представляет собой способность СК находить и фиксироваться в зоне поражения, восполняя при этом утраченную

функцию [7]. Микроокружение контролирует свойства, поведение, направление и степень дифференцировки стволовых и дочерних клеток (Терских В.В, 2007). Компонентами ниши стволовой клетки являются поддерживающие клетки, межклеточные контакты, внеклеточный матрикс, секретируемые регуляторные компоненты, нейроэндокринные и низкомолекулярные факторы, а также физические факторы (ток жидкости, растяжение, сжатие, электрические

сигналы и др.) (рис. 3) [8]. Внеклеточный матрикс, секретируемый клетками микроокружения, представляется важнейшим компонентом ниши, он способствует прикреплению и самоподдержанию стволовых клеток; является местом для хранения факторов роста и других активных веществ в неактивной форме [15]. Считается, что первичное заселение ниши стволовых клеток происходит в ходе эмбрионального развития, вторичное – во время регенерации тканей. Клетки ниши секретируют хемоаттрактанты (фактор стволовых клеток SCF, эпидермальный фактор роста, хемокины, простагландины, колонии-стимулирующие факторы и др.), которые привлекают определенные стволовые клетки. В то же время, хоуминг-эффект обеспечивается специфичностью внеклеточного матрикса ниши и рецепторами на поверхности стволовой клетки, которые определяют ее дальнейшую дифференцировку [16]. При повреждении тканей хемоаттрактантами могут быть растворимые формы белков внеклеточного матрикса и продукты их частичного протеолиза (Thibault M.M., 2007). При взаимодействии со специфическими рецепторами на их поверхности, они вызывают перестройку цитоскелета и стимулируют миграцию клеток. Таким образом, для обеспечения хоуминг-эффекта необходимо создать благоприятное микроокружение. Кислород, находящийся в составе ниши,

также является важным компонентом для функционирования клеток. Молекулы кислорода необходимы для окислительных процессов, которые регулируют функционирование и рост клеток, однако избыток кислорода в форме свободных радикалов оказывает повреждающее действие, поэтому организм поддерживает концентрацию кислорода в узких границах [12]. Исследователи (Ch. Liu и соавт., 2017) показали, что окислительный стресс приводит к повреждению фибробластов, которые продуцируют коллаген и другие компоненты внеклеточного матрикса ниши стволовой клетки. Повреждение, по мнению авторов, может происходить двумя путями: путем ингибирования анаболизма коллагена, либо же путем косвенного усиления катаболизма посредством влияния на TGF- $\beta$ 1 [18]. При окислительном стрессе кроме компонентов внеклеточного матрикса, страдают также и компоненты внутриклеточного матрикса: происходит накопление моноцитов и макрофагов в воспалительном инфильтрате, повышается уровень Т- и В-лимфоцитов, плазматических клеток, нарушается соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров. При этом снижается экспрессия м-РНК проколлагенов 1 и 3 типов фибробластами. В результате уменьшается количество фибробластов, снижается активность пролиферации и синтез компонентов внутриклеточного матрикса [4].



Рис. 3. Состав микроокружения в нише стволовой клетки.

На сегодняшний день вопросы улучшения микроциркуляции, раневой детоксикации и повышения клеточного звена иммунитета решены применением озонных и ультразвуковых технологий в лечении лучевых язв [9]. Однако вопросы, касаемые механизма купирования окислительного стресса и стимуляции хоуминг-эффекта остаются спорными.

Учитывая все вышеперечисленные обстоятельства, для создания благоприятного хоуминг-эффекта необходимо купировать окислительный стресс, возникший при лучевом воздействии, что обеспечивается внедрением в схемы лечения ферментных антиоксидантов. С другой стороны, стимулирование миграции стволовых клеток, их дифференцировки позволят получить пул зрелых клеток, заполняющих язвенный дефект.

Применение в схемах лечения поздних лучевых язв кожи препаратов эпидермального фактора роста

позволяет стимулировать клеточный рост и дифференцировку эпителиального покрова. Так, согласно современной классификации, семейство рецепторов эпидермального фактора роста представлено четырьмя молекулами: EGFR, HER-2/neu (ErbB-2), HER-3 (ErbB-3) и HER-4 (ErbB-4) (Тимаков М.А., 2010). Эпидермальный фактор роста в настоящее время изучен достаточно хорошо, он относится к цитокинам и полипептидам, обнаруживается в клетках всех тканей организма человека и регулирует их рост (Barling P.M., 2005). При травмах, ранах и других поражениях, увеличивается количество рецепторов, чувствительных к определенному виду фактора роста; повышается его концентрация, что способствует миграции клеток из интактных тканей в пораженные участки. Высокое число рецепторов к ЭФР выявлено в пролиферирующих клетках эпителия, что позволяет с высокой эффективностью назначать его

препараты для лечения постлучевых язв кожи [5]. Также известно, что экспрессия мРНК эпидермального фактора роста при получении ЭФР извне выше, чем у лиц, которые его не получают [1819].

Клиническое применение эпидермального фактора роста стало возможным с появлением на отечественном рынке таких лекарств, как «Эбермин» (производитель Эбер Биотек С). Действующим веществом препарата является рекомбинантный ЭФР, а также сульфадиазин серебра, обеспечивающий антисептическое действие. Во время прохождения клинических испытаний при лечении пациентов с длительно незаживающими ранами, ожогами, венозными трофическими язвами выяснили, что лечение Эбермином достоверно сократило сроки эпителизации дефектов, было отмечено очищение язвенной поверхности от фибрина и некротических масс, образование яркой грануляционной ткани в сравнении с традиционным лечением. Также было замечено ускорение заживления площади раневой поверхности на 2,5% (Крылов П.К., 2006; Парахонский А.П, 2008) [6].

К современным препаратом эпидермального фактора роста также относят: «Хитоскин-холл» - препарат в виде пористой пленки с нанесенным на нее эпидермальным фактором роста [13]; «Эберпрот-П», разработанный на Кубе – инъекционная форма, применяется при трофических язвах [1, 13]; «Gene time»

эпидермальный фактор роста компании «Элком» - препарат в форме спрея, применяется при радиационных повреждениях кожи; EJI EGF – препарат эпидермального фактора роста японского производителя, применяется в виде микропапульной техники в лечении ожогов и дерматитов, после удаления новообразований; EGF@CCN – препарат, разработанный в Китае, представляет собой водных спрей на основе наночастиц хитозана, загруженных куркумином, модифицированных с эпидермальным фактором роста, показавший эффективность при заживлении глубоких ран у крыс в эксперименте [17].

**Заключение.** На сегодняшний день, согласно современному представлению о патогенезе лучевых язв кожи, нам предоставляется патогенетически обоснованное этапное лечение, где основными этапами являются: купирование окислительного стресса препаратами и СОД, привлечение стволовых клеток в зону поражения путем хоуминг-эффекта и стимуляция клеточного роста и дифференцировки применением препаратов эпидермального фактора роста. Несмотря на прогресс, совершенный в науке и практике, патогенез поздних лучевых язв кожи в настоящее время остается достаточно сложным и является актуальной задачей для дальнейшего изучения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Chernomorec N.V., Chur N.N., Shkoda M.V., Jaroshevich N.A. Jeberprot-p v lechenii troficheskikh jazv pri nejropaticheskoy forme sindroma diabeticheskoy stopy. Hirurgija Belarusi na sovremennom jetape: materialy XVI sezda hirurgov Respubliki Belarus' i Respublikanskoj nauchno-prakticheskoy konferencii: v 2 chastjah, Grodno, 01–02 nojabrja 2018 goda 2018;2:173-176. (Черноморец Н.В., Чур Н.Н., Шкода М.В., Ярошевич Н.А. Эберпрот-п в лечении трофических язв при нейропатической форме синдрома диабетической стопы. Хирургия Беларуси на современном этапе: материалы XVI съезда хирургов Республики Беларусь и

Республиканской научно-практической конференции: в 2 частях, Гродно, 01–02 ноября 2018 года 2018;2:173-176.)

2. Chernomorec N.V., Chur N.N., Shkoda M.V., Jaroshevich N.A. Primenenie preparata Jeberprot-p v lechenii troficheskikh jazv u pacientov s nejroishemicheskoy formoj sindroma diabeticheskoy stopy. Hirurgija Belarusi na sovremennom jetape: materialy XVI s#ezda hirurgov Respubliki Belarus' i Respublikanskoj nauchno-prakticheskoy konferencii: v 2 chastjah, Grodno, 01–02 nojabrja 2018 goda 2018;2:171-173. (Черноморец Н.В., Чур Н.Н., Шкода М.В., Ярошевич Н.А. Применение препарата Эберпрот-п в лечении трофических

язв у пациентов с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы. Хирургия Беларуси на современном этапе: материалы XVI съезда хирургов Республики Беларусь и Республиканской научно-практической конференции: в 2 частях, Гродно, 01–02 ноября 2018 года 2018;2:171-173.)

3. Galchenko L.I., V.V. Matochkin V.V. Luchevye oslozhenija pri luchevoj terapii. Uchebnoe posobie dlja studentov. Irkutsk IGMU 2015:4. (Галченко Л.И., В.В. Маточкин В.В. Лучевые осложнения при лучевой терапии. Учебное пособие для студентов. Иркутск ИГМУ 2015:4.)

4. Gluhov A.A., Aralova M.V. Patofiziologija dlitel'no nezazhivajushih ran i sovremennye metody stimuljacii ranevogo processa. Novosti hirurgii 2015;23(6):673–680. (Глухов А.А., Аралова М.В. Патофизиология длительно незаживающих ран и современные методы стимуляции раневого процесса. Новости хирургии 2015;23(6):673–680.)

5. Kabaloeva D.V., Akkalaev A.B., Chovrebov A.Ch. Zazhivlenie povrezhdenij slizistoj obolochki polosti rta pod vlijaniem primenenija rekombinantnogo jepidermal'nogo faktora rosta. Mediko-farmaceuticheskiy zhurnal Pul's 2020;22(12):19-22. (Кабалоева Д.В., Аккалаев А.Б., Цховребов А.Ч. Заживление повреждений слизистой оболочки полости рта под влиянием применения рекомбинантного эпидермального фактора роста. Медико-фармацевтический журнал Пульс 2020;22(12):19-22.)

6. Kruglova L.S., Strelkovich T.I. Troficheskie jazvy venoznogo geneza. Metody lechenija. Gospital'naja medicina: nauka i praktika 2018;1(2):43–47. (Круглова Л.С., Стрелкович Т.И. Трофические язвы венозного генеза. Методы лечения. Госпитальная медицина: наука и практика 2018;1(2):43–47.)

7. Nikolenko V.N., Medvedev Ju.A., Ljundup A.V., Balasanova K.V., Zolotopup N.M. Primenenie kletochnyh tehnologij v cheljustno-licevoj hirurgii. Chast' 1. Stomatologija 2013;92(4):82-84. (Николенко В.Н., Медведев Ю.А., Лյундуп А.В., Баласанова К.В., Золотопуп Н.М. Применение клеточных технологий в челюстно-лицевой хирургии. Часть 1. Стоматология 2013;92(4):82-84.)

8. Nimirickij P.P., Sagaradze G.D., Efimenko A.Ju. [i dr.]. Nisha stvolovoj kletki. Citologija 2018;60(8):575-586. (Нимирицкий П.П., Сагарадзе Г.Д., Ефименко А.Ю. [и др.]. Ниша стволовой клетки. Цитология 2018;60(8):575-586.)

9. Pedder V.V., Naboka M.V., Churilova I.V. [i dr.]. Opyt primenenija kompleksnogo ozon/NO-ul'trazvukovogo metoda lechenija luchevyh fibrozov v sochetanii s preparatom Reksod. Omskij nauchnyj vestnik 2012;2(114):140-145. (Педдер В.В., Набока М.В., Чурилова И.В. [и др.]. Опыт применения комплексного озон/NO-ультразвукового метода

лечения лучевых фиброзов в сочетании с препаратом Рексод. Омский научный вестник 2012;2(114):140-145.)

10. Pedder V.V., Naboka M.V., Kosenok V.K. [i dr.]. Obosnovanie primenenija termo- i fotohromoult'razvukovogo metoda lechenija lucheвого fibroza m'jagkih tkanej u onkologicheskix pacientov. Omskij nauchnyj vestnik 2012;1(104):144-148. (Педдер В.В., Набока М.В., Косенок В.К. [и др.]. Обоснование применения термо- и фотохромультразвукового метода лечения лучевого фиброза мягких тканей у онкологических пациентов. Омский научный вестник 2012;1(104):144-148.)

11. Pedder V.V., Naboka M.V., Kosenok V.K. [i dr.]. Ocenka vozmozhnosti primenenija preparata Reksod pri realizacii ozon/NO-ul'trazvukovogo metoda lechenija luchevyh fibrozov kozhi i m'jagkih tkanej. Omskij nauchnyj vestnik 2012;2(114):135-140. (Педдер В.В., Набока М.В., Косенок В.К. [и др.]. Оценка возможности применения препарата Рексод при реализации озон/NO-ультразвукового метода лечения лучевых фиброзов кожи и мягких тканей. Омский научный вестник 2012;2(114):135-140.)

12. Ratushnyj A.Ju. Replikativnoe starenie mezenhimal'nyh stromal'nyh kletok cheloveka v uslovijah s razlichnym soderzhanijem kisloroda. Dissertacija na soiskanie uchenoj stepeni kandidata biologicheskix nauk 2019:15. (Ратушный А.Ю. Репликативное старение мезенхимальных стромальных клеток человека в условиях с различным содержанием кислорода. Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук 2019:15)

13. Sedov V.M., Andreev D.Ju., Paramonov B.A., Antonov S.F. Novye otechestvennye ranevye pokrytija "Hitoskin-koll" v lechenii troficheskix jazv nizhnix konechnostej. Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija 2012;10;2(38):58-63. (Седов В.М., Андреев Д.Ю., Парамонов Б.А., Антонов С.Ф. Новые отечественные раневые покрытия "Хитоскин-колл" в лечении трофических язв нижних конечностей. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2012;10;2(38):58-63.)

14. Shahmardanova S.A., Gulevskaja O.N., Seleckaja V.V. [i dr.]. Antioksidanty: klassifikacija, farmakoterapevticheskie svojstva, ispol'zovanie v prakticheskoj medicine. Zhurnal fundamental'noj mediciny i biologii 2016;3:4-15. (Шахмарданова С.А., Гулевская О.Н., Селецкая В.В. [и др.]. Антиоксиданты: классификация, фармакотерапевтические свойства, использование в практической медицине. Журнал фундаментальной медицины и биологии 2016;3:4-15.)

15. Brizzi M.F., Tarone G., Defilippi P. Extracellular matrix, integrins, and growth factors as tailors of the stem cell niche. Curr. Opin. Cell Biol 2012;24:645–651.

16. Halova I., Draberova L., Draber P. Mast cell chemotaxis – chemoattractants and signaling pathways. *Front. Immunol* 2012;3(119):1–19.
17. Li Y, Leng Q, Pang X, Shi H, Liu Y, Xiao S, Zhao L, Zhou P, Fu S. Therapeutic effects of EGF-modified curcumin/chitosan nano-spray on wound healing. *Regen Biomater* 2021;8(2).
18. Liu C, Wang Y, Li BS, Yang Q, Tang JM, Min J, Hong SS, Guo WJ, Hong L. Role of transforming growth factor  $\beta$ -1 in the pathogenesis of pelvic organ prolapse: A potential therapeutic target. *Int J Mol Med* 2017;40(2):347-356.
19. Zhang J. Therapeutic effect of the epidermal growth factor on diabetic foot ulcer and the underlying mechanisms. *Exp Ther Med* 2019;17(3):1643–164



## ВЛИЯНИЕ АЛИМЕНТАРНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА НА РАЗВИТИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Гоманова Л.И., Баланова Ю.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

### Авторы:

Гоманова Лилия Ильинична, аспирант отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний НМИЦ ТПМ Минздрава России, Москва

Баланова Юлия Андреевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний НМИЦ ТПМ Минздрава России, Москва

### Автор, ответственный за переписку:

Гоманова Лилия Ильинична, 101990 г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр.3, gomanova\_liliya@mail.ru

DOI: 10.61634/2782-3024-2024-13-64-74

В литературном обзоре рассматриваются данные по оценке влияния алиментарных факторов на развитие тяжелого неврологического заболевания – рассеянного склероза (РС). РС является полиэтиологическим заболеванием, на риск развития которого влияют как инфекционные (вирус Эпштейна-Барр, вирус простого герпеса, вирус гриппа и др.), так и неинфекционные факторы (генетическая предрасположенность, курение, географический регион проживания и др.). РС является прогрессирующим демиелинизирующим заболеванием центральной нервной системы (ЦНС), что приводит к нейродегенерации, сопровождающейся множеством клинических проявлений. Патогенез РС характеризуется иммуноопосредованным повреждением миелиновых оболочек нервных волокон, что проявляется воспалением, нейросинаптическим повреждением, разрушением белого вещества, аксонов и кровеносных сосудов. Быстрое неэволюционное изменение питания и образа жизни, которое обусловлено урбанизацией, индустриализацией и глобализацией рынка питания, приводит к росту большинства хронических неинфекционных заболеваний, в том числе и РС. Эффекты, вызываемые алиментарными факторами, обусловлены изменением микробного состава желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), работы иммунных клеток, функционирования ферментных систем и др. Целью работы является изучение влияния микро/макронутриентов, а также характера рациона питания на риск развития РС, оценка роли питания в первичной профилактике РС. Показано, что рацион питания, характеризующийся высоким содержанием животных жиров и транс-изомеров жирных кислот (ТЖК), повышенным потреблением мясопродуктов, но низким содержанием овощей, фруктов и цельнозерновых продуктов, связан с более высоким риском развития РС. Регулярное включение в рацион источников полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) (растительные масла, семена, орехи, морская рыба) и витамина D (жирные сорта рыбы, икра, сливочное масло, яичный желток) приводит к снижению частоты рецидивов и уменьшению появления новых поражений головного мозга среди пациентов с РС. Обзор литературы проведен с использованием открытых источников, размещенных в электронных базах данных: PubMed, Medline, Scopus, Google Scholar, World Bank publications, WHO, eLibrary, Cyberleninka, Web of Science.

**Ключевые слова:** обзор; рассеянный склероз; алиментарные факторы; рацион питания; профилактика; диагностика

## IMPACT OF NUTRITIONAL RISK FACTORS ON THE DEVELOPMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS

Gomanova L.I., Balanova Y.A.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation.

The literature review considers the data on the assessment of the influence of alimentary factors on the development of a severe neurological disease - multiple sclerosis (MS). MS is a polyetiologic disease, the risk of development of which is influenced by both infectious (Epstein-Barr virus, herpes simplex virus, influenza virus, etc.) and noninfectious factors (genetic predisposition, smoking, geographic region of residence, etc.). MS is a progressive demyelinating disease of the central nervous system (CNS), which leads to neurodegeneration accompanied by a variety of clinical manifestations. The pathogenesis of MS is characterized by immune-mediated damage to the myelin sheaths of nerve fibers, which is manifested by inflammation, neurosynaptic damage, and destruction of white matter, axons, and blood vessels. Rapid non-evolutionary dietary and lifestyle changes, which are driven by urbanization, industrialization and globalization of the food market, are leading to an increase in most chronic non-communicable diseases, including MS. The effects induced by alimentary factors are due to changes in the microbial composition of the gastrointestinal tract (GIT), immune cell function, enzyme systems functioning, etc. The aim of the work is to study the influence of micro/macronutrients, as well as the nature of the diet on the risk of MS development, to assess the role of nutrition in the primary prevention of MS. It has been shown that a diet characterized by a high content of animal fats and trans-isomers of fatty acids (TFA), increased consumption of meat products, but low content of vegetables, fruits and whole-grain products is associated with a higher risk of MS development. Regular inclusion in the diet of sources of polyunsaturated fatty acids (PUFAs) (vegetable oils, seeds, nuts, marine fish) and vitamin D (fatty fish, caviar, butter, egg yolk) leads to lower relapse rates and less new brain lesions among MS patients. The literature review was conducted using open sources posted in electronic databases: PubMed, Medline, Scopus, Google Scholar, World Bank publications, WHO, eLibrary, Cyberleninka, Web of Science.

**Keywords:** review; multiple sclerosis; alimentary factors; diet; prevention; diagnosis

### Сокращения

РС – рассеянный склероз

ЦНС – центральная нервная система

ФР – фактор риска

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ЖК – жирные кислоты

ТЖК – транс-изомеры жирных кислот

ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты

МНЖК – мононенасыщенные жирные кислоты

НЖК – насыщенные жирные кислоты

КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты

### Факторы риска развития

Согласно данным исследований Глобального бремени болезней (GBD – Global Burden Disease) и атласа «Атлас РС Международной Федерации больных рассеянным склерозом» (MSIF – Multiple Sclerosis International Federation) с 1990 г в мире наблюдается постепенное увеличение распространенности РС, расчетное число людей с РС во всем мире увеличилось с 2,3 млн (2013 г) до 2,8 млн (2020 г), что составило в 2020 г 35,9 [95% ДИ: 35,87 – 35,95]. на 100 тыс. человек [16, 44]. Этиология РС до конца не изучена. Доказано, что на развитие данного заболевания влияют генетические и экологические факторы, а также наличие патологических состояний организма. Считается, что РС является результатом сочетания генетической предрасположенности и влияния факторов окружающей среды [29]. К наиболее значимым факторам риска (ФР) развития РС относят наличие инфекционного мононуклеоза и/или носительство вируса Эпштейна-Барр, носительство гена HLA-DRB1, полиморфизм экспрессии микроРНК [14, 32], женский пол [2], патологию кишечной микробиоты, дисбиоз ЖКТ, несбалансированное питание, географический регион проживания (жители стран Северной Европы и Северной Америки), ожирение [24], гиповитаминоз/авитаминоз D [6], курение [9, 18], сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [27]. Перспективным направлением в профилактике и лечении РС является выделение алиментарных ФР, роль которых в развитии и прогрессии РС обсуждалась еще в середине XX века. В конце 1940-х гг. доктор Рой Суонк (Roy Swank) приступил к изучению влияния характера рациона питания на развитие РС. В 1949 году им была предложена диета с низким содержанием

насыщенных жиров для лечения пациентов с РС [12]. Кроме диеты Суонка (Сванка) разработаны и предложены другие диеты для лечения пациентов с РС (диета Эмбри, диета Мак-Дугала, диета Эверса, кето-диета, палео-диета). Однако до конца не изучено влияние питания на риск развития РС у людей с предрасположенностью к нему. В литературном обзоре собраны данные, раскрывающие роль питания в первичной профилактике РС.

### Взаимосвязь алиментарных факторов и РС

Исследования, направленные на изучение связи макро-/микронутриентов и РС, показали, что алиментарные факторы вызывают выработку определенных метаболитов микробиотой кишечника, а также косвенно влияют на выработку метаболитов, изменяя при этом активность ферментных систем человека. В дополнение к эффектам, опосредованным метаболитами, микробиота кишечника напрямую взаимодействует с иммунной системой ЖКТ. Изучая механизм воздействия питания на развитие РС можно выделить два основных направления: прямое воздействие нутриентов на микробиоту человека и воздействие нутриентов на ферментные системы. С питанием связано изменение микробного состава ЖКТ, работы иммунных клеток, функционирования ферментных систем и др. Black L.J. и соавт. выявили, что здоровое и сбалансированное питание способно снизить риск формирования РС [10]. Понимание рациональности питания играет важную роль в профилактике любого заболевания, в том числе и РС. Питание, которое соответствует реальным потребностям человека и обеспечивает оптимальный уровень обмена веществ, будет являться рациональным [3]. Чем разнообразнее

ассортимент продуктов в пределах одной продуктовой группы, тем лучше будет сбалансирован рацион в целом. Сбалансированность питания представляет собой метаболическую основу рациональности питания [4]. При обсуждении роли алиментарных факторов в развитии РС необходимо выделить наиболее изученные группы продуктов питания и виды макро/микронутриентов, способных оказывать профилактическое влияние на риск развития данного заболевания.

### **Овощи, фрукты, зерновые**

Современные исследования показывают, что регулярное потребление фруктов и овощей ассоциировано со сниженным риском формирования РС. Кишечная микробиота способна ферментировать продукты с высоким содержанием клетчатки (овощи, фрукты, некоторые зерновые) до короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК). КЦЖК способствуют иммуномодуляции, поддерживая целостность эпителиальных клеток кишечника. Более того, они индуцируют дифференцировку Treg-клеток и снижают выработку провоспалительных цитокинов и хемокинов, помимо других эффектов, опосредованных через активацию GPCRs (G protein-coupled receptors) и ингибирование HDAC (Histone deacetylase activity) [19, 43]. Например, в исследовании Saresella M. и соавт. было показано, что среди пациентов с РС, придерживающихся рациона питания с высоким содержанием овощей и низким содержанием белка, наблюдалось снижение провоспалительных IL-17+ и PD-1+ T-клеток и увеличение противовоспалительных моноцитов PD-L1+ [37]. Одной из КЦЖК является масляная кислота (бутановая кислота), способная защищать эпителиоциты от воспаления, снижая pH. Более низкий pH снижает растворимость солей желчных кислот и абсорбцию аммиака, но увеличивает абсорбцию минеральных веществ. Масляная кислота также

индуцирует секрецию IgA и слизи эпителиальными клетками кишечника, стимулирует образование белков плотных контактов, способствуя репарации тканей и заживлению ран, ингибирует провоспалительный фактор транскрипции NF-κB, что приводит к снижению окислительного стресса [34]. Некоторые овощи, в частности крестоцветные (брокколи, цветная капуста, белокочанная капуста и др.) содержат незаменимую аминокислоту триптофан. Метаболиты триптофана, поступаемые непосредственно с пищей, а также синтезируемые микробиотой кишечника, активируют арилуглеводородный рецептор (Aryl hydrocarbon receptor – AhR). Посредством связи с AhR метаболиты способны оказывать различные эффекты, включая индукцию FoxP3+ T-reg клеток и T-reg клеток 1-го типа, продуцирующих IL-10 [19]. Кроме того, некоторые из метаболитов способны преодолевать гематоэнцефалический барьер и активировать AhR на астроцитах головного мозга [36]. Взаимодействие AhR с SOCS2 (Suppressor Of Cytokine Signaling 2), посредством ингибирования NF-κB-пути, приводит к снижению активации моноцитов, уменьшению активации микроглии и ингибированию нейротоксичности. Флавоноиды, фитопигменты, содержащиеся во фруктах и овощах, представляют собой самый распространенный класс полифенолов, являющихся также агонистами AhR [45]. Исследования по изучению влияния различных флавоноидных соединений на риск развития РС продемонстрировали, что флавоноиды связаны со снижением риска нейродегенерации, нарушения когнитивных функций, и ассоциированы с нейропротекцией и стимулированием ремиелинизации [39, 46]. Более высокое фитохимическое содержание полифенолов способно оказывать

противовоспалительное и иммуномодулирующее действие. Например, кверцетин (содержится в растительных продуктах преимущественно красного, багрового цвета) и галлат эпигаллокатехина (содержится преимущественно в чае) снижают продукцию провоспалительных цитокинов макрофагами и микроглией [34]. Бета-каротин, содержащийся в овощах и фруктах, поддерживает баланс между функционированием Th17-клеток и T-reg клеток. Он присутствует в большинстве растительных продуктов (морковь, батат, болгарский перец, томаты, грейпфруты, персики и др.) и является предшественником ретинола (витамина А). Среди каротиноидов наиболее активной антиоксидантной способностью обладает ликопин (томаты, арбуз, розовый грейпфрут). Было показано, что применение ликопина защищает клетки головного мозга от повреждений, вызванных окислительным стрессом [11]. Овощи и фрукты, которые в соответствии с международными рекомендациями, относятся к продуктам ежедневного выбора, способны оказывать профилактическое влияние на развитие РС, воздействуя на отдельные звенья метаболизма и провоспалительные иммунные реакции.

#### **Мясо и мясопродукты**

В настоящее время данные о влиянии мяса и мясопродуктов на развитие РС противоречивы. Lucinda J. Black и соавт. продемонстрировали, что увеличение потребления красного мяса на 22 г/1000 ккал/день ассоциировалось со снижением риска развития демиелинизации ЦНС на 19% (AOR=0,81; 95% ДИ:0,68–0,97;  $p=0,02$ ) [10]. Однако красное мясо содержит N-гликолилнейраминую кислоту (Neu5Gc), которая может поддерживать хроническое воспаление, инициируя РС. Также красное мясо содержит арахидоновую кислоту, являющуюся предшественником провоспалительных эйкозаноидов (простагландинов,

тромбоксанов, лейкотриенов), что активирует провоспалительный путь Th17 клеток [35]. В консервированных, копченых мясопродуктах обнаруживается высокое содержание нитрозосоединений (например, нитрозамины), которые обладают выраженным гепатотоксичным, канцерогенным и тератогенным эффектами. В соответствии с результатами современных исследований остается не раскрыта до конца роль мяса в инициации РС, поскольку недостаточно данных, описывающих его вклад в данное заболевание. Негативную роль в инициации большинства хронических неинфекционных заболеваний играет «красное» мясо длительного хранения (в том числе соленое, копченое) и мясопродукты на его основе, что может быть применимо и в отношении РС.

#### **Молоко и жидкие молочные продукты**

Роль молочных продуктов в развитии РС неоднозначна. Результаты исследований показывают, что одним из возможных способов потенциального негативного воздействия молока на течение РС является аллергическая реакция. Бутирофилин представляет собой соединение молока, структурно сходное с химическим веществом в головном мозге, миелиновым олигодендроцитным гликопротеином, которое посредством молекулярной мимикрии может приводить к иммуноопосредованному повреждению миелина и нейронов, что увеличивает риск развития РС, мозжечковой атаксии и психоневрологических реакций [17]. Однако в исследовании Ashtari F. и соавт. подобной аллергической реакции к коровьему молоку среди пациентов с РС не наблюдалось [7]. Исследование случай-контроль, проведенное Bagheri M. и соавт., с участием 113 больных РС и такого же количества здоровых женщин выявило снижение риска развития РС при употреблении нежирных молочных продуктов > 5 раз в неделю [8]. Также

важно помнить, что молоко и жидкие молочные продукты являются источником витаминов (А, В<sub>2</sub>, В<sub>12</sub>), минеральных веществ (кальций, фосфор, йод), которые участвуют в антиоксидантной системе защиты. Антиоксидантная способность молока и молочных продуктов обусловлена высоким содержанием серосодержащих аминокислот, таких как тирозин и цистеин, витаминов А, В<sub>2</sub>, минеральных веществ (кальций, йод) [20], что также потенциально может снижать риск развития РС. Требуется дальнейшее изучение роли молока и жидких молочных продуктов в профилактике РС.

### **Жиры**

Оценивая третий уровень сбалансированности питания, наибольшее влияние на развитие РС оказывают ПНЖК, мононенасыщенные жирные кислоты (МНЖК), насыщенные жирные кислоты (НЖК), ТЖК. Многообразие жирных кислот (ЖК) обусловлено их разнообразной химической структурой, что приводит к проявлению разнообразных биохимических и в дальнейшем, клинических эффектов. Среди ненасыщенных ЖК выделяют МНЖК и ПНЖК, последние которые подразделяются на две основные группы соединений: семейства омега-3 (альфа-линоленовая кислота 18:3, n-3; эйкозапентаеновая кислота 20:5, n-3; докозагексаеновая кислота 22:6, n-3) и омега-6 (линолевая кислота 18:2, n-6; арахидоновая кислота 20:4, n-6; докозапентаеновая кислота 22:5, n-6) ЖК. Источниками семейства омега-3 ЖК являются растительные масла, жирная морская рыба, семена, орехи, яйца, мясо, морепродукты, а семейства омега-6 ЖК – растительные масла, бобовые, орехи [4]. Известно, что омега-3 ЖК играют значимую роль в профилактике ожирения, сахарного диабета 2 типа, атеросклероза, уменьшая частоту ССЗ. Омега-3 ЖК обладают антикоагулянтными и антигипертензивными свойствами,

регулируют метаболизм липидов и поддерживают нормальное функционирование нервной системы и органа зрения. Важно отметить, что омега-3 ЖК также обладают широким спектром противовоспалительных свойств, что делает их потенциальными терапевтическими и профилактическими агентами в отношении РС. Результаты современных исследований показали, что ПНЖК вызывают снижение синтеза провоспалительных цитокинов, а также С-реактивного белка и простагландинов [42]. Результаты исследования Di Biase A. и соавт. на модели животных продемонстрировали, что ПНЖК предотвращают демиелинизацию и способствуют нейропротекции. У крыс с токсической демиелинизацией предварительная обработка эйкозапентаеновой кислотой приводила к снижению потери веса и увеличению содержания цереброзида (сложный липид, компонент клеточной мембраны) в головном мозге [13]. В другом исследовании Torkildsen Ø. и соавт. у мышей, получавших купризон (нейротоксин) и морскую рыбу, богатую ПНЖК (лосось), наблюдался меньший объем поражения головного мозга, меньшая демиелинизация нервных волокон и усиление процессов ремиелинизации мозолистого тела по сравнению с мышами из контрольной группы [41]. Результаты другого исследования случай-контроль Langer-Gould A. и соавт. показали, что употребление рыбы и/или морепродуктов не реже одного раза в неделю связано с 44% снижением шанса развития РС (ОШ=0,56; 95% ДИ 0,41-0,76;  $p=0,0002$ ) [22]. Особую опасную роль в инициации РС играют ТЖК, являющиеся геометрическими изомерами природных цис-изомеров ЖК. Источниками ТЖК являются искусственно гидрированные растительные масла, натуральный жир молочных и мясных продуктов (в небольшом количестве), а также

синтезированные ТЖК в качестве пищевых добавок [23]. Пищевое воздействие частично гидрогенизированных растительных масел происходит при потреблении маргарина и продуктов промышленной переработки, таких как торты, конфеты, печенье, шоколад, майонез, картофельные чипсы, картофель фри и других жареных продуктов с высоким содержанием жира, а также фаст-фуда [1]. По результатам исследований регулярное потребление промышленно произведенных ТЖК отрицательно влияет на липидный профиль крови, повышая уровень триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, липопротеинов очень низкой плотности, холестерина, что стимулирует воспалительные реакции и увеличивает риск развития атеросклероза. Появляются данные о влиянии ТЖК не только на развитие ССЗ, но и неврологических, онкологических и других заболеваний [30]. В целом механизм влияния ТЖК на уровне биохимических процессов заключается в инициации окислительного стресса. Окислительный стресс – ключевой путь, который способствует развитию многих патологических процессов, включая РС. Баланс между производством активных форм кислорода и антиоксидантной системой защиты имеет решающее значение для предотвращения любых повреждений ЦНС. Увеличение частоты неврологических и нейродегенеративных заболеваний с возрастом может быть следствием дисбаланса между продукцией активных форм кислорода и антиоксидантной способностью клеток головного мозга [31]. Окислительный стресс ассоциирован с воспалением и повреждением нейронов, что приводит к окислению клеточных компонентов, таких как белки, липиды и нуклеиновые кислоты, что может ускорить прогрессирование РС [21, 33]. Окислительный стресс приводит к

активации иммунных клеток, особенно Т-лимфоцитов, потери селективности гематоэнцефалического барьера, стимулированию миграции и инфильтрации Т-клеток в ЦНС и повышенной экспрессии цитокинов. При этом наблюдается высвобождение активных форм азота астроцитами, активированными макрофагами и микроглиальными клетками [38]. В целом для первичной профилактики РС следует отдавать предпочтение продуктам с высоким содержанием омега-6 и омега-3 ЖК (морская рыба жирных сортов, растительные масла), снижать употребление продуктов с высоким уровнем ТЖК, а также применять специальные методы кулинарной обработки продуктов (варка, припускание, тушение, запекание), что дополнительно исключит попадание ТЖК в организм.

#### **Витамин D**

Витамин D был предложен в качестве возможного ФР развития РС еще в 1970-х годах. Вышеуказанное географическое распространение заболевания связано как с генетической предрасположенностью отдельных народностей к РС, так и с уровнем доступности витамина D благодаря климатическим особенностям и интенсивности ультрафиолетового света в отдельных регионах. Эпидемиологические исследования подтверждают, что распространенность РС выше в более высоких широтах и имеет тенденцию к росту в районах с наименьшим воздействием ультрафиолетового света. Однако рационы, богатые жирной рыбой, могут компенсировать этот риск. Исследование, в котором приняли участие более 187 тыс. женщин, показало, что у женщин, которые потребляли с пищей больше витамина D (примерно 700 МЕ/сут), частота РС была на 33% ниже, чем у женщин с более низким потреблением. Кроме того, у женщин, которые дополнительно использовали добавки с витамином D ( $\geq$

400 МЕ/сут), риск развития РС был на 41% ниже, чем у тех, кто их не употреблял [28]. К другим естественным пищевым источникам витамина D относят рыбий жир, сливочное масло, сметану, яичный желток, сыр [5].

Smolders J. и соавт. показали, что витамин D обладает иммуномодулирующим действием, оказывая противовоспалительное действие посредством снижения активности CD4<sup>+</sup> Т-клеток [40]. Витамин D играет важную роль в патогенезе РС благодаря активации и пролиферации лимфоцитов, дифференцировке Th-клеток и регулированию влиянию на иммунный ответ [15]. Результаты мета-анализа Martínez-Lapiscina E.H. и соавт. продемонстрировали, что каждое повышение уровня 25 (ОН) D в сыворотке на 25 нмоль/л связано со снижением частоты клинических рецидивов РС (RR=0,90; 95% ДИ 0,83-0,99) [26]. Однако важно помнить о побочных эффектах витамина D при его длительном приеме. Токсичность витамина D в результате чрезмерного потребления характеризуется гиперкальциемией и гиперкальциемией. Существует широкий спектр клинических проявлений токсичности витамина D, но в основном они связаны с гиперкальциемией. Психоневрологические проявления включают когнитивные нарушения, спутанность сознания, апатию, сонливость, депрессию, психоз и, в крайних случаях, ступор и кому. Симптомы со стороны ЖКТ могут варьироваться от повторяющейся рвоты, болей в животе, полидипсии, анорексии, язвенной болезни желудка до панкреатита. Среди сердечно-сосудистых проявлений наблюдаются артериальная гипертензия и

брадиаритмия, а также регистрируются укороченный интервал QT и подъем сегмента ST на электрокардиограмме. Нарушения со стороны мочевыделительной системы включают в себя полиурию, полидипсию, обезвоживание, нефрокальциноз [25]. Необходимо отметить, что гипервитаминоз D способен клинически имитировать РС, о чем должен помнить лечащий врач. Современные исследования показывают, что витамин D является одним из наиболее потенциальных ФР РС, однако решение о его дополнительном приеме вследствие гиповитаминоза должно быть принято только клиническим врачом.

### **Заключение**

РС является тяжелым неврологическим заболеванием, характеризующимся высоким риском инвалидизации при отсутствии ранней диагностики и лечения. Особое значение при РС имеет его своевременная первичная профилактика. Современные исследования показывают, что существуют ассоциации между отдельными группами продуктов, нутриентов и риском развития РС. Рацион питания, характеризующийся преобладанием продуктов-источников животных жиров, ТЖК, но дефицитом растительных продуктов и продуктов-источников витамина D, приводит к изменению метаболизма кишечной микробиоты и инициации провоспалительных иммунных реакций. Требуется дальнейшее изучение связи алиментарных факторов и риска развития РС для коррекции рациона и пищевого поведения лиц, находящихся в группе риска развития данного заболевания, в целях снижения заболеваемости и улучшения качества жизни.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Bessonov V.V., Zaytseva L.V. Trans isomers of fatty acids: health risks and ways to reduce consumption. *Voprosy pitaniia*. 2016;3:6-18. Russian

(Бессонов В.В., Зайцева Л.В. Трансизомеры жирных кислот: риски для здоровья и пути



- снижения потребления. Вопросы питания. 2016;3:6-18).
2. Воiko A.N., Kukel' T.M., Lysenko M.A., et al. Clinical epidemiology of multiple sclerosis in Moscow. Discriptive epidemiology in population of one region of Moscow. Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova. 2013;113(10-2):8-14. Russian (Бойко А.Н., Кукель Т.М., Лысенко М.А., и соавт. Клиническая эпидемиология рассеянного склероза в Москве. Описательная эпидемиология на примере популяции одного из округов города. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2013;113(10-2):8-14).
  3. Drapkina O.M., Karamnova N.S., Kontsevaya A.V., et al. Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases (ROPNIZ). Alimentary-dependent risk factors for chronic non-communicable diseases and eating habits: dietary correction within the framework of preventive counseling. Methodological Guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):2952. doi:10.15829/1728-8800-2021-2952. Russian (Драпкина О.М., Карамнова Н.С., Концевая А.В. и соавт. Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ). Алиментарно-зависимые факторы риска хронических неинфекционных заболеваний и привычки питания: диетологическая коррекция в рамках профилактического консультирования. Методические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2952. doi:10.15829/1728-8800-2021-2952).
  4. Korolev A. A. Gигиена pitaniya: uchebnik dlya studentov uchrezhdeniy vyssh. obrazovaniya. Moscow: Izd. tsentr "Akademiya", 2014. Russian (Королев А.А. Гигиена питания: учебник для студ. учреждений высш. образования. 4-е изд., перераб. и доп. М.: Издательский центр «Академия»; 2014).
  5. Pigarova E.A., Dzeranova L.K., Yatsenko D.A. Absorption and metabolism of vitamin D in health and in gastrointestinal tract diseases. Obesity and metabolism. 2022;19(1):123-133. doi:10.14341/omet12835. Russian (Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Яценко Д.А. Витамин D – вопросы всасывания и метаболизма в норме и при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Ожирение и метаболизм. 2022;19(1):123-133. doi:10.14341/omet12835).
  6. Ascherio A., Munger K.L., Simon K.C. Vitamin D and multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2010;9(6):599-612. doi:10.1016/S1474-4422(10)70086-7.
  7. Ashtari F., Jamshidi F., Shoormasti R.S., et al. Cow's milk allergy in multiple sclerosis patients. J Res Med Sci. 2013;18(Suppl 1):S62-S65.
  8. Bagheri M., Maghsoudi Z., Fayazi S., et al. Several food items and multiple sclerosis: A case-control study in Ahvaz (Iran). Iran J Nurs Midwifery Res. 2014;19(6):659-665.
  9. Belbasis L., Bellou V., Evangelou E., et al. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. Lancet Neurol. 2015;14(3):263-273. doi:10.1016/S1474-4422(14)70267-4.
  10. Black L.J., Hetherington S., Forkan M., et al. An exploratory study of diet in childhood and young adulthood and adult-onset multiple sclerosis. Mult Scler. 2021;27(10):1611-1614. doi:10.1177/1352458520986964.
  11. Chen D., Huang C., Chen Z. A review for the pharmacological effect of lycopene in central nervous system disorders. Biomed Pharmacother. 2019;111:791-801. doi:10.1016/j.biopha.2018.12.151.
  12. Chenard C.A., Rubenstein L.M., Snetselaar L.G., et al. Nutrient Composition Comparison between the Low Saturated Fat Swank Diet for Multiple Sclerosis and Healthy U.S.-Style Eating Pattern. Nutrients. 2019;11(3):616. doi:10.3390/nu11030616.
  13. Di Biase A., Salvati S., Di Benedetto R., et al. Eicosapentaenoic acid pre-treatment reduces biochemical changes induced in total brain and myelin of weanling Wistar rats by cuprizone feeding. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2014;90(4):99-104. doi:10.1016/j.plefa.2013.11.004.
  14. Ehya F., Abdul Tehrani H., Garshasbi M., et al. Identification of miR-24 and miR-137 as novel candidate multiple sclerosis miRNA biomarkers using multi-staged data analysis protocol. Mol Biol Res Commun. 2017;6(3):127-140. doi:10.22099/mbrc.2017.24861.1256.
  15. Feige J., Moser T., Bieler L., et al. Vitamin D Supplementation in Multiple Sclerosis: A Critical Analysis of Potentials and Threats. Nutrients. 2020;12(3):783. doi:10.3390/nu12030783.
  16. GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2019;18(3):269-285. doi:10.1016/S1474-4422(18)30443-5.
  17. Guggenmos J., Schubart A.S., Ogg S., et al. Antibody cross-reactivity between myelin oligodendrocyte glycoprotein and the milk protein butyrophilin in multiple sclerosis. J Immunol. 2004;172(1):661-668. doi:10.4049/jimmunol.172.1.661.
  18. Handel A.E., Williamson A.J., Disanto G., et al. Smoking and multiple sclerosis: an updated meta-analysis. PLoS One. 2011;6(1):e16149. doi:10.1371/journal.pone.0016149.
  19. Katz Sand I. The Role of Diet in Multiple Sclerosis: Mechanistic Connections and Current Evidence. Curr Nutr Rep. 2018;7(3):150-160. doi:10.1007/s13668-018-0236-z.
  20. Khan I.T., Bule M., Ullah R., et al. The antioxidant components of milk and their role in processing, ripening, and storage: Functional

- food. Vet World. 2019;12(1):12-33. doi:10.14202/vetworld.2019.12-33.
21. Konovalova J., Gerasymchuk D., Parkkinen I., et al. Interplay between MicroRNAs and Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20(23):6055. doi:10.3390/ijms20236055.
22. Langer-Gould A. Fresh fish consumption is associated with a lower risk of multiple sclerosis independent of serum 25OHD levels. Paris: ECTRIMS; 2017.
23. Li C., Cobb L.K., Vesper H.W., et al. Global Surveillance of trans-Fatty Acids. *Prev Chronic Dis.* 2019;16:E147. doi:10.5888/pcd16.190121.
24. Liu Z., Zhang T.T., Yu J., et al. Excess Body Weight during Childhood and Adolescence Is Associated with the Risk of Multiple Sclerosis: A Meta-Analysis. *Neuroepidemiology.* 2016;47(2):103-108. doi:10.1159/000450854.
25. Marcinowska-Suchowierska E., Kupisz-Urbańska M., Łukaszkiwicz J., et al. Vitamin D Toxicity-A Clinical Perspective. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:550. doi:10.3389/fendo.2018.00550.
26. Martínez-Lapiscina E.H., Mahatanan R., Lee C.H., et al. Associations of serum 25(OH) vitamin D levels with clinical and radiological outcomes in multiple sclerosis, a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2020;411:116668. doi:10.1016/j.jns.2020.116668.
27. Moss B.P., Rensel M.R., Hersh C.M. Wellness and the Role of Comorbidities in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2017;14(4):999-1017. doi:10.1007/s13311-017-0563-6.
28. Munger K.L., Zhang S.M., O'Reilly E., et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology.* 2004;62(1):60-65. doi:10.1212/01.wnl.0000101723.79681.38.
29. Olsson T., Barcellos L.F., Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(1):25-36. doi:10.1038/nrneurol.2016.187.
30. Oteng A.B., Kersten S. Mechanisms of Action of trans Fatty Acids. *Adv Nutr.* 2020;11(3):697-708. doi:10.1093/advances/nmz125.
31. Padureanu R., Albu C.V., Mititelu R.R., et al. Oxidative Stress and Inflammation Interdependence in Multiple Sclerosis. *J Clin Med.* 2019;8(11):1815. doi:10.3390/jcm8111815.
32. Paraboschi E.M., Soldà G., Gemmati D., et al. Genetic association and altered gene expression of mir-155 in multiple sclerosis patients. *Int J Mol Sci.* 2011;12(12):8695-8712. doi:10.3390/ijms12128695.
33. Pegoretti V., Swanson K.A., Bethea J.R., et al. Inflammation and Oxidative Stress in Multiple Sclerosis: Consequences for Therapy Development. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:7191080. doi:10.1155/2020/7191080.
34. Riccio P., Rossano R. Diet, Gut Microbiota, and Vitamins D + A in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2018;15(1):75-91. doi:10.1007/s13311-017-0581-4.
35. Riccio P., Rossano R. Nutrition facts in multiple sclerosis. *ASN Neuro.* 2015;7(1):1759091414568185. doi:10.1177/1759091414568185.
36. Rothhammer V., Mascalfroni I.D., Bunse L., et al. Type I interferons and microbial metabolites of tryptophan modulate astrocyte activity and central nervous system inflammation via the aryl hydrocarbon receptor. *Nat Med.* 2016;22(6):586-597. doi:10.1038/nm.4106.
37. Saresella M., Mendozzi L., Rossi V., et al. Immunological and Clinical Effect of Diet Modulation of the Gut Microbiome in Multiple Sclerosis Patients: A Pilot Study. *Front Immunol.* 2017;8:1391. doi:10.3389/fimmu.2017.01391.
38. Signorile A., Ferretta A., Ruggieri M., et al. Mitochondria, Oxidative Stress, cAMP Signalling and Apoptosis: A Crossroads in Lymphocytes of Multiple Sclerosis, a Possible Role of Nutraceuticals. *Antioxidants (Basel).* 2020;10(1):21. doi:10.3390/antiox10010021.
39. Skaper S.D., Barbierato M., Facci L., et al. Co-Ultramicronized Palmitoylethanolamide/Luteolin Facilitates the Development of Differentiating and Undifferentiated Rat Oligodendrocyte Progenitor Cells. *Mol Neurobiol.* 2018;55(1):103-114. doi:10.1007/s12035-017-0722-0.
40. Smolders J., Peelen E., Thewissen M., et al. Safety and T cell modulating effects of high dose vitamin D3 supplementation in multiple sclerosis. *PLoS One.* 2010;5(12):e15235. doi:10.1371/journal.pone.0015235.
41. Torkildsen Ø., Brunborg L.A., Thorsen F., et al. Effects of dietary intervention on MRI activity, de- and remyelination in the cuprizone model for demyelination. *Exp Neurol.* 2009;215(1):160-166. doi:10.1016/j.expneurol.2008.09.026.
42. Unoda K., Doi Y., Nakajima H., et al. Eicosapentaenoic acid (EPA) induces peroxisome proliferator-activated receptors and ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol.* 2013;256(1-2):7-12. doi:10.1016/j.jneuroim.2012.12.003.
43. Vinolo M.A., Rodrigues H.G., Nachbar R.T., et al. Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients.* 2011;3(10):858-876. doi:10.3390/nu3100858.
44. Walton C., King R., Rechtman L., et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler.* 2020;26(14):1816-1821. doi:10.1177/1352458520970841.
45. Xue Z., Li D., Yu W., et al. Mechanisms and therapeutic prospects of polyphenols as modulators of the aryl hydrocarbon receptor. *Food Funct.* 2017;8(4):1414-1437. doi:10.1039/c6fo01810f.
46. Zhang Y., Yin L., Zheng N., et al. Icaritin enhances remyelination process after acute demyelination induced by cuprizone exposure. *Brain Res Bull.* 2017;130:180-187. doi:10.1016/j.brainresbull.2017.01.025.



## ИСТОРИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ХИМИЧЕСКОГО ОРУЖИЯ В ВОЕННЫХ ЦЕЛЯХ, ВОЗМОЖНОСТЬ ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ

Козлов М.Ю., Ашвиц И.В.

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

### Авторы:

Козлов Михаил Юрьевич, студент 6 курса лечебного факультета, 609 группы ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. mikhail1999kozlov@gmail.com

Ашвиц Иван Вячеславович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой Безопасности жизнедеятельности, медицины катастроф ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. ashvits\_iv@mail.ru

### Автор, ответственный за переписку:

Козлов Михаил Юрьевич, mikhail1999kozlov@gmail.com

DOI: 10.61634/2782-3024-2024-13-75-86

**Резюме:** На протяжении истории человечества было множество войн как локального характера, так и крупномасштабного. В основе военных действий обязательно лежит применение оружия, одним из видов которых является химическое. Химическое оружие, основу которого составляют разнообразные по эффекту на организм и химическому составу отравляющие вещества, стали применять в военных целях во время Первой мировой войны, а именно первое его использование произошло 22 апреля 1915 г. в Бельгии у города Ипр. Германия в этой атаке использовала газовые баллоны, наполненные хлором. Человеком, создавшим данное оружие, стал немецкий химик Фриц Габер, которого стали называть «отцом химического оружия». С этого времени ученые разных государств стали активно изучать влияние отравляющих веществ на организм человека, синтезировать их новые виды, а также искать надежные средства защиты от его воздействия. На протяжении истории предпринимались попытки запрещения использования химического оружия. В частности, после окончания Первой мировой войны был принят Женевский протокол в 1925, запрещающий применение на войне удушающих, ядовитых или других подобных газов. Однако данное соглашение не смогло ограничить применение отравляющих веществ, что послужило к дальнейшему его использованию, преимущественно в локальных войнах. Большая работа по запрещению и уничтожению химического оружия принадлежит Организации по запрещению химического оружия, созданная в 1997 году после принятия Конвенции о запрещении разработки, производства, накопления и применения химического оружия и о его уничтожении в 1993 году. Цель данной работы заключается в обобщении истории химического оружия в военных целях, а также в изучении мероприятий по его запрещению. Проанализированы литературные данные последних лет об истории создания, применения химического оружия и международно-правовых соглашений по его запрещению и уничтожению, основных видах отравляющих веществ, средств защиты от его воздействия. Сделаны выводы о возможностях применения химического оружия в настоящее время.

**Ключевые слова:** оружие, отравляющее, война, организация, конвенция, химическое

## HISTORY OF THE USE OF CHEMICAL WEAPONS FOR MILITARY PURPOSES AND THE POSSIBILITY OF THEIR CURRENT USE

Kozlov M.Y., Ashvits I.V.

Omsk State Medical University

**Abstract:** Throughout the history of mankind there have been many wars of both local character and large-scale wars. At the heart of military actions necessarily lies the use of weapons, one type of which is chemical. Chemical weapons, the basis of which are diverse in their effect on the body and chemical composition of poisonous substances, began to be used for military purposes during World War I, namely, the first use occurred on April 22, 1915 in Belgium near the city of Ypres. Germany used gas cylinders filled with chlorine in this attack. The man who created this weapon was German chemist Fritz Haber, who became known as the "father of chemical weapons". Since that time, scientists from different countries began to actively study the effect of poisonous substances on the human body, synthesize their new types, as well as search for reliable means of protection against its effects. Throughout history, attempts have been made to ban the use of chemical weapons. In particular, after the end of the First World War, the Geneva Protocol was adopted in 1925, prohibiting the use of asphyxiating, poisonous or other similar gases in war. However, this agreement failed to limit the use of poisonous substances, which led to their further use, mainly in localized wars. Much work on the prohibition and destruction of chemical weapons belongs to the Organization for the Prohibition of Chemical Weapons, established in 1997 after the adoption of the Convention on the Prohibition of the Development, Production, Stockpiling and Use of Chemical Weapons and on Their Destruction in 1993. The purpose of this paper is to summarize the history of chemical weapons for military purposes, as well as to study the activities for their prohibition. Literary data of recent years on the history of creation, use of chemical weapons and international legal agreements on their prohibition and destruction, the main types of toxic substances, means of protection against their effects are analyzed. Conclusions are made about the possibilities of chemical weapons use at present.

**Keywords:** weapons, poisonous, war, organization, convention, chemical

### Перечень сокращений:

КЗХО - Конвенция по запрещению химического оружия

ОЗХО - Организации по запрещению химического оружия

ООН – Организация объединенных наций

ОЗК - Общевоинской защитный комплект

**Введение:** Химическое оружие начали использовать как оружие массового поражения на войне сравнительно недавно. Его история насчитывает чуть больше 100 лет, однако за этот период было синтезировано большое множество отравляющих веществ с разными эффектами на организм, созданы средства защиты от его воздействия, а также приняты международно-правовые соглашения о запрещении его использования и уничтожении имеющихся у государств запасов. Возможность применения химического оружия до сих пор остается актуальной

проблемой, несмотря на принятые мероприятия по его ограничению. Целью исследования стало обобщение истории применения химического оружия в военных целях и изучение мероприятий, проводимых с целью запрещения его использования.

Задачи исследования:

1. Обобщить историю происхождения химического оружия, его применение в военных целях.
2. Изучить основные виды химического оружия, средства защиты от его воздействия.

3. Мероприятия, регулирующие применение химического оружия государствами в прошлом и в настоящее время.

4. Возможность применения химического оружия в настоящее время.

**Материалы и методы:** Для достижения основной цели и задач работы было изучено 30 источников научно-методической литературы по исследуемой теме, которые проанализированы и обобщены в результате их изучения.

История применения химического оружия в военных целях, возможность его использования в настоящее время.

**Результаты и обсуждение:** Химическое оружие является одним из видов оружия массового поражения, в основе которого лежит использование токсичных химикатов и их прекурсоров, составляющих главный компонент различных устройств и боеприпасов с целью смертельного поражения или причинения иного вреда за счет их токсических и физико-химических свойств [4,6]. Токсичный химикат — это любой химикат, который за счет своего химического воздействия на жизненные процессы может вызвать летальный исход, временный инкапацирующий эффект или причинить постоянный вред человеку или животным. Прекурсор — это химический реагент, участвующий в любой стадии производства токсичного химиката [6]. Эти отравляющие вещества наполняют в мины, дымовые шашки, авиационные бомбы, гранаты, что дает возможность для различных способов доставки химического оружия к цели [4]. Отравляющие вещества при применении химического оружия могут быть высвобождены в разных агрегатных состояниях, а именно в виде газа, аэрозоля или в капельно-жидком состоянии. По основному действию на организм принято выделять вещества с нервно-паралитическим (зарин - GB, зоман - GD, ви-газы - VX, табун - GA), кожно-нарывным (иприт технический - H, иприт перегнаный - HD, иприт

азотистый - HN, люизит - L), удушающим (фосген - CG, дифосген - DP), общедовитым (синильная кислота - AC, хлорциан - СК) действиями. Данные отравляющие вещества находятся в группе смертельных. К несмертельным относятся вещества с психотомиметическим эффектом (BZ, ЛСД) и раздражающим действием (хлорацетофенон - CN, адамсит - DM, CS-газ, CR-газ). По скорости развития поражающего действия различают быстродействующие со скрытым периодом до нескольких минут (зарин, люизит, синильная кислота, CS-газ, CR-газ) и медленнодействующие с длительным скрытым периодом до нескольких часов (VX, перегнаный иприт, фосген). В зависимости от продолжительности заражения территории и войск после воздействия принято выделять нестойкие (поражающие концентрации в зоне химического заражения сохраняются несколько десятков минут после их боевого применения: синильная кислота, фосген, хлорциан) и стойкие (поражающие концентрации сохраняются в течение нескольких часов и суток: зарин, зоман, VX, табун) отравляющие вещества [1, 4, 7].

С момента первого крупного применения химического оружия в истории уже прошло 107 лет. Это была газобаллонная химическая атака 22 апреля 1915 года на 2-й год Первой мировой войны [14]. Люди применяли ядовитые вещества с целью охоты и проведения тактических военных действий еще задолго до этого. Так, например, во время Пелопоннесской войны (431-404 гг. до н. э.) спартанцы использовали ядовитые пары от горящей смолы и серы с целью отравления противника. Для этого они подкладывали под стены осаждаемых ими городов бревна, начиненные этими веществами, и поджигали их [17]. Однако активное проявление интереса к возможности применения химических веществ в качестве оружия массового поражения началось только перед

Первой мировой войной [8]. В 1914 году французские войска на полях сражения использовали ручные и винтовочные гранаты, в которых были лакриматоры, вызывающие раздражающее действие на слизистую оболочку глаз, вызывая неудержимое слезотечение [7]. Германия решила последовать примеру французских войск по использованию токсических веществ на войне, однако эффективность применения веществ с раздражающим эффектом ее не удовлетворила. Была поставлена цель создания нового химического оружия. История химического оружия, как средства ведения военных действий в современном понимании, связана с выдающимся химиком Фрицем Габером. О нем писали следующее: «Он задушил тысячи и спас от голода миллионы». Действительно, его работа по синтезу аммиака позволила синтезировать азотные удобрения в промышленном масштабе, что в буквальном смысле позволило решить проблему голода во всем мире. С другой стороны, именно Фриц Габер создал и применил химическое оружие в Первой мировой войне, работая к ее началу консультантом военного министерства Германии [8,11]. Он сумел создать оружие на основе хлора в газообразном состоянии, которое впервые нашло свое применение против объединенных англо-французских войск 22 апреля 1915 г. в Бельгии у города Ипр. [11]. Газ был выпущен из 5730 баллонов, размеры химического очага составляли 6 км в длину и 1 км в ширину, 15 тысяч человек были поражены, 5 тысяч погибли за счет развития отека легких [8, 11]. Следующее использование хлора на войне было против русской армии, при этом было произведено несколько газобаллонных атак. Первая из них была осуществлена 31 мая 1915 года, 9000 человек было отравлено, из них погибли 1200. Следующая химическая атака немецкой армии была произведена в ночь с 6 на 7 июля 1915 года на участке Суха – Воля Шидловская. Токсическое действие

хлора привело к тому, что батальон 22-го Сибирского стрелкового полка потерял 25% своего состава, а 21-й Сибирский стрелковый полк лишился 97%. Также 220-й пехотный полк потерял 6 командиров и 1346 стрелков. Третьей стала газобаллонная атака 6 августа 1915 года на защитников подступов к крепости Осовец, которая позднее получила название «Атака мертвецов» [14]. Стоит отметить, что Фриц Габер лично обучал солдат из газового подразделения правилами использования газовых баллонов. За свои заслуги и успешные результаты применения хлора у города Ипр Габер получил звание капитана немецких войск, а в 1916 году его назначили начальником химической службы. Таким образом, Фриц Габер стал главным человеком в Германии в сфере исследования и производства химического оружия [11]. В 1915 году впервые был применен фосген против английской армии, в 1916 году был использован дифосген. Против немецкой армии в 1916 году французскими войсками была применена синильная кислота, которая полностью блокирует дыхательную цепь, приводя к тканевой гипоксии [7]. В ночь с 12 на 13 июля 1917 года у реки Ипр немецкие войска использовали иприт, вызывающий тяжелые воспалительно-некротические изменения тканей, с которыми он контактирует. Из-за своей высокой поражающей способности иприт получил название «короля газов» [4,7]. В перерыве между мировыми войнами химическое оружие применялось в некоторых локальных конфликтах. Испанские и французские войска сбрасывали с самолетов бомбы с ипритом с целью подавления берберского восстание в Марокко во времена Рифской войны (1921–1927), Италия применяла это вещество в конфликте с Эфиопией (1935–1936.) [17]. Во время Второй мировой войны не отмечалось применение химического оружия в европейской зоне боевых

действий [17]. Химическое оружие использовала Япония во время Японо-Китайской войны (1937-1945), в результате чего более 50 тысяч солдат китайской армии оказались пораженными [8]. До конца не ясно, почему Германия не использовала химическое оружие с военной целью, однако нацистская Германия активно использовала отравляющие вещества на заключенных в концентрационных лагерях. В Заксенхаузене в 1939 году проводились эксперименты на людях с газом Lost. Lost или Summerlost – сернистый иприт, полученный из тиодигликоля. Изучалось влияние сернистого иприта при его попадании в организм разными путями: контактным, ингаляционным, через внутривенные инъекции, с жидкостью, которую подопытным («Versuchsobjekten») нужно было выпивать. Основной целью было выявление наилучшего способа лечения поражений, вызванных данным веществом, в случае его возможного применения в ходе военных действий против сил Рейха [18]. Похожие эксперименты также проводились в Нацвейлере с 1942 по 1944 год с фосгеном. В Нойенгамме в 1944 году проводился эксперимент с целью изучения новых химических методов обеззараживания воды. Для этого эксперимента заключенные пили воду, которая, была заражена люизитом. Также отравляющие вещества использовались в концентрационных лагерях с целью умерщвления заключенных в газовых камерах. С этой целью нацистами применялся печально известный циклон – Б, который представляет собой пестицид на основе цианида [29].

В период с 1945 по 1980 год применялось 2 основных вида отравляющих веществ, а именно лакриматоры и гербициды [4]. В ходе вьетнамской войны с 1962 по 1971 год со стороны США применялся «Agent Orange». Это смесь гербицида (2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота) и дефолианта (2,4,5-

трихлорфеноксиуксусная кислота) [17, 20]. Данные вещества являются одними из самых стойких, что привело к экологической угрозе во Вьетнаме и стойкому токсическому воздействию на мирное население, которое выражалось в возникновении онкологических процессов, угнетении иммунитета с развитием хронических заболеваний различных органов и систем организма, большой доли рождаемости детей с врожденными пороками [20].

Следующее крупное использование химического оружия отмечалось во время ирано-иракской войны (1980-1988). Специалисты Ирака в области химического оружия с целью использования отравляющих веществ на войне изучали возможности для промышленного синтеза на территории страны сернистого и азотистого иприта, табуна, люизита, циклозарина и других токсичных химикатов. Однако только VX, зарин, циклозарин, табун и иприт удалось довести до полупромышленного производства, вследствие чего они применялись в ходе войны [23, 30]. Наибольшие потери от химического оружия среди мирного населения и военных были со стороны Ирана. От действия отравляющих веществ погибло около 25 тысяч иранских военнослужащих, не менее 100 тысяч стали инвалидами [15]. В ходе военных действий отмечалось применение фосфорорганических соединений, которые позволяли быстро выводить из строя солдат противника за счет молниеносной клинической формы, приводящей к неминуемой смерти в считанные минуты от острой асфиксии, вызванной параличом дыхательных мышц. При этом тяжело отравленные солдаты не могли быстро среагировать и принять защитные меры в ответ на применение данной группы веществ, так как они впадали в коматозное состояние уже за 30 секунд [28]. Но в данной войне наибольшую эффективность продемонстрировал сернистый иприт. Даже после лечения острых поражений,



его токсическое действие не прекращалось, а переходило в фазу отложенных последствий. Было установлено, что на 2014 год около 45 тысяч иранцев страдали необратимыми обструктивными процессами в легких, которые возникали за счет отложенного токсического эффекта данного отравляющего вещества [15, 27]. От действия иприта пострадали также от 5 до 25 % медицинских работников, оказывающих медицинскую помощь пораженным в полевых госпиталях и больницах. После войны они становились инвалидами от отложенного токсического эффекта [22]. Помимо поражения легких отмечались отдаленные последствия от действия иприта со стороны других органов и систем. Так, например, со стороны кожи наблюдались экземоидный дерматит, витилиго, псориаз, со стороны сердечно-сосудистой системы развивались «легочное сердце», эктазия коронарных артерий [15]. Тяжелые поражения иприта были для органа зрения. Отмечались его ранние последствия на глаза и отдаленные. Ранние последствия были от легкой степени тяжести, характеризующейся отсутствием поражения роговицы и гиперемией век и конъюнктивы, до тяжелой в виде некроза конъюнктивы и перфорации роговицы. К отдаленным последствиям относились хронический блефарит, деформированная роговица, периферические стромальные рубцы роговицы, язвенные изменения роговицы и так далее [26]. Со стороны половой системы отмечалось прямое калечащее действие, эректильная дисфункция, бесплодие у мужчин за счет нарушения сперматогенеза на молекулярно-генетическом уровне [15, 24]. Напряженная ситуация по поводу применения химического оружия была в Сирии. Факт наличия химического оружия у правительства Сирии был установлен 23 июля 2012 года, что дало толчок к пристальному вниманию за политической обстановкой в стране со

стороны других государств, особенно со стороны России и США. 19 марта 2013 г. появились первые сообщения о применении химического оружия в районе Хан аль-Асаль в провинции Алеппо. В начале июня 2013 года главы внешнеполитических ведомств Франции и Великобритании сообщили после проведенного расследования, что химическим оружием являлся зарин [3]. По населённым районам пригорода Дамаска 21 августа 2013 года были выпущены ракеты с боеголовками, содержащими около 350 литров зарина. Количество жертв по разным источникам составляют от 494 до 1188 человек [4, 9]. Химическое оружие использовалось не только в военных действиях. Оно также применялось с целью террористических актов. Так, например, экстремистская организация «Аум Синрикё», применила в г. Мацумото в июне 1994 г. зарин в аэрозольном виде, в результате чего более 200 человек пострадало: восемь погибло, шесть получило тяжелую степень поражения, остальные пораженные получили среднюю и легкую степени интоксикации. В городе Йокагама 3 марта 1995 года были отравлены неизвестным химическим веществом несколько пассажиров электропоезда. Многие восприняли данное происшествие, как возможную репетицию к предстоящему более крупному террористическому акту, который произошел уже 20 марта, когда террористы из «Аум Синрикё» вновь применили зарин, наполненный в обычные целлофановые пакеты, в метро в г. Токио. В итоге 12 человек погибло и более чем 5500 человек были отравлены с разной степенью тяжести [7, 25]. Создание и применение химического оружия требовало создания эффективных средств защиты от его воздействия. В настоящее время можно выделить 2 основные группы средств защиты от действия отравляющих веществ. Это средства индивидуальной защиты, к которым можно отнести

противогазы разных модификаций, защитные костюмы многоразового и одноразового применения, чулки и перчатки, а также средства коллективной защиты в виде специальной техники и убежищ герметизированного типа, оснащенные защитными фильтровентиляционными установками [1]. Первым средством защиты являлся противогаз, создание которого необходимо было во время Первой мировой войны, когда Германия активно использовала химическое оружие. Первый тип противогаза был основан на тканях, пропитанных специальной жидкостью, которая нейтрализовала отравляющее вещество. Такой тип противогаза было сложно использовать в боевых условиях, и он защищал от небольшого спектра газов. Поэтому было принято решение использования неспецифических адсорбентов, нейтрализующих действие отравляющего вещества. Это был второй тип противогаза [16]. Первым противогазом, который был способен поглощать большое количество разных отравляющих веществ, стал противогаз, разработанный профессором Николаем Дмитриевичем Зелинским в 1915 году в России. Зелинский использовал березовый уголь, превратив его в активированный, в результате чего абсорбционные свойства многократно увеличились [16]. Большая роль в дальнейшем исследовании физиологического действия противогаза на организм человека, абсорбционных свойств различных веществ фильтрующего элемента противогазов, а также в улучшении его эксплуатационных свойств принадлежит советскому ученому-гигиенисту Хлопину Григорию Витальевичу. Результаты его работ в этой области лежат во многих научных трудах. Так, например, три выпуска справочника «Краткое описание действия ядовитых средств, применяемых для боевых целей, на человека и животных, способов защиты против них и подачи первой

помощи при отравлениях» опубликовались в 1916 и 1917 годах. В дальнейшем результаты его многочисленных работ нашли отражение в книге «Оборона в химической войне» от 1924 года и трех выпусках монографии «Военно-санитарные основы противогазного дела», выпущенных в 1926, 1928 и 1930 годах [13]. К первоочередным средствам защиты военнослужащих от действия химического оружия относятся противогазы фильтрующего типа, респираторы и общевойсковой защитный комплект (ОЗК) [2]. На вооружение военнослужащих приняты фильтрующие противогазы с высокими защитными свойствами от действия отравляющих веществ с разными эффектами на человека, которые состоят из лицевой части и фильтрующей коробки. Так, например, основным для российской армии является противогаз ПМК (противогаз масочный, коробочный), который защищает от большого спектра отравляющих веществ и имеет несколько модификаций от ПМК-1 до ПМК-5. При этом более новые модели характеризуются улучшенными защитными и эксплуатационными свойствами, основные же защитные характеристики остаются практически неизменными [1,2]. Для защиты гражданского населения в России используется противогаз гражданский ГП-7Б Универсал. Также существуют средства для однократного применения, такие как самоспасатель ВК и «Феникс-2» [1]. Для защиты кожных покровов и обмундирования используется ОЗК многоразового использования. В настоящее время существуют перспективные идеи создания унифицированного средства защиты головы военнослужащих с монтажом на нем основных элементов защиты органов дыхания от радиоактивной пыли, отравляющих веществ, токсичных химикатов, биологических средств и суточных разовых облегченных защитных комплектов, выполненных из

тонкослойных полимерных материалов [2].

Первая известная попытка ограничения использования на войне отравляющих веществ была предпринята в 1675 в Страсбурге в виде соглашения между Францией и Германией, которое накладывало запрет на использование отравленных пуль данными государствами в ходе франко-голландской войны, при этом предусматривалось суровое наказание солдатам за использование данного типа оружия. Данная попытка, как и некоторые другие в будущем, представляла собой лишь двустороннее соглашение [21]. Дальнейшие активные попытки ограничения химического оружия на войне предпринимались в конце XIX – начале XX века. К ним можно отнести Брюссельскую декларацию (1874), Первая мирная конференция в Гааге (1899), Вторая мирная конференция в Гааге (1907), Версальский мир (1919), Вашингтонская конференция (1921-1922), Женевский протокол (1925). Однако из-за ряда причин данные международно-правовые мероприятия не смогли выступить в качестве средства предотвращения накопления и использования химического оружия. Во-первых, они не носили всеобъемлющего характера в отношении химического оружия. Запрещалось его использование, однако государства могли проводить исследования в области создания новых боевых отравляющих веществ, боеприпасов, средств и систем их доставки. Кроме того, не ограничивались накопление, передача, хранение и испытания химического оружия. Это было связано с тем, что страны не хотели полностью отказываться от химического оружия, которое доказало свою эффективность [19]. В правящих кругах стран возникали убеждения, что химическое оружие необходимо для национальной безопасности, и любые ограничения в его области делали страну уязвимой для других государств. Кроме

того, такие ограничения усложняли бы отношения с крупными представителями в области химической промышленности. По данным соображениям, например, сенат США не ратифицировал Женевский протокол (1925). Поэтому международно-правовыми документами создавались легальные условия для реализации любых химических программ в рамках оборонительного характера. Во-вторых, токсичные химикаты и их прекурсоры находили широкое применение в мирных целях за счет использования во многих видах промышленности, таких как химическая, сельскохозяйственная, фармацевтическая и так далее. Таким образом, более серьезные ограничения в отношении токсичных веществ ставили бы под угрозу работу промышленного сектора экономики страны. В-третьих, не было выработано способов пресечения нарушений в отношении использования химического оружия, что хорошо демонстрирует ирано-иракская война (1980-1988), когда Совет Безопасности ООН мог принимать только осуждающие резолюции [19]. В 1993 году была принята Конвенция по запрещению химического оружия (КЗХО), а в 1997 была создана Организация по запрещению химического оружия (ОЗХО), представляющая собой современную эффективную систему контроля за химическим оружием на международном уровне [10]. На государства-участников, принявших данную конвенцию, возлагается запрет на производство и применение химического оружия, а также накладываются обязательства по уничтожению всех имеющихся его запасов на своей территории [12]. Контроль за данными обязательствами осуществляется ОЗХО, которая имеет 3 основных органа – Конференция, Исполнительный совет и Технический секретариат. В обязанности Конференции, являющейся главным органом ОЗХО, входят надзор за осуществлением КЗХО, принятие мер

для содействия реализации ее предмета и целей. Исполнительный совет подотчетен Конференции и обеспечивает выполнение ее решений. Технический секретариат является постоянно действующим органом, который осуществляет предусмотренные КЗХО меры проверки ее соблюдения за счет проведения инспекционной деятельности на объектах, имеющих потенциальное отношение к химическому оружию в любом государстве-участнике, получает и систематизирует первоначальные и ежегодные объявления государств-участников по вопросам химического оружия, поддерживает постоянную связь с Национальными органами государств-участников [10]. После ратификации КЗХО государство-участник должно приступить к уничтожению химического оружия в установленные сроки, а именно не позднее чем через 2 года и завершить его не позднее чем через 10 лет. При этом государство должно решить ряд серьезных вопросов при реализации КЗХО: выбор базовой технологии уничтожения, районов для размещения объектов по уничтожению химического оружия, средств контроля, мер защиты от химического терроризма [5]. В настоящее время 190 из 193 государств-членов ООН подписали и ратифицировали КЗХО. Мьянма и Израиль еще не ратифицировали ее, но подписали. Ангола, Северная Корея, Египет и Южный Судан не подписали КЗХО. ОЗХО продемонстрировала отличные результаты своей работы. К июлю 2010 года около 60 % всех запасов химического оружия было уничтожено [12]. По состоянию на февраль 2021 года было уничтожено 98,39% объявленных в мире запасов химического оружия. Таким образом, работа ОЗХО по ликвидации запасов химического оружия практически полностью завершилась. Стоит отметить, что Россия уже успешно выполнила свои обязательства перед КЗХО в этой области, уничтожив последний

химический боеприпас 27 сентября 2017 г.. В США полное уничтожение оставшихся запасов планируется завершить в 2023 году [17]. Несмотря на успехи работы ОЗХО, до сих пор существуют определенные возможности использования химического оружия в локальных военных конфликтах и террористических целях [9]. Во-первых, КЗХО не подписали еще 4 государства-члена ООН, что делает возможным нахождение химического оружия на их территории и его использование. Химическое оружие также может быть на вооружении стран, не входящих в ООН. Во-вторых, КЗХО не запрещает использование токсичных химикатов и их прекурсоров в мирных целях, что также может создавать предпосылки для сокрытия их истинного использования в создании химического оружия. В-третьих, в отношении страны-участника, не соблюдающей или не принимающей эффективных мер по выполнению положений КЗХО, предусматривается возможность применения ряда мер воздействия, включая санкции. Однако эти меры не могут гарантировать пресечение использования химического оружия государством. В-четвертых, до сих пор существует угроза применения химического оружия террористами. Они могут синтезировать определенные виды отравляющих веществ в «домашних условиях», либо осуществить хищение токсичных химикатов с арсеналов, в процессе перевозки химического оружия к местам уничтожения. Таким образом, необходима дальнейшая работа по совершенствованию консолидации сил и средств с целью ужесточения контроля не только за уничтожением химического оружия на международном уровне, но и угрозой его применения [5,6,9].

**Заключение:** Химическое оружие начало активно использоваться в начале XX века и к настоящему времени претерпело серьезные изменения, что связано с созданием новых видов отравляющих веществ и средств их доставки к цели. Использование нового

вида оружия массового поражения побудило необходимость начать исследования его эффектов на организм, методы лечения поражений, средства защиты от его воздействия. К настоящему времени во всем мире осуждается использование химического оружия на войне. Первостепенная роль в запрещении его использования отводится Организации по запрещению

химического оружия. Несмотря на существующие возможности использования химического оружия в военных целях и террористической деятельности, данная организация продемонстрировала большую эффективность своей работы, практически полностью избавив мир от всех его запасов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Безязыкая Р.А., Сокуренок Е.Л., Кипря А.В. Современные средства индивидуальной защиты органов дыхания от опасных химических веществ. Пожарная и техносферная безопасность: проблемы и пути совершенствования 2020; 3(7): 53-60. Bezjazykaja R.A., Sokurenko E.L., Kiprja A.V. Sovremennye sredstva individual'noj zashhity organov dyhanija ot opasnyh himicheskikh veshhestv. Pozharnaja i tehnosfernaja bezopasnost': problemy i puti sovershenstvovanija 2020; 3(7): 53-60
2. Брусенин А.А., Пенязь В.Н., Гольшев М.А. Перспективный облик средств индивидуальной защиты военнослужащих сухопутных войск от поражающих факторов химического и биологического оружия. Вестник войск РХБ защиты 2020; 4: 462-469. Brusenin A.A., Penjaz' V.N., Golyshv M.A. Perspektivnyj oblik sredstv individual'noj zashhity voennosluzhashhih suhoputnyh vojsk ot porazhajushhih faktorov himicheskogo i biologicheskogo oruzhija. Vestnik vojsk RNB zashhity 2020; 4: 462-469.
3. Голубина Н.А. Применение химического оружия в Сирии в контексте российско-американских отношений. В кн.: Бобылев В.В., ответственный редактор. Социально-политические и историко-культурные аспекты современной геополитической ситуации. Материалы III международной научно-практической конференции и круглого стола. М: Издательство Перо; 2019. с 27-31. Golubina N.A. Primenenie himicheskogo oruzhija v Sirii v kontekste rossijko-amerikanskih otnoshenij. V kn.: Bobylev V.V., otvetstvennyj redaktor. Social'no-politicheskie i istoriko-kul'turnye aspekty sovremennoj geopoliticheskoy situacii. Materialy III mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii i kruglogo stola. M: Izdatel'stvo Pero; 2019. s 27-31.
4. Ефременко М.Д., Бордина Г.Е., Лопина Н.П. Химическое оружие XX-XXI веков. Тверской медицинский журнал 2016; 3: 4-7. Efremenko M.D., Bordina G.E., Lopina N.P. Himicheskoe oruzhie XX-XXI vekov. Tverskoj medicinskij zhurnal 2016; 3: 4-7.
5. Козлов Д.Н. Экологические проблемы уничтожения химического оружия. В кн.: Чазов О.В., Виниченко А. В., Михович И. И., Трусов А.

- В., редакторы. Экология и защита окружающей среды: тезисы докладов IV Международной научно-практической конференции. Минск: издательство БГУ; 2018. с. 126-129. Kozlov D.N. Jekologicheskie problemy unichtozhenija himicheskogo oruzhie. V kn.: O.V. Chazov, A. V. Vinichenko, I. I. Mihovich, A. V. Trusov, redaktory. Jekologija i zashhita okruzhajushhej sredy: tezis dokladov IV Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii. Minsk: izdatel'stvo BGU; 2018. s. 126-129.
6. Конвенция о запрещении разработки, производства, накопления химического оружия и о его уничтожении. Заключена в г. Париже 13.01.1993. с изм. от 07.06.2020. Konvencija o zapreshhenii razrabotki, proizvodstva, nakoplenija i primenenija himicheskogo oruzhija i o ego unichtozhenii. Zakljuchena v g. Parizhe 13.01.1993. s izm. ot 07.06.2020.
7. Корнякова В.В. Применение химического оружия в локальных конфликтах. В кн.: Костин К.В., редактор. Эхо войны. Материалы Международной научно-практической конференции, посвящённой 80-летию начала Великой Отечественной войны. Омск: издательство ОмГТУ; 2021. с. 193-197. Kornjakova V.V. Primenenie himicheskogo oruzhija v lokal'nyh konfliktah. V kn.: K.V. Kostin, redaktor. Jeho vojny. Materialy Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii, posvjashhjonnoj 80-letiju nachala Velikoj Otechestvennoj vojny. Omsk: izdatel'stvo OmGTU; 2021. s. 193-197.
8. Кутепов В.А. Военно – исторические аспекты международного права о химическом и биологическом оружии. В кн.: Кудринская Л.А., редактор. Омские социально-гуманитарные чтения - 2014. Материалы VII Международной научно-практической конференции. Омск: издательство ОмГТУ; 2014. с. 165-170. Kutepov V.A. Voенно – istoricheskie aspekty mezhdunarodnogo prava o himicheskome i biologicheskom oruzhii. V kn.: Kudrinskaja L.A., redaktor. Omskie social'no-gumanitarnye chtenija - 2014. Materialy VII Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii. Omsk: izdatel'stvo OmGTU; 2014. s. 165-170.

9. Майборода Д.А., Доники А.Д. Современная угроза применения химического оружия. Международный студенческий научный вестник 2016; 4(1): 103-104. Majboroda D.A., Donika A.D. Sovremennaja ugroza primenenija himicheskogo oruzhija. Mezhdunarodnyj studencheskij nauchnyj vestnik 2016; 4: 103-104.
10. Малышев В.П. Возможные перспективы создания новых видов химического оружия и меры по снижению опасности от их применения. Стратегия гражданской защиты: проблемы и исследования 2017; 7 (1): 51-62. Malyshev V.P. Vozможные perspektivy sozdanija novyh vidov himicheskogo oruzhija i mery po snizheniju opasnosti ot ih primenenija. Strategija grazhdanskoj zashhity: problemy i issledovanija 2017; 7 (1): 51-62.
11. Межелевская Т.А. Фриц Габер – отец «химического оружия». Альманах молодой науки 2014; 1: 27-29. Mezhelevskaja T.A. Fric Gaber – otec «himicheskogo oruzhija». Al'manah molodoj nauki 2014; 1: 27-29.
12. Пикалова Л.П., Бибикина А.А. Исторические факты деятельности организации по запрещению химического оружия. Тверской медицинский журнал 2019; 2: 134-139. Pikalova L.P., Bibikova A.A. Istoricheskie fakty dejatel'nosti organizacii po zapreshheniju himicheskogo oruzhija. Tverskoj medicinskij zhurnal 2019; 2: 134-139.
13. Русаков В.А., Хасиев Н.Д., Кузнецов С.М., Майдан В.А. Исторический опыт охраны здоровья населения в случае химических аварий и применения оружия массового поражения. Детская медицина Северо-Запада 2018; 7 (1): 284-285. Rusakov V.A., Hasiev N.D., Kuznecov S.M., Majdan V.A. Istoricheskij opyt ohrany zdorov'ja naselenija v sluchae himicheskikh avarij i primenenija oruzhija massovogo porazhenija. Detskaja medicina Severo-Zapada 2018; 7 (1): 284-285.
14. Рябцев С.С., Костин К.В. Химическое оружие в годы Первой мировой войны. В кн.: Костин К.В., ответственный редактор. 100 лет с окончания Первой мировой войны. Материалы межвузовской научно-практической конференции. Омск: издательство ОмГТУ; 2019. с. 77-80. Rjabcev S.S., Kostin K.V. Himicheskoe oruzhie v gody Pervoj mirovoj vojny. V kn.: Kostin K.V., otvetstvennyj redaktor. 100 let s okonchanija Pervoj mirovoj vojny. Materialy mezhvuzovskoj nauchno-prakticheskoj konferencii. Omsk: izdatel'stvo OmGTU; 2019. s. 77-80.
15. Супотницкий М.В., Шило Н.И., Ковтун В.А. Химическое оружие в ирано-иракской войне 1980-1988 годов. 3. Медицинские последствия химической войны. Вестник войск РХБ защиты 2019; 3 (3): 255-288. Supotnickij M.V., Shilo N.I., Kovtun V.A. Himicheskoe oruzhie v irano-irakskoj vojne 1980-1988 godov. 3. Medicinskie posledstvija himicheskoy vojny. Vestnik vojsk RHB zashhity 2019; 3 (3): 255-288.
16. Сячин Д.А. Возникновение и эволюция средств химической защиты в годы Первой мировой. Альманах молодой науки 2014; 1:19-20. Sjachin D.A. Vozniknovenie i jevoljucija sredstv himicheskoy zashhity v gody Pervoj mirovoj. Al'manah molodoj nauki 2014; 1:19-20.
17. Химическое оружие. Международное право. <https://interlaws.ru/chimicheskoe-oruzhie/>. Дата последнего обновления: 9.03.2021. Himicheskoe oruzhie. Mezhdunarodnoe pravo. <https://interlaws.ru/chimicheskoe-oruzhie/>. Data poslednego obnovenija: 9.03.2021
18. Шило Н.И. Medizin ohne menschlichkeit – испытания боевых отравляющих веществ на заключенных концентрационных лагерей в Германии в 1933-1945 гг. Вестник войск РХБ защиты 2021; 5 (1): 83-87. Shilo N.I. Medizin ohne menschlichkeit – ispytaniya boevyh otravljajushhih veshhestv na zakljuchennyh koncentracionnyh lagerej v Germanii v 1933-1945 gg. Vestnik vojsk RHB zashhity 2021; 5 (1): 83-87.
19. Шило Н.И. Первые попытки запрещения химического оружия. Вестник войск РХБ защиты 2018; 2 (1): 48-69. Shilo N.I. Pervye popytki zapreshhenija himicheskogo oruzhija. Vestnik vojsk RHB zashhity 2018; 2 (1): 48-69.
20. Шугалей И.В., Илюшин М.А., Судариков А.М., Овчинникова Е.А. Средства химической войны во Вьетнаме: путь к созданию и особенности поражающих эффектов. В кн.: Скворцов В.Н., редактор. XVIII Вишняковские чтения. Вузовская наука: условия эффективности социально-экономического и культурного развития региона. материалы международной научной конференции. Санкт-Петербург – Бокситогорск: издательство ЛГУ им. А.С.Пушкина; 2015. с. 208-211. Shugalej I.V., Iljushin M.A., Sudarikov A.M., Ovchinnikova E.A. Sredstva himicheskoy vojny vo V'etname: put' k sozdaniju i osobennosti porazhajushhih jeffektov. V kn.: Skvorcov V.N., redaktor. XVIII Vishnjakovskie chtenija. Vuzovskaja nauka: uslovija jeffektivnosti social'no-jekonomicheskogo i kul'turnogo razvitija regiona. materialy mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii. Sankt-Peterburg – Boksitogorsk: izdatel'stvo LGU im. A.S.Pushkina; 2015. s. 208-211.
21. Bajgar J., Fusek J., Kassa J., Kuca K., Jun D. Global impact of chemical warfare agents used before and after 1945. In: Ed. R. Gupta. Handbook of toxicology of chemical warfare agents. Second Ed. Cambridge, Mass.: Academic Press; 2015. pp. 17–25.
22. Balali-Mood M. Early and Delayed Effects of Sulfur Mustard in Iranian Veterans After the Iraq–Iran Conflict. In: Ed. Gupta. Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents. Second Edition. Academic Press is an imprint of Elsevier; 2015. pp. 37–46.
23. Darchini-Maragheh E., Balali-Mood M. Delayed Complications and Long-term Management of Sulfur Mustard Poisoning: Recent Advances by Iranian Researchers (Part I of II). Iran. J. Med. Sci 2018; 43 (2): 103–124.
24. Harchegani A., Niha M., Milad M. et al. Cellular and molecular mechanisms of sulfur mustard toxicity

- on spermatozoa and male fertility. *Toxicol. Res* 2018; 7: 1029–1035.
25. Indjic D.R., Rutic S.Z., Ivankovic N.D. Modeling international nuclear chemical biological defence forces in case of chemical weapons application for terrorist purposes 2016; 64 (4): 987-1008.
26. Rajavi Z., Safi S., Javadi M.A. et al. Clinical practice guidelines for prevention, diagnosis and management of early and delayed-onset ocular injuries due to mustard gas exposure. *J. Ophthalmic. Vis. Res* 2017; 12 (1): 65–80.
27. Razavi S.M., Karbakhsh M., Salamati P. Preventive measures against the mustard gas: a review. *Medical J. Islamic Republic of Iran* 2013; 27 (2): 83–90.
28. Razavi S.M., Razavi M.S., Pirhosseinloo M., Salamati P. Iraq-Iran chemical war: calendar, mortality and morbidity. *Chinese J. Traumatology* 2014; 17 (3): 165– 169.
29. Schmaltz F. Chemical Weapons Research on Soldiers and Concentration Camp Inmates in Nazi Germany. In.: Eds. Friedrich B.; Hoffmann D.; Renn J. et al.. *One Hundred Years of Chemical Warfare: Research, Deployment, Consequences*. Springer International; 2017. pp. 229-258.
30. Utkin A.Yu. Islamic State - new participant of chemical war? *Security index* 2015; 21 (3): 83-94

## ВЛИЯНИЕ ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА И ТЕЧЕНИЕ РЯДА ЗАБОЛЕВАНИЙ

Кязимова Н.Д., Корнякова В.В.

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

**Авторы:**

Кязимова Нармин Джамил кызы, студентка 417 группы лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

Корнякова Вера Валерьевна, д.б.н., доцент, профессор кафедры безопасности жизнедеятельности, медицины катастроф ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России

**Автор, ответственный за переписку:**

Кязимова Нармин Джамил кызы, 644050, г. Омск, ул. Проспект Мира, 9. kyazimova2001@mail.ru.

DOI: 10.61634/2782-3024-2024-13-87-91

**Резюме.** Целью данного литературного обзора является выяснение биологических эффектов полифенолов и их значения для здоровья человека. Полифенолы играют роль пищевых антиоксидантов и вызывают растущий интерес в различных сферах научных исследований и, в том числе, в исследованиях в области питания, что связано с присутствием этих соединений в растительной пище. В обзоре представлена краткая классификация полифенолов. Полифенолы включают разнообразные группы соединений, как-то фенольные кислоты, флавоноиды, стильбены и лигнаны. Флавоноиды содержатся в фруктах: яблоках, абрикосах, винограде, цитрусовых; фенольными кислотами богаты овощи. Полифенолами богаты также орехи, бобовые, зелёный чай, черника, какао. Полифенолы представляют интерес в связи с эффективными прямыми и косвенными антиоксидантными механизмами ослабления хронических заболеваний, а также нивелированием негативных факторов, связанных с образом жизни и питанием. Антиоксидантные свойства полифенольных соединений ограничивают оксидативный стресс, что актуально в гериатрии. Посредством рациона питания, обогащенного полифенолами, можно снизить вероятность развития онкологии, и диабета. Благоприятное влияние полифенолов отмечено на функционирование сердечно - сосудистой системы. Полифенолы защищают эндотелий от повреждения, замедляют образование атеросклеротических бляшек, проявляют антитромботическое действие. Обладая антиоксидантной активностью полифенолы ингибируют процессы липопероксидации, оказывая терапевтический эффект при болезни Альцгеймера и Паркинсона. В частности, катехины эффективны при болезни Паркинсона, а феруловая кислота – у пациентов с болезнью Альцгеймера. Защитное действие полифенолов, связанное с их антиоксидантной активностью, делает привлекательным использование этих соединений в гериатрии. Благодаря не только антиоксидантным, но и гипогликемическим свойствам полифенолы могут быть дополнительным средством для лечения сахарного диабета. Полифенолы теафлавины и теарубигины, содержащиеся в черном чае и обладающие свойствами антиоксидантов, обладают противораковым действием. Полифенолы также защищают кожные покровы от повреждений, вызванных воздействием солнечных лучей. Можно заключить, что пациентам с хроническими заболеваниями следует назначать диету, богатую полифенолами.

**Ключевые слова:** полифенолы, антиоксиданты, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, онкология.



## INFLUENCE OF POLYPHENOLIC COMPOUNDS ON HUMAN HEALTH AND THE COURSE OF A NUMBER OF DISEASES

Kyazimova N.D., Kornyakova V.V.

Omsk State Medical University

**Abstract.** The purpose of this literature review is to elucidate the biological effects of polyphenols and their importance for human health. Polyphenols play the role of food antioxidants and are of growing interest in various fields of scientific research and including nutritional research due to the presence of these compounds in plant foods. In this review, a brief classification of polyphenols is presented. Polyphenols include a diverse group of compounds such as phenolic acids, flavonoids, stilbenes and lignans. Flavonoids are found in fruits such as apples, apricots, grapes and citrus fruits; vegetables are rich in phenolic acids. Polyphenols are also rich in nuts, legumes, green tea, blueberries, cocoa. Polyphenols are of interest because of their effective direct and indirect antioxidant mechanisms for attenuating chronic diseases, as well as leveling negative lifestyle and nutritional factors. The antioxidant properties of polyphenolic compounds limit oxidative stress, which is relevant in geriatrics. Through a diet enriched with polyphenols, it is possible to reduce the likelihood of developing cancer, and diabetes. The favorable effect of polyphenols is noted on the functioning of the cardiovascular system. Polyphenols protect the endothelium from damage, slow the formation of atherosclerotic plaques, exhibit antithrombotic action. Having antioxidant activity, polyphenols inhibit lipoperoxidation processes, having a therapeutic effect in Alzheimer's and Parkinson's disease. In particular, catechins are effective in Parkinson's disease and ferulic acid is effective in patients with Alzheimer's disease. The protective effects of polyphenols associated with their antioxidant activity make the use of these compounds in geriatrics attractive. Due not only to their antioxidant but also hypoglycemic properties, polyphenols may be an additional treatment for diabetes mellitus. The polyphenols theaflavins and thearubigins, found in black tea and possessing antioxidant properties, have anti-cancer effects. Polyphenols also protect the skin from sun damage. It can be concluded that patients with chronic diseases should be prescribed a diet rich in polyphenols.

**Keywords:** polyphenols, antioxidants, cardiovascular diseases, diabetes mellitus, oncology.

### Список сокращений:

ФК - фенольные кислоты

АОА- антиоксидантная активность

**Введение.** Пищевые полифенолы привлекли огромное внимание диетологов, ученых, врачей и потребителей в связи с их благоприятным влиянием на здоровье человека.

Эффективность полифенольных соединений отмечена при сердечно-сосудистых заболеваниях и сахарном диабете, а также опухолевых процессах. Также полифенолы имеют антивозрастной и нейропротекторный эффекты. Полифенолы являются

естественными фитохимическими соединениями в продуктах растительного происхождения. В цельных растительных продуктах было обнаружено более 8000 полифенольных соединений. Эти соединения действуют как защита от ультрафиолетового излучения, окислителей и патогенов.

**Основная часть.** Полифенолы - это соединения, содержащиеся в фруктах и овощах, цельнозерновых продуктах. Полифенолы подразделяются на

фенольные кислоты (ФК), флавоноиды, стильбены и лигнаны. Стильбены содержат два фенольных фрагмента, соединенных двухуглеродным метиленовым мостиком. Присутствие стильбенов в рационе человека довольно низкое. Одним из наиболее изученных стильбенов является ресвератрол. Он содержится в винограде. Лигнаны – это дифенольные соединения. Некоторые лигнаны, такие как секоизолярицирезинол, считаются фитостероидными. Было идентифицировано более 4000 разновидностей флавоноидов, многие из которых отвечают за привлекательную окраску цветов, плодов и листьев. Биодоступность этих биоактивных компонентов зависит от процессов приготовления пищи, желудочно-кишечного пищеварения, всасывания и метаболизма. Во время всасывания пищевые полифенолы должны быть гидролизваны кишечными ферментами или микрофлорой кишечника, а затем конъюгированы в клетках кишечника, и в печени путем метилирования, сульфатирования или глюкуронирования. Благодаря своим биологическим свойствам полифенолы могут быть подходящими нутрицевтиками и дополнительными средствами для лечения различных заболеваний, как то, сахарный диабет, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания [1,5]. Гипогликемические эффекты полифенолов в основном связаны со снижением кишечной абсорбции пищевых углеводов, модулированием ферментов, участвующих в метаболизме глюкозы, улучшением функции  $\beta$ -клеток и действием инсулина, стимуляцией секреции инсулина, а также антиоксидантными и противовоспалительными свойствами этих веществ. Одним из наиболее известных свойств полифенолов, особенно флавоноидов, фенольных кислот и дубильных веществ, влияющих на углеводный обмен, является

ингибирование  $\alpha$ -глюкозидазы и  $\alpha$ -амилазы, ключевых ферментов, ответственных за пищеварение. Исследования показали, что полифенольные соединения также способны регулировать постпрандиальную гликемию и ингибировать развитие непереносимости глюкозы путем облегчения инсулинового ответа и ослабления секреции глюкозозависимого инсулиноподобного полипептида и глюкагоноподобного пептида-1. Некоторые полифенолы способны оказывать влияние на ключевые пути углеводного обмена, включая гликолиз, гликогенолиз и глюконеогенез. Пищевые полифенолы также влияют на периферический уровень глюкозы. Результаты исследований *in vitro* показали, что некоторые полифенольные соединения, такие как кверцетин и ресвератрол улучшают инсулинозависимое поглощение глюкозы мышечными клетками и адипоцитами. Изофлавоны, особенно генистеин, оказывают паразитическое воздействие на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы. Некоторые из полифенольных соединений защищают  $\beta$ -клетки от повреждений, вызванных гипергликемией и окислением [3]. Показано благоприятное влияние полифенолов на функционирование сердечно - сосудистой системы [7,12-14]. Полифенолы чая препятствуют агрегации тромбоцитов, снижают степень повреждения эндотелия. Так же отмечено, что кверцетин, содержащийся в луке, снижает летальность от ишемической болезни сердца. Было доказано, что катехины чая ингибируют пролиферацию клеток гладкой мускулатуры артериальной стенки. Полифенолы могут также оказывать антитромботическое действие путем ингибирования агрегации тромбоцитов. В перекрестном исследовании с участием 218 женщин старше 70 лет было обнаружено, что длительное регулярное

употребление черного чая снижает артериальное давление.

Исследования показали, что ресвератрол потенциально ингибирует окисление частиц ЛПНП за счет хелатирования меди или прямого захвата свободных радикалов. Ресвератрол является активным полифенольным соединением в красном вине, что объясняется «французским парадоксом» - низкой заболеваемостью сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Было идентифицировано несколько механизмов действия химиофилактического эффекта полифенолов. Полифенолы влияют на метаболизм проканцерогенов, модулируя экспрессию ферментов цитохрома P450, участвующих в их активации до канцерогенов. Они также могут способствовать их выведению за счет увеличения экспрессии конъюгирующих ферментов фазы II [4,8]. Было также показано, что теафлавины и теарубигины - полифенолы, содержащиеся в черном чае, обладают противоопухолевым эффектом, в том числе при карциноме простаты [6, 10, 11].

Потребление продуктов, богатых антиоксидантами, эффективно снижает неблагоприятные метаболические сдвиги при старении. Несколько исследований показывают, что комбинация

антиоксидантных/противовоспалительных полифенольных соединений, содержащихся во фруктах и овощах, может проявлять эффективность в плане антивозрастных изменений. Антоцианы, обеспечивающие специфическую окраску фруктов и ягод (например, виноград, голубика, черноплодная рябина, черника, бузина, клюква, чёрная смородина) обладают мощной антиоксидантной активностью (АОА) и противовоспалительной активностью, а также ингибируют перекисное окисление липидов и медиатор воспаления циклооксигеназу ЦОГ-1 [9].

Экстракты фруктов и овощей с высоким содержанием флавоноидов также проявляют высокую общую АОА, например экстракты шпината, клубники и черники. Сообщается, что пищевые добавки с экстрактами шпината, клубники или черники были эффективны в сглаживании возрастных изменений нервной системы у старых крыс. Исследования демонстрируют, что катехины чая обладают сильным омолаживающим действием, а потребление зеленого чая богатого этими соединениями может отсрочить начало старения. Терапевтическая роль катехинов при болезни Паркинсона также обусловлена их способностью хелатировать железо. Это свойство способствует их АОА, предотвращая образование свободных радикалов. Кроме того, антиоксидантная функция также связана с индукцией экспрессии антиоксидантных и дезинтоксикационных ферментов, особенно в головном мозге. Сообщается также, что полифенол кукурузных отрубей - феруловая кислота полезна при болезни Альцгеймера. Болезнь Альцгеймера является распространенным нейродегенеративным заболеванием, в популяции пациентов старше 85 лет распространенность болезни Альцгеймера достигает 45%. Поскольку полифенолы по своей природе являются сильными антиоксидантами, их потребление может обеспечить защиту от неврологических заболеваний [2].

Пищевые полифенолы оказывают профилактическое действие при лечении астмы. Эпидемиологические доказательства того, что полифенолы могут защищать от обструктивных заболеваний легких, получены в исследованиях, в которых сообщается об отрицательной связи потребления яблок с распространенностью и заболеваемостью астмой и положительной связи с функцией легких. Полифенолы также защищают кожу от повреждений, вызванных

солнечным светом. Исследования на животных свидетельствуют о том, что полифенолы, присутствующие в чае, при пероральном или местном применении сглаживают неблагоприятные кожные реакции после воздействия УФ-излучения. Было обнаружено, что теафлавины, присутствующие в черном чае, обладают активностью против ВИЧ-1. Эти полифенолы ингибировали проникновение клеток ВИЧ-1 в клетки мишени.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Aggarwal S, Sharma S. Polyphenols: antioxidant maverick to tackle non communicable diseases. *IJESRT*. 2016;5(12):903-13. doi: 10.5281/zenodo.221121.
2. Almeida S, Alves M.G., Sousa M, Oliveira P.F., Silva B.M. Are Polyphenols Strong Dietary Agents Against Neurotoxicity and Neurodegeneration. *Neurotox Res*. 2016;30(3):345-366. doi: 10.1007/s12640-015-9590-4.
3. Bahadoran Z, Mirmiran P, Azizi F. Dietary polyphenols as potential nutraceuticals in management of diabetes: a review. *J Diabetes Metab Disord*. 2013;12(1):43. Published 2013 Aug 13. doi:10.1186/2251-6581-12-43.
4. Battalwar R, Syed B. A review on effects of polyphenols on diabetes mellitus, cardiovascular diseases and cancer. *IJPAS*. 2016;3(7):14-37.
5. Kawser Hossain M, Abdal Dayem A, Han J, et al. Molecular Mechanisms of the Anti-Obesity and Anti-Diabetic Properties of Flavonoids. *Int J Mol Sci*. 2016;17(4):569. doi: 10.3390/ijms17040569.
6. Meiyanto E, Hermawan A, Anindyajati A. Natural products for cancer-targeted therapy: citrus flavonoids as potent chemopreventive agents. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2012;13(2):427-436.
7. Michalska M, Gluba A, Mikhailidis DP, et al. The role of polyphenols in cardiovascular disease. *Med Sci Monit*. 2010; 16(5): RA110-RA119.
8. Pandey KB, Rizvi SI. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2009;2(5):270-8. doi: 10.4161/oxim.2.5.9498.
9. Rasines-Perea Z, Teissedre PL. Grape Polyphenols' Effects in Human Cardiovascular Diseases and Diabetes. *Molecules*. 2017;22(1):68. doi:10.3390/molecules22010068.

**Заключение.** Полифенолы или диеты богатые этими соединениями эффективно используются при многих хронических патологиях, включая рак, диабет, сердечно-сосудистые заболевания и в гериатрии. Изучение роли полифенолов в сохранении здоровья человека является актуальной областью исследований. Полифенолы дают большую надежду на профилактику хронических заболеваний человека.

10. Thakur V.S., Gupta K, Gupta S. Green tea polyphenols causes cell cycle arrest and apoptosis in prostate cancer cells by suppressing class I histone deacetylases. *Carcinogenesis*. 2012;33(2):377-84.
11. Thomas R, Williams M, Sharma H, Chaudry A, Bellamy P. A double-blind, placebo-controlled randomised trial evaluating the effect of a polyphenol-rich whole food supplement on PSA progression in men with prostate cancer—the UK NCRN Pomi-T study. *Prostate cancer and prostatic diseases* 2014;17(2):180 - 6.
12. Tomé-Carneiro J, González M, Larrosa M, García-Almagro F. J., Avilés-Plaza F, Parra S. et al. Consumption of a grape extract supplement containing resveratrol decreases oxidized LDL and ApoB in patients undergoing primary prevention of cardiovascular disease: A triple-blind, 6-month follow-up, placebo-controlled, randomized trial. *Molecular nutrition & food research*, 2012;56(5):810-21.
13. Tomé-Carneiro J, González M, Larrosa M, Yáñez-Gascón M. J., García-Almagro F. J., Ruiz-Ros J. A. et al. One-year consumption of a grape nutraceutical containing resveratrol improves the inflammatory and fibrinolytic status of patients in primary prevention of cardiovascular disease. *The American journal of cardiology*, 2012;110(3):356-63.
14. Zamora-Ros R, Urpi-Sarda M, Lamuela-Raventós R. M., Martínez-González M. Á., Salas-Salvado J., Arós F., et al. PREDIMED Study Investigators. (2012). High urinary levels of resveratrol metabolites are associated with a reduction in the prevalence of cardiovascular risk factors in high-risk patients. *Pharmacological Research*. 2012;65(6), 615-20.

## ВЫЯВЛЕНИЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНО-ПЕДАГОГИЧЕСКИХ ДЕФИЦИТОВ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА

Гетман Н.А., Котенко Е.Н.

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

### Авторы:

Гетман Наталья Александровна, к.п.н., доцент, доцент кафедры педагогики и психологии ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-0051-3829> SPIN- 4389-0732

Котенко Евгения Николаевна, к.п.н., доцент, заведующий кафедрой педагогики и психологии ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, [enkotenko@rambler.ru](mailto:enkotenko@rambler.ru), <https://orcid.org/0000-0003-0662-5469> SPIN- 7841-7043

**Автор, ответственный за переписку:** Гетман Наталья Александровна, [gettmann\\_natali@mail.ru](mailto:gettmann_natali@mail.ru)

DOI: 10.61634/2782-3024-2024-13-92-100

В данной статье авторы представили определенные итоги исследования, посвященного выявлению дефицитов в психолого-педагогической деятельности преподавателей медицинского вуза. Дано определение понятию профессиональных дефицитов как недостатка (ограничения) в профессиональной компетентности, который препятствует эффективной реализации профессиональных действий. Целью данной работы стало описание областей профессиональных дефицитов преподавателей высшей медицинской школы. В статье авторы попытались ответить на вопросы: Насколько педагогические кадры медицинского вуза готовы к изменениям в системе высшего образования? Какие профессиональные дефициты чаще всего возникают у преподавателей и как с этим справляться? Ряд исследований, проведенных на кафедре педагогики и психологии ДПО свидетельствует о том, что у преподавателей вуза имеется ряд профессиональных дефицитов. Причины этих дефицитов разнообразны, так как различен опыт работы преподавателей, области профессиональных дефицитов и т.д.

Работа базировалась на нормативных документах, таких как «Стратегические приоритеты в сфере реализации государственной программы Российской Федерации "Развитие образования" до 2030 года». Профессиональные дефициты были рассмотрены в пяти основных областях профессионально-педагогической деятельности: научно-теоретической, методической, психолого-педагогической, коммуникативной и общепедагогической. Проведено и проанализировано исследование дефицитов в этих областях. Профессиональные дефициты выявлены с помощью социологического опроса преподавателей в офлайн- и онлайн-форматах по специально созданной анкете. Разработка анкеты производилась с использованием инструментов из различных областей психолого-педагогических знаний. Набор этих дефицитов уникален для каждого преподавателя. От профессиональных трудностей не застрахован ни один преподаватель: с ними сталкиваются как молодые, так и преподаватели с большим стажем.

Профессиональные педагогические дефициты зависят не только от личностных характеристик и развитых компетенций преподавателя, а также и от развивающей образовательной среды, в которой он находится. Преодолеть профессиональные дефициты поможет целенаправленная работа в данном направлении. Этой деятельностью занимается кафедра педагогики и психологии ДПО при повышении квалификации и профессиональной переподготовке преподавателей вуза.

**Ключевые слова:** профессиональная деятельность, профессиональные дефициты, области профессиональной деятельности, модель профессиональных дефицитов

## IDENTIFYING PROFESSIONAL AND PEDAGOGICAL DEFICIENCIES OF A MEDICAL UNIVERSITY TEACHER

Getman N.A., Kotenko E.N.

Omsk State Medical University

In this article, the authors presented certain results of a study devoted to identifying deficiencies in the psychological and pedagogical activities of medical university teachers. A definition is given to the concept of professional deficits as a lack (limitation) in professional competence that prevents the effective implementation of professional actions. The purpose of this work was to describe the areas of professional deficits of teachers of higher medical schools. In the article, the authors tried to answer the questions: How ready are the teaching staff of a medical university for changes in the higher education system? What professional deficiencies most often arise among teachers and how to deal with them? A number of studies conducted at the Department of Pedagogy and Psychology of Further Education indicate that university teachers have a number of professional deficiencies. The reasons for these deficits are varied, since the work experience of teachers, areas of professional deficits, etc. vary.

The work was based on regulatory documents, such as "Strategic priorities in the implementation of the state program of the Russian Federation "Development of Education" until 2030." Professional deficits were examined in five main areas of professional pedagogical activity: scientific-theoretical, methodological, psychological-pedagogical, communicative and general pedagogical. Research on deficits in these areas has been conducted and analyzed. Professional deficits were identified through a sociological survey of teachers in offline and online formats using a specially created questionnaire. The questionnaire was developed using tools from various areas of psychological and pedagogical knowledge. The set of these deficits is unique for each teacher. No teacher is immune from professional difficulties: both young and experienced teachers face them.

Professional pedagogical deficits depend not only on the personal characteristics and developed competencies of the teacher, but also on the developing educational environment in which he is located. Purposeful work in this direction will help to overcome professional deficits. This activity is carried out by the Department of Pedagogy and Psychology of Further Education during advanced training and professional retraining of university teachers.

**Key words:** professional activity, professional deficits, areas of professional activity, model of professional deficits

### Введение

В системе высшего образования в последнее время происходит достаточно много различных изменений, которые направлена на создание новых ФГОС, образовательных программ, систем оценивания, актуализацию технологического подхода к проектированию образовательного процесса и т.д. Однако, остается вопрос: Насколько педагогические кадры

медицинского вуза готовы к этим изменениям? Какие профессиональные дефициты чаще всего возникают у преподавателей и как с этим справляться? В документе «Стратегические приоритеты в сфере реализации государственной программы Российской Федерации "Развитие образования" до 2030 года» в пункте «...II. Описание приоритетов и целей государственной политики в сфере

реализации Программы, в том числе общие требования к политике субъектов Российской Федерации в сфере образования» указывается, что «.....к стратегическим национальным приоритетам в сфере реализации Программы относятся сбережение народа Российской Федерации и развитие человеческого потенциала, укрепление традиционных российских духовно-нравственных ценностей, культуры и исторической памяти, устойчивое развитие экономики Российской Федерации на новой технологической основе, развитие безопасного информационного пространства; ..... развитие системы кадрового обеспечения сферы образования, позволяющей каждому педагогу повышать уровень профессионального мастерства на протяжении всей профессиональной деятельности. ....Повышение доступности, эффективности и качества образования в соответствии с реалиями настоящего и вызовами будущего - одно из базовых направлений реализации государственной политики, общая рамка системных преобразований, которые обеспечат решение вопросов социально-экономического развития страны» [4].

Материалы и методы. Наше исследование базируется на компетентностном и деятельностном подходах. Используются теоретические методы: анализ научно-педагогической литературы, нормативно-правовой базы,

систематизация, обобщение; эмпирические методы: диагностические (наблюдение, анкетирование); прогностические (экспертная оценка). Результаты и обсуждение. Ряд исследований, проведенных на кафедре педагогики и психологии ДПО свидетельствует о том, что у преподавателей вуза имеется ряд профессиональных дефицитов. Причины этих дефицитов разнообразны, так как различен опыт работы преподавателей, области профессиональных дефицитов и т.д. [2] Вслед за различными авторами [2,3,4,5] в настоящем исследовании профессиональные дефициты нами определяются «...как недостаток (ограничение) в профессиональной компетентности, который препятствует эффективной реализации профессиональных действий» [2].

Данное определение положено в основу разработанной авторами модели профессиональных дефицитов, представленной на рисунке 1. Профессиональные дефициты были рассмотрены в пяти основных областях профессионально-педагогической деятельности: научно-теоретической, методической, психолого-педагогической, коммуникативной и общепедагогической.

Оценка профессиональных дефицитов проводилась при помощи социологического опроса преподавателей в офлайн- и онлайн-форматах по специально созданной анкете. Разработка анкеты производилась с использованием инструментов из различных областей психолого-педагогических знаний.

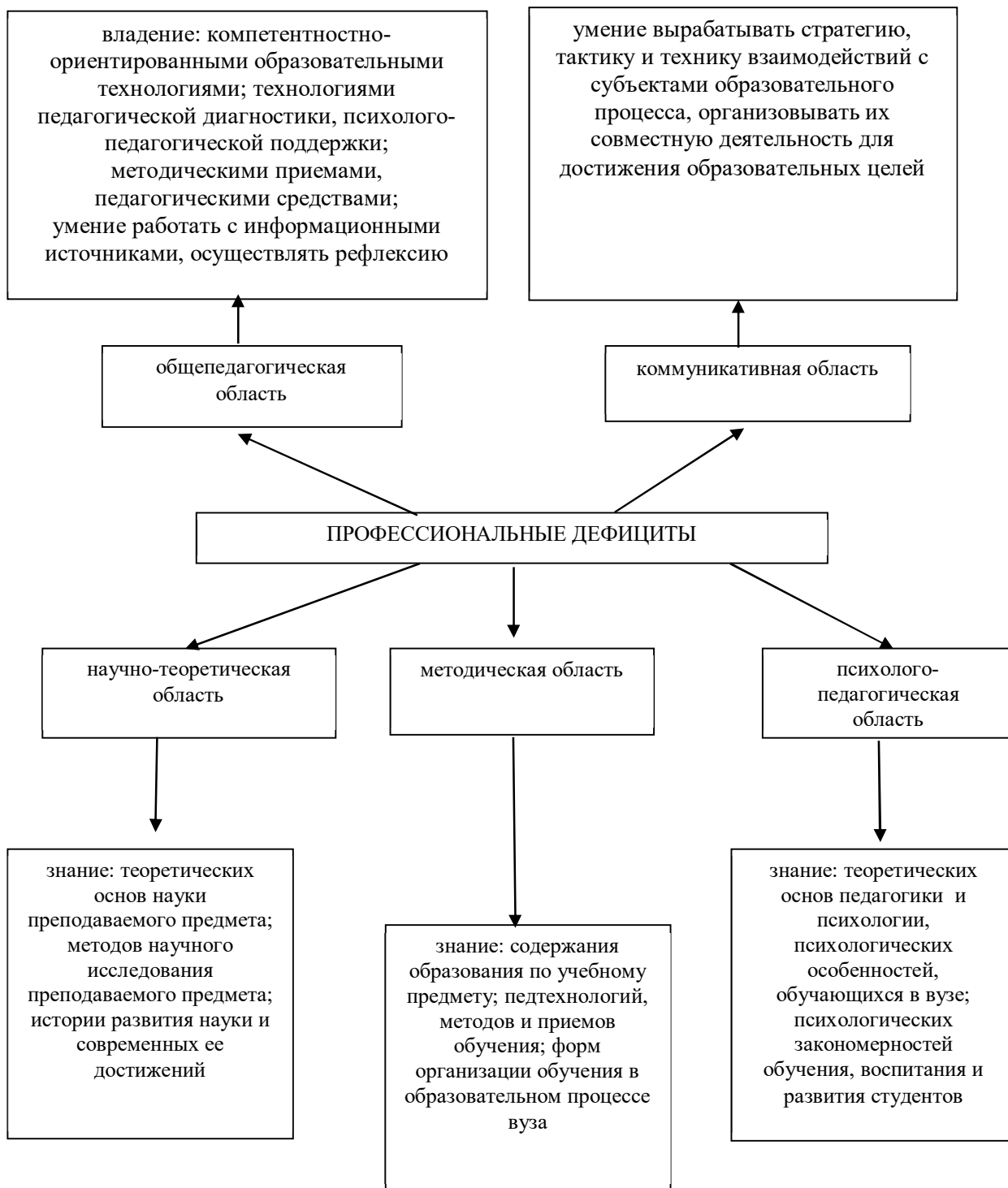


Рисунок 1. Модель профессиональных дефицитов преподавателя медицинского вуза



Представим некоторые вопросы анкеты:

**- в научно-теоретической области:**

1. Назовите периодичность ознакомления с нормативно-правовыми актами и документами в области образования (ФГОС);

А) 1 раз в месяц либо чаще;

Б) 1-2 раза в семестр;

В) 1 раз в год (в начале учебного года).

2. Читаете ли Вы научно-методическую и периодическую литературу по проблемам современной педагогики, образовательного процесса, методики преподавания Вашего предмета;

А) постоянно;

Б) если встретился интересующий меня материал по педагогике;

В) по мере необходимости.

3. Повышаете ли Вы уровень психолого-педагогической компетентности путем непрерывного образования (Life Long Learning);

А) постоянно;

Б) если встретился интересующий меня курс;

В) по мере необходимости.

4. Как часто Вы принимаете участие в психолого-педагогических конференциях;

А) постоянно;

Б) 1 раз в квартал;

В) если заинтересовала тематика конференции.

**- в методической области:**

1. Принимаете ли Вы участие в мастер-классах, тренингах, коучингах для преподавателей;

А) 1 раз в месяц либо чаще;

Б) 1-2 раза в семестр;

В) 1 раз в год.

2. Применяете ли Вы современные инновационные методики и технологии на занятиях;

А) постоянно;

Б) иногда;

В) по мере необходимости.

3. Как часто Вы повышаете уровень знаний основных программных продуктов, их функций и возможностей;

А) постоянно;

Б) иногда;

В) по мере необходимости.

4. Используете ли Вы карты индивидуального образовательного маршрута, мониторинга для отслеживания достижений, личного роста обучающихся;

А) постоянно;

Б) иногда;

В) по мере необходимости.

**- в психолого-педагогической области:**

1. Как часто Вы консультируетесь с опытными преподавателями для получения опыта выходов из кризисных ситуаций;

А) стараюсь не попадать в такие ситуации;

Б) иногда;

В) по мере необходимости.

2. Осваиваете ли Вы и применяете на практике психологические техники, которые позволяют стабилизировать Ваше психическое состояние;

А) постоянно;

Б) никогда;

В) по мере необходимости.

3. Владаете ли Вы тьюторской технологией и технологией коучинга;

А) да;

Б) не в полной мере;

В) слышал об этом, но не владею.

**- в коммуникативной области:**

1. Расширяете ли Вы профессиональные коммуникации с помощью чатов, форумов и т.д.

А) постоянно;

Б) иногда;

В) по мере необходимости.

2. Удастся ли Вам создать гармоничную образовательную среду, быть толерантным и терпимым с целью предотвращения возможных конфликтов;

А) создаю постоянно;

Б) не в полной мере;

В) не вижу необходимости в этом.

3. Удастся ли Вам доброжелательно и уверенно давать обратную связь и совет обучающимся;

А) постоянно;

Б) иногда;

В) по мере необходимости.

**- в общепедагогической области:**

1. Оцените Ваш уровень владения компетентностно-ориентированными образовательными технологиями:

А) высокий уровень;

Б) владею не в полной мере;

В) слышал об этом, но не владею.

2. Способны ли Вы осуществлять психолого-педагогическую поддержку обучающихся:

А) да, делаю это постоянно;

Б) не в полной мере;

В) слышал об этом, но не осуществляю, так как не вижу необходимости.

3. Оцените Вашу способность осуществлять оценочно-ценностную рефлексию:

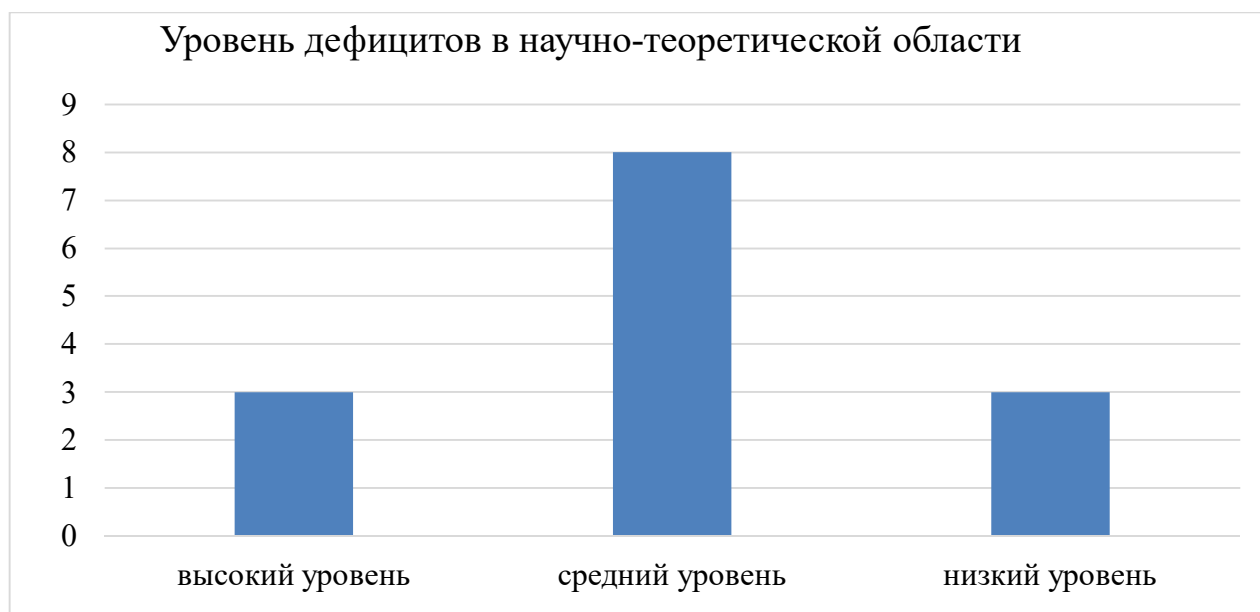
А) высокий уровень способности;

Б) способен не в полной мере;

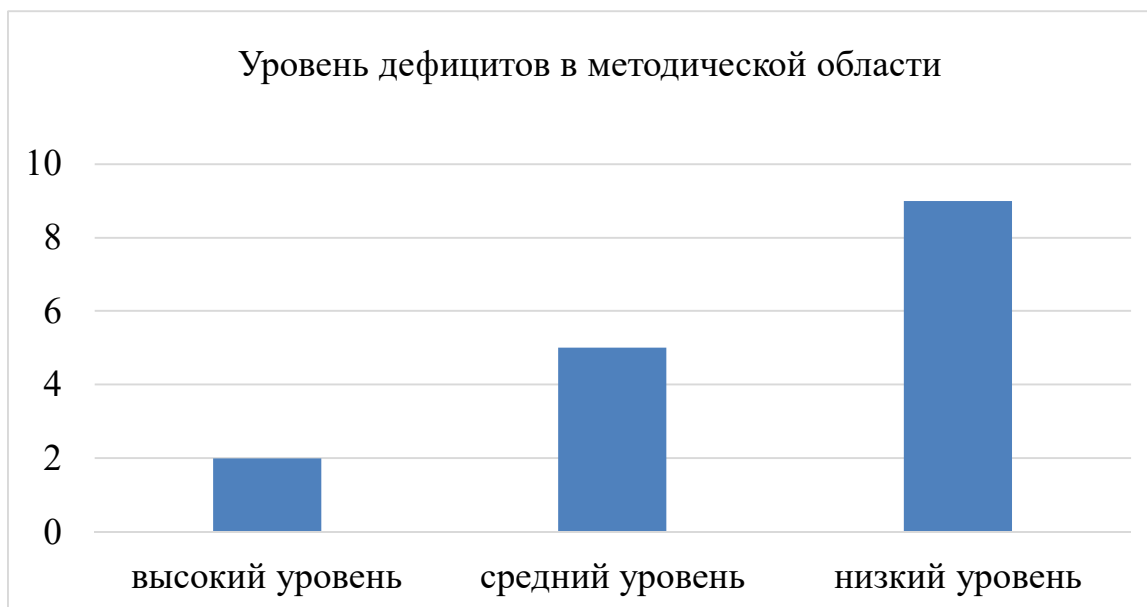
В) слышал об этом, но не осуществляю

*В результате диагностики, в которой было задействовано 16 преподавателей первого года обучения по программе профессиональной переподготовки «Преподаватель профессионального обучения», мы получили следующие результаты:*

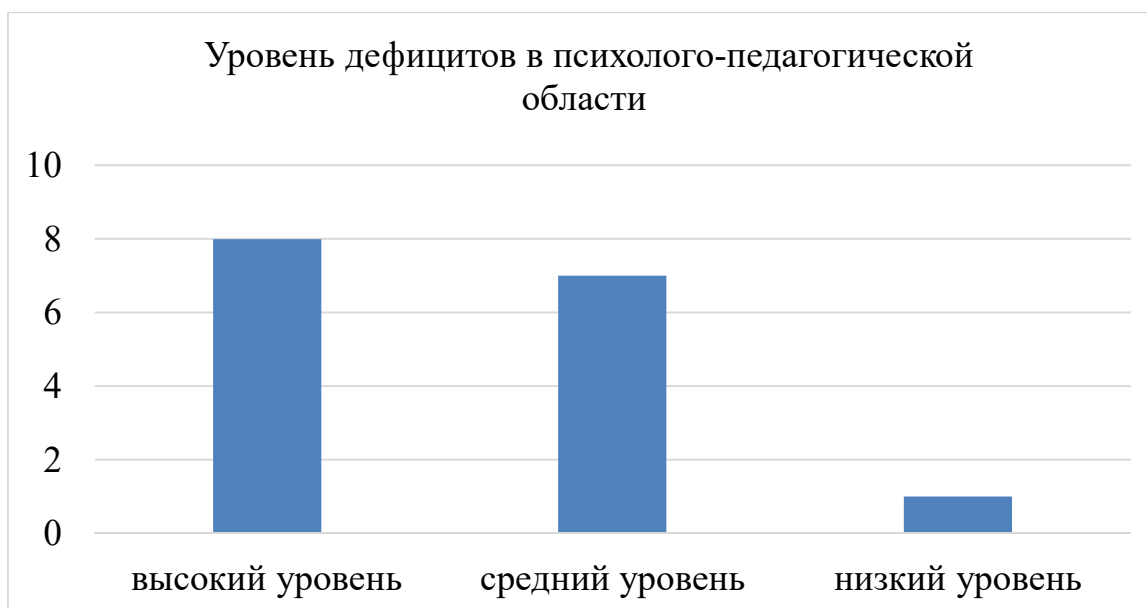
*- в научно-теоретической области: 5 (31%) преподавателей не имеют явных дефицитов, 8 (50%) преподавателей показали средний уровень дефицитов, 3 (19%) преподавателей испытывают дефициты в данной области (данные представлены на диаграмме)*



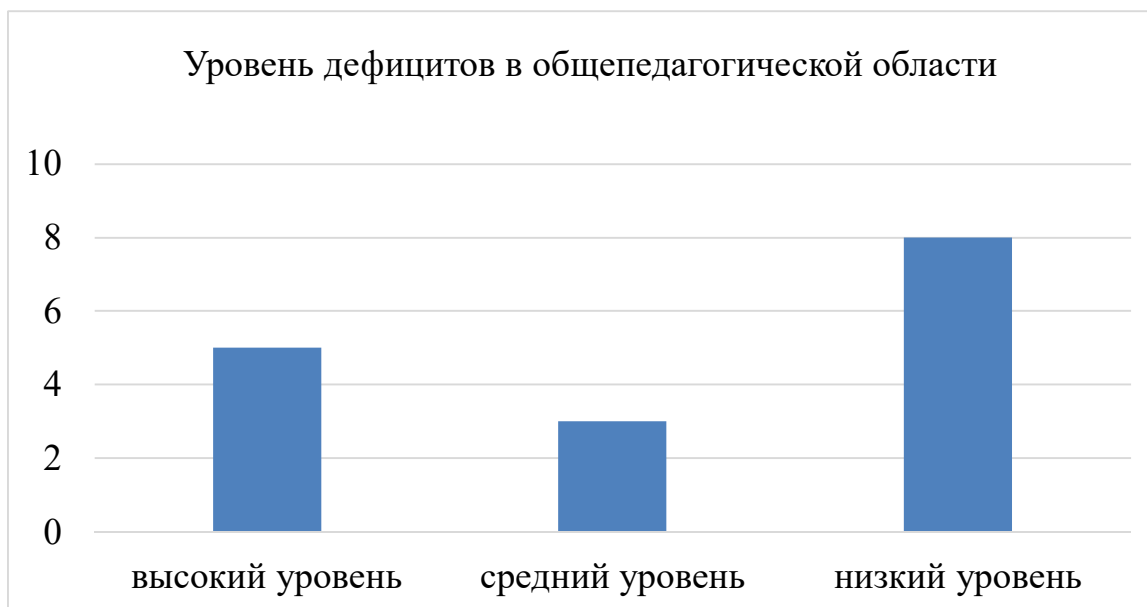
*- в методической области: 9 (56%) преподавателей не имеют явных дефицитов, 5 (31%) преподавателей показали средний уровень дефицитов, 2 (13%) преподавателей испытывают дефициты в данной области (данные представлены на диаграмме)*



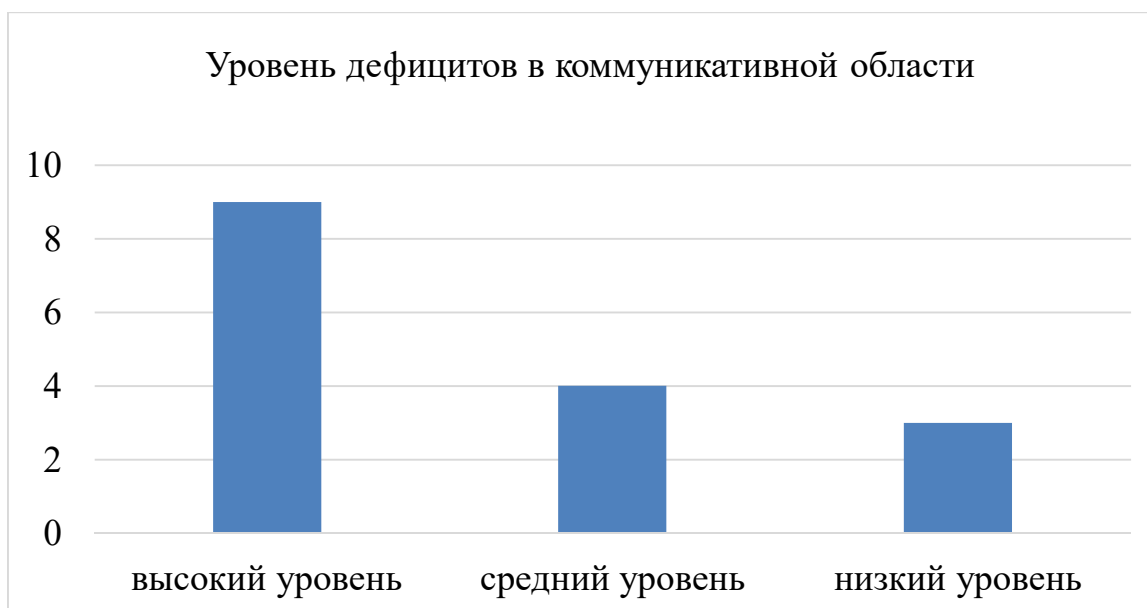
- в психолого-педагогической области: 1 (6%) преподавателей не имеют явных дефицитов, 7 (44%) преподавателей показали средний уровень дефицитов, 8 (50%) преподавателей испытывают дефициты в данной области (данные представлены на диаграмме)



- в общепедагогической области: 8 (50%) преподавателей не имеют явных дефицитов, 3 (19%) преподавателей показали средний уровень дефицитов, 5 (31%) преподавателей испытывают дефициты в данной области (данные представлены на диаграмме).



- в коммуникативной области: 3 (19%) преподавателей не имеют явных дефицитов, 4 (25%) преподавателей показали средний уровень дефицитов, 9 (56%) преподавателей испытывают дефициты в данной области (данные представлены на диаграмме)



Заключение. Первый этап исследования дефицитов в психолого-педагогической деятельности преподавателя показал, что выявленные профессиональные дефициты из различных областей деятельности, осознаются преподавателем.

Набор этих дефицитов уникален для каждого преподавателя. От профессиональных трудностей не застрахован ни один преподаватель: с

ними сталкиваются как молодые, так и преподаватели с большим стажем.

Профессиональные педагогические дефициты зависят не только от личностных характеристик и развитых компетенций преподавателя, а также и от развивающей образовательной среды, в которой он находится. Преодолеть профессиональные дефициты поможет целенаправленная работа в данном направлении. Этой деятельностью

занимается кафедра педагогики и психологии ДПО при повышении

квалификации и профессиональной переподготовке преподавателей вуза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гетман Н.А., Котенко Е.Н., Полянская Н.А., Павлинова Е.Б., Савченко О.А. Профессионально-педагогические затруднения в деятельности начинающего преподавателя: вопросы, проблемы, перспективы преодоления// Современные проблемы науки и образования. 2023. № 2. С. 37. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=53701821> (Дата обращения 25.01.2024).
2. Новопашина Л.А., Григорьева Е.Г., Кузина Д.В., Черкасова Ю.А. Типология профессиональных дефицитов учителей красноярского края//Вестник Красноярского государственного педагогического университета им. В.П. Астафьева (Вестник КГПУ). 2021. № 4 (58). С. 5-20. DOI: <https://doi.org/10.25146/1995-0861-2021-58-4-299>(Дата обращения 19.12.2023).
3. Собкин В.С., Калашникова Е.А. Профессиональные предпочтения учащихся и социокультурные трансформации

- профессиональных групп // Социальная психологи и общество. 2020.Т.11, №3. С. 114-134. DOI: <https://doi.org/10.17759/sps.2020110308> (Дата обращения 15.01.2024).
4. Стратегические приоритеты в сфере реализации государственной программы Российской Федерации "Развитие образования" до 2030 года URL:[https://www.consultant.ru/document/cons\\_dос\\_LAW\\_286474/9b3c60e164a8173e5ec881c3ac776ae45f8d7c26/](https://www.consultant.ru/document/cons_dос_LAW_286474/9b3c60e164a8173e5ec881c3ac776ae45f8d7c26/) (Дата обращения 13.11.2023).
5. Шкерина Л.В. Профессиональные дефициты учителя математики и их причины//Вестник Красноярского государственного педагогического университета им. В.П. Астафьева (Вестник КГПУ). 2021. № 2 (56). С. 82-92. DOI: <https://doi.org/10.25146/1995-0861-2021-56-2-274> (Дата обращения 19.12.2023).